

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2012

THESE N°

LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE ET LA PLACE DE
L'IMMUNOTHERAPIE DANS SON TRAITEMENT

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 22 Juin 2012

par

Frédérique ASTIER

née le 17 décembre 1987, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. BUXERAUD Jacques, Professeur.....Président
Mme MOREAU Jeanne, Maître de conférencesDirectrice
Mme le Docteur BONNET Christine, RhumatologueJuge
Mme CHAROY Adeline, Docteur en pharmacieJuge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2012

THESE N°

LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE ET LA PLACE DE
L'IMMUNOTHERAPIE DANS SON TRAITEMENT

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 22 Juin 2012

par

Frédérique ASTIER

née le 17 décembre 1987, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. BUXERAUD Jacques, Professeur.....Président
Mme MOREAU Jeanne, Maître de conférencesDirectrice
Mme le Docteur BONNET Christine, RhumatologueJuge
Mme CHAROY Adeline, Docteur en pharmacieJuge



DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences
2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
-----------------------	-----------------------------------

REMERCIEMENTS

A Monsieur BUXERAUD, professeur de chimie organique et thérapeutique. Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Je tiens également à vous remercier pour ces six années d'études au cours desquelles vous nous avez fait partager votre savoir.

A Madame COOK-MOREAU, maître de conférences en immunologie. Je vous remercie de m'avoir fait le plaisir d'accepter de diriger cette thèse. Merci également pour votre gentillesse, votre patience et votre disponibilité tout au long de la rédaction de cet essai. Soyez assurée de mon profond respect.

A Madame BONNET, rhumatologue au CHRU de Limoges. Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury et de m'avoir consacré une partie de votre temps. Soyez assurée de ma parfaite considération.

A Madame CHAROY, docteur en pharmacie et pharmacien titulaire. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre officine, de m'avoir encadrée pendant ces six derniers mois, et de m'avoir fourni de précieux conseils pour l'avenir. Ce fut un plaisir de travailler avec vous. Je remercie également toute votre équipe officinale, Nadine, Isabelle et Romain pour leur bonne humeur et leur aide précieuse.

A Madame BIGOURIE et à toute l'équipe de l'AFS. Je vous remercie de bien avoir voulu m'aider et de m'avoir fourni la documentation nécessaire à l'écriture de cette thèse.

A Madame DUFAURET-LOMBARD, rhumatologue au CHRU de Limoges. Je vous remercie de m'avoir fourni des photos pour illustrer ma thèse.

A mes parents. Merci de m'avoir permis de faire ces études et de m'avoir supportée pendant mes nombreux moments de doute. Merci pour votre soutien infailible. Je suis consciente que je vous dois beaucoup et je souhaite que vous trouviez ici l'expression de mon éternelle reconnaissance.

A Alexis. Merci d'être à mes côtés. Tu as toujours cru en moi, même quand moi je n'y croyais plus. Tu m'as aidée à supporter toutes les épreuves et à ne pas sombrer. Pour tout ce que tu m'apportes et pour tout ce que nous avons à partager, je veux que tu saches que je t'aime.

A Vanessa et à David. J'espère que cet ouvrage vous aidera à y voir plus clair. Mention spéciale à ma jumelle blonde pour m'avoir supportée pendant nos quatre années d'études communes. Je te remercie chaleureusement pour ton amitié, et pour nos délires. J'espère que l'avenir vous sourira à tous deux, vous le méritez.

A mes amis de fac, Anita, Evodie, Hélène, Claire-Marie, Charlotte, Aurélien et à tous les bons moments que nous avons passés ensemble. J'espère que nous ne perdrons pas le contact.

A Emilie et Hortense et à notre trio infernal. Sachez que malgré l'éloignement, vous aurez toujours une place spéciale dans mon cœur.

A Stella et Didier, Aurélie et Jérôme, et Kevin. Merci de votre accueil et de votre gentillesse.

ABREVIATIONS

A.A: Acides amines

AAN : Anticorps anti-nucléaire

ACPAs : Anti-Citrullinated Protein/Peptide Antibodies

AFS : Association France Spondylarthrites

AINS: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANTXR2: vascular morphogenesis protein gene anthrax toxin receptor 2

ARTS1: Aminopeptidase Regulator of TNFR1 shedding

5-ASA : Acide 5-Aminosalicylique

ASAS: Assesment of SpondyloArthritis International Society

ASAS 20, 40, 50, 70, 5/6 : Critères de réponse thérapeutique mis en place par le groupe ASAS

ASAS-IC : Assesment of SpondyloArthritis International Society- Improvement Criteria

ASDAS : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

ASQol : Ankylosing Spondylitis Quality of life

Asp: Acide aspartique

ASspi MRI-a : Ankylosing Spondylitis spinal MRI activity

AVC : Accidents Vasculaires Cérébraux

β 2m: Beta 2 microglobuline

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index

BAS-G: Bath Ankylosing Spondylitis Global-Score

BASMI : Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

BASRI : Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index

BAV: Bloc Auriculo-Ventriculaire

BMP: Bone Morphogenic Protein

BPCO : Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive

CARD9: innate immune receptor caspase recruitment domain family member 9

CARD15/NOD2: Nucleotide-binding Oligomerization Domain containing 2

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

COX-2 : Cyclo-oxygénase de type II

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène

CRP : Protéine C réactive

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

CTLA-4 : Cytotoxic T Lymphocyte Associated molecule 4

CYP450 : Cytochrome P450

Cys : Cystéine

DAMPS: Damage Associated Molecular Patterns

DHR : Dihydrofolate réductase

DKK-1: Dickkopf related protein 1

DMARD : Disease Modifying Antirheumatic Drugs

DMO : Densité Minérale Osseuse

EBV: Epstein - Barr virus

EDP : Echographie Doppler Puissance

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ou dosage immunoenzymatique sur support solide

EMG : ElectroMyoGraphie

ERAP1: Endoplasmic Reticulum associated Aminopeptidase 1

ESSG: European Spondylarthropathy Study Group

EULAR : European League Against Rheumatism

EuroQol : European Quality of life

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FMF : Fièvre Méditerranéenne Familiale

G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor

GFEES : Groupe Français d'étude génétique des Spondylarthropathies

GM-CSF: Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor

Glu : Glutamine

pGR: Glucagon Receptor

GUESS : Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System

H⁺ : protons ou noyaux d'Hydrogène

HAS : Haute Autorité de Santé

His: Histidine

HLA-B27: Human Leukocyte Antigen B27

HLA-DRB1/DR8: Human Leukocyte Antigen DRB1/DR8

HSP: Heat Shock Protein ou Protéine du choc thermique

anti-hsp65 : Anticorps anti protéine du choc thermique de 65 kDa

IgA : Immunoglobuline A

IL-1, 6, 10, 17, 22, 23: Interleukines 1, 6, 10, 17, 22, 23

IL-23R: Récepteur de l'Interleukine 23

IL-1ra : Récepteur antagoniste de l'IL-1

IL-1R2 : Récepteur de type 2 de l'Interleukine 1

IL-6R α : Récepteur α de l'Interleukine 6

IL-17 RA : Récepteur spécifique de l'IL-17A

IL-17 RC : Récepteur spécifique de l'IL-17 F

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intra-Veineux

kDa : kilo Dalton

KIR : Killer Immunoglobulin receptor

LB : Lymphocytes B

LILR : Leukocyte Immunoglobulin Like Receptor

LMP2 : Latent membrane protein 2

LMP2/ LMP7 : Low Molecular mass Polypeptide 2 ou 7

LPS : Lipopolysaccharides

LT CD4+ : Lymphocytes T CD4+

LT CD8+ : Lymphocytes T CD8+

LTh0 : Lymphocytes T CD4+ naïfs

LTh 1 : Lymphocytes T Helper 1

LTh17: Lymphocytes T Helper 17

LTreg : Lymphocytes T régulateurs

MASEI : Madrid Sonography Enthesitis Index

anti-MCV : Anti-Mutated Citrullinated Vimentin

MEFV: Gène codant pour la fièvre méditerranéenne familiale

MEP: Motor Evoked Potentials

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

MMP : Matrix Metalloproteinase

MRI : Magnetic Resonance Imaging

mSASSS : modified SASSS

MTx : Méthotrexate

NAD : Nombre d'articulations douloureuses

NAG : Nombre d'articulations gonflées

NASC : North American Spondylarthritis Consortium

NFκB: Nuclear Factor-Kappa B

NK: Natural Killers

NO: Oxyde nitrique ou monoxide d'azote

NOS : NO synthase

NYHA : New-York Heart Association

OMERACT : Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials

PAMPs: Pathogen Associated Molecular Patterns

PAL: Phosphatases Alcalines

PCR: Polymerase Chain Reaction

PGE2: Prostaglandine E2

PNE: Polynucléaires Eosinophiles

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

PR: Polyarthrite Rhumatoïde

RANK/RANKL : Receptor activator of NFκB/ligand

RASSS : Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score

RCH : Rectocolite Hémorragique

SA: Spondylarthrite Ankylosante

SAA: Serum Amyloid A

SASSS : Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score

SC : Voie sous-cutanée

SEI : Spanish Enthesitis Index

SF12 : Physical Component Summary Scale

SF36 : Medical Outcomes Study Short Form 36

sIL-6R : Récepteur soluble de l'IL-6

SSEP: SomatoSensory Evoked Potential

SPARCC : Spondyloarthritis Research Consortium of Canada score

SSZ : Sulfasalazine

STIR : Short Tau Inversion Recovery

TAP: Transporter associated with Antigen Protein

TCR: T Cells Receptor

TCZ : Tocilizumab

TDM : Tomodensitométrie

TGF- β : Transforming Growth Factor β

TLR: Toll Like Receptor

TNF α : Tumor Necrosis Factor α ou Facteur de Nécrose Tumorale

TNFR1 : Récepteur de type 1 au TNF

TNFR-55 ou 75 : Récepteurs solubles ou membranaires du TNF

TRADD: TNF Receptor type 1 Associated Death Domain

UPR: Unfolded Protein Response

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VHB : Virus de l'Hépatite B

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VIPR1: Vasoactive Intestinal Polypeptide Receptor 1

VS: Vitesse de Sédimentation

Wnt : Wg + Int (Wingless + site d'intégration)

WTCCC : Welcome Trust Case-Control Consortium

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

ABREVIATIONS

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : LA MALADIE

1. EPIDEMIOLOGIE

2. ETIOLOGIE

2.1. Les facteurs génétiques

2.2. Facteurs environnementaux

3. PHYSIOPATHOLOGIE

3.1. L'inflammation

3.2. Mécanisme inflammatoire et destruction osseuse

3.3. La synthèse osseuse excessive

3.4. Lien entre inflammation et synthèse osseuse

4. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

4.1. Les manifestations rhumatismales

4.2. Les manifestations extra-articulaires

5. DIAGNOSTIC

5.1. Les Critères de diagnostic

5.2. L'Imagerie

5.3. Les critères biologiques

5.4. Les critères d'activité

DEUXIEME PARTIE : LES TRAITEMENTS

1. LES TRAITEMENTS NON-PHARMACOLOGIQUES

2. LES MEDICAMENTS UTILISES EN PREMIERE INTENTION

3. LES MEDICAMENTS UTILISES EN SECONDE INTENTION

3.1. Les traitements de fond conventionnels : Les DMARD

3.2. Les biothérapies : Traitement par anti-TNF α

3.3. Les autres biothérapies

TROISIEME PARTIE : CAS CLINIQUES

1. LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE ET SON TRAITEMENT : CE QU'EN PENSENT LES PATIENTS.

2. TRAITEMENT PAR BIOTHERAPIES : LES PATIENTS SONT-ILS SUFFISAMMENT INFORMES ?

2.1. Quelles associations médicamenteuses possibles ?

2.2. Anti-TNF α et vaccinations

2.3. Anti-TNF α et grossesse

2.4. Anti-TNF α et soins dentaires et chirurgicaux

2.5. Bénéfices des Anti-TNF α

2.6. Anti-TNF α et infections

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

INTRODUCTION

La Spondylarthrite ankylosante (SA) est le chef de file d'un groupe de rhumatismes inflammatoires communément appelés spondylarthropathies incluant les arthrites réactionnelles, l'arthrite psoriasique, les spondylarthrites indifférenciées, les rhumatismes associés aux entérocolopathies (Rectocolite hémorragique RCH, maladie de Crohn...), ainsi que certaines spondylarthrites juvéniles. Ces pathologies sont caractérisées par des manifestations cliniques et radiologiques communes telles que des lombalgies inflammatoires, une atteinte des enthèses et des articulations périphériques, ainsi que des manifestations extra-articulaires touchant la peau, le cœur, les yeux et les poumons. Elles présentent également le même terrain génétique prédisposant, dominé par l'antigène HLA-B27 (Human Leukocyte Antigen B27) [1-4].

Etymologiquement, spondylarthrite ankylosante vient du grec « spondylos » qui signifie vertèbre, « arthrite » faisant référence à l'inflammation articulaire et « ankylosante » qui évoque la raideur des articulations. Cette pathologie est en effet une maladie rhumatismale inflammatoire chronique, évoluant par poussées, qui touche principalement les articulations sacro-iliaques et le squelette axial mais qui peut aussi atteindre les articulations périphériques et les enthèses. Au cours de l'évolution de la maladie, des dommages structuraux et fonctionnels peuvent survenir, telle que la rigidification de la colonne, avec pour conséquence une altération de la qualité de vie.

La SA touche le sujet jeune et prédomine chez le sexe masculin. A ce jour, ses origines sont encore méconnues mais il semblerait que la coexistence de facteurs génétiques et environnementaux soit nécessaire à son apparition.

Dans une première partie, nous étudierons la maladie, ses origines présumées et leurs conséquences sur le système immunitaire, ses manifestations cliniques, radiologiques et les éléments nécessaires à son diagnostic.

Par la suite, nous verrons quels sont les traitements employés, leur efficacité et leurs contraintes.

Enfin, nous nous pencherons sur les témoignages de quatre patients atteints de SA, que nous analyserons et comparerons à l'exposé précédemment présenté.

PREMIERE PARTIE : LA MALADIE

1. EPIDEMIOLOGIE

La SA est une maladie touchant principalement le sujet jeune. Les premiers symptômes apparaissent dans 80 % des cas avant l'âge de 30 ans, contre seulement 5 % des cas après 45 ans [1]. L'âge moyen de survenue de cette pathologie est de 26 ans [1, 5].

Les sujets de sexe masculin sont majoritairement touchés, avec un sex-ratio d'en moyenne 2 ou 3 hommes pour 1 femme [2, 3]. Cependant, celui-ci peut varier au niveau mondial de 2 hommes pour 1 femme à 9 hommes pour 1 femme selon les populations étudiées [6] (Tableau 1).

Population	Homme : Femme
Tromso (Laponie) Norvège	3,9-6,1 : 1
Population européenne générale	2 : 1
Grèce	4,7 : 1
Suisse	1,9 : 1
Finlande	2,3 : 1
Singapour	3,2 : 1
Chine	4,5 : 1
Japon	5,4 : 1
Inde	9,1 : 1
Turquie	1,2 : 1

Tableau 1 : Sex-ratio dans la SA [6].

De nombreuses études ont évalué les taux d'incidence et de prévalence de la SA dans les diverses régions du globe, mais les différences méthodologiques rendent difficile la comparaison et l'interprétation des résultats entre les pays ou pour un même pays.

Trois principaux facteurs influencent ces taux :

- La sélection de la population à étudier.
- Les paramètres de dépistage des patients atteints de la maladie.
- La variation fréquente au sein d'une même population, pour certains groupes ethniques, de la prévalence de la SA.[1, 7]

Ce dernier facteur serait dû au fait que la prévalence et l'incidence de la SA seraient en étroite corrélation avec la fréquence de l'antigène HLA-B27 dans les différentes populations. Ainsi, les peuples chez lesquels un taux élevé d'antigène HLA-B27 est retrouvé, ont une incidence ou une prévalence plus élevée pour la maladie [1, 2, 6, 7]. Les différences géographiques et ethniques dans la répartition de l'antigène HLA-B27 suggèrent l'existence d'un gradient décroissant Nord-Sud pour ce qui est de la prévalence et de l'incidence de la maladie. [8] (Tableau 2 et Illustration 1)

Les prévalences les plus élevées de l'HLA-B27 et de la SA sont retrouvées dans les populations natives du cercle polaire arctique et des régions subarctiques de l'Eurasie et d'Amérique du Nord [7]. La SA est quasi-absente en Amérique du Sud, en Australie et en Afrique, même si en Afrique occidentale, la fréquence du HLA-B27 est non négligeable (2 à 9 %). La maladie serait même absente chez les sujets porteurs de l'allèle B*2705 dont l'association avec la SA a été clairement prouvée. Ceci prouverait qu'outre le HLA-B27, d'autres facteurs sont nécessaires au développement de la maladie. Des résultats similaires ont aussi été trouvés dans la population afro-américaine. Ainsi la proportion de personnes porteuses du HLA-B27 dans cette population serait de l'ordre de 2 à 4 %, contre 8 % dans la population caucasienne. De plus, seulement 50 % des sujets spondylarthritiques afro-américains seraient HLA-B27 positifs contre 90 % dans la population caucasienne [7].

Population	Prévalence de la SA (%)	Incidence de la SA (/100 000)	Fréquence du HLA-B27 (%)
Norvège Laponie	0,41 ⁽¹⁾ ; 1,1-1,4 ⁽²⁾ 1,8 ⁽²⁾	7,26-10 ⁽²⁾	14 ⁽³⁾ -16 ⁽²⁾ 24 ⁽²⁾
Finlande	0,15 ⁽²⁻³⁾ -1,6 ⁽²⁾	6,9 ⁽²⁾	12-16 ⁽²⁻³⁾
Grèce	0,24 ⁽²⁻³⁾ - 0,29 ⁽³⁾	1,5 ⁽²⁾	5,4 ⁽²⁻³⁾
Turquie	0,14 ⁽³⁾ - 0,49 ⁽²⁾		7-14 ⁽³⁾
France	0,3-0,4 ⁽⁴⁾		7,5-12 ⁽³⁾
Allemagne	0,55-0,86 ⁽²⁾		9,5 ⁽²⁻³⁾
USA	0,10-0,12 ⁽²⁾		0,21 ⁽²⁾
Japon	0,007 ⁽²⁻³⁾ - 0,2 ⁽²⁾	0,48 ⁽²⁾	0,5 ⁽²⁻³⁾
Chine	0,1-0,4 ⁽³⁾ ou 0,19-0,54 ⁽²⁾		2-9 ⁽²⁻³⁾
Esquimaux d'Alaska	0,2-0,4 ⁽²⁻³⁾		25-40 ⁽²⁻³⁾
Indiens Haïda (Ouest canadien)	4,5-10 ⁽²⁻³⁾		50 ⁽²⁻³⁾
Australie Amérique du sud	Quasi Absente ⁽²⁻³⁾		Proche de 0 ⁽²⁻³⁾
Afrique sub-saharienne Ouest Africain	Quasi Absente ⁽²⁻³⁾		<1 ⁽²⁻³⁾ 2-9 ⁽³⁾

Tableau 2 : Récapitulatif des prévalences et incidences de la SA dans le monde, ainsi que de la fréquence du HLA-B27. (1) = [9] ; (2) = [6] ; (3) = [7].

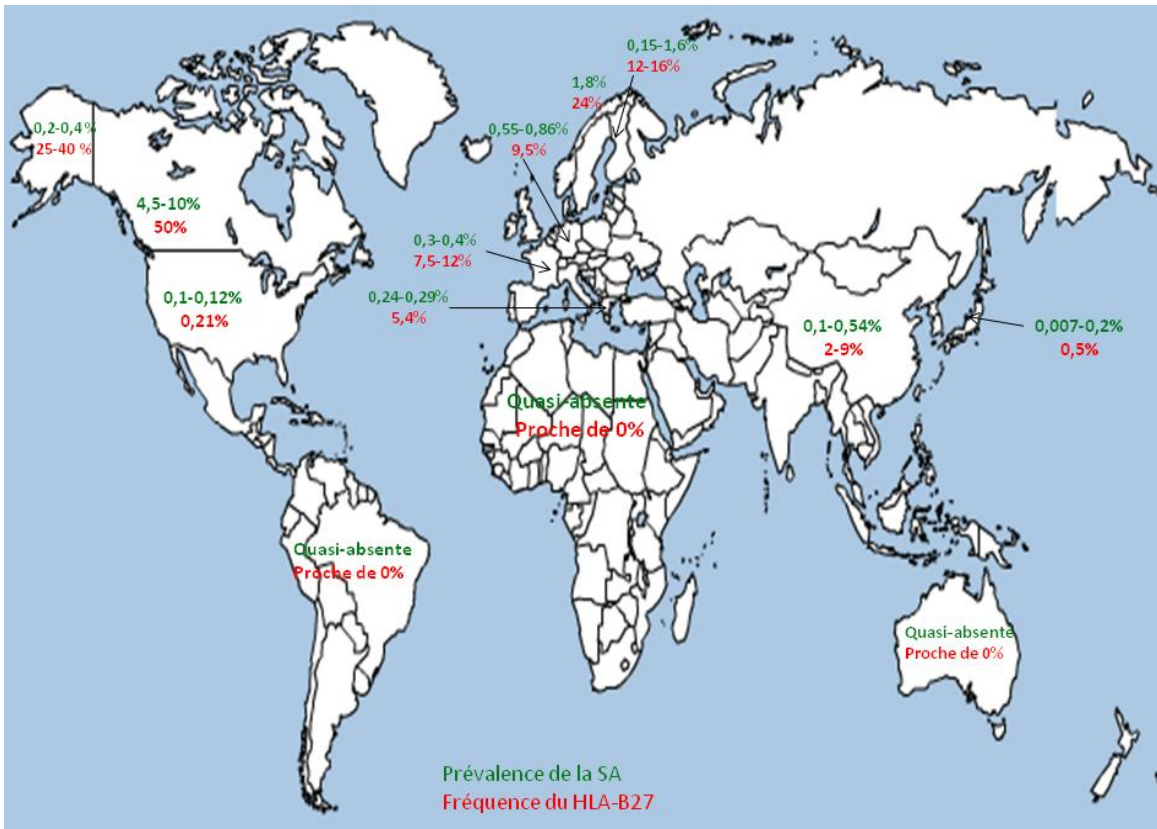


Illustration 1 : Gradient décroissant Nord/Sud de la prévalence de la SA et de la fréquence du HLA-B27.[6, 7, 9]

2. ETIOLOGIE

La physiopathologie de la SA n'a pas encore été à ce jour élucidée. Cependant, plusieurs facteurs favorisant l'apparition de la maladie ont été identifiés. Il s'agirait d'une coexistence entre facteurs génétiques et environnementaux, ainsi que du développement d'une réponse immunitaire anormale.

2.1. Les facteurs génétiques

L'existence de facteurs génétiques prédisposant au développement de la SA est suggérée par la fréquence élevée des formes familiales. Elle est confirmée par de forts taux de concordance entre jumeaux monozygotes et par une héritabilité élevée chez les personnes apparentées aux sujets atteints.

Les études familiales ont montré que ces facteurs génétiques contribuent à la susceptibilité de la SA à hauteur de 80 à 90 % [10]. Des études françaises sur 200 familles ont permis d'établir le rôle majeur de l'antigène HLA-B27 sur les manifestations cliniques articulaires et extra-articulaires de la maladie [4].

Diverses études sur des paires gémellaires ont permis d'établir des taux de concordance pour la maladie. Une première, conduite en Finlande, concluait à un taux de concordance de 50 % entre jumeaux monozygotes et de 15 % entre dizygotes. Une seconde, originaire du Royaume-Uni, indiquait un taux de concordance de 75 % entre jumeaux monozygotes et de 12,5 % entre dizygotes [4, 11]. Dans les deux cas, nous remarquons une large différence des taux de concordance entre jumeaux monozygotes et dizygotes, ce qui montre le rôle crucial des facteurs génétiques dans la prédisposition à la maladie. De plus, la différence de taux persiste même après la prise en compte de la présence de l'antigène HLA-B27, respectivement 63 % de monozygotes HLA-B27+ contre 23 % de dizygotes HLA-B27+, ce qui suggère que l'HLA-B27 n'est pas le seul facteur génétique prédisposant à la SA.[1, 12, 13]

L'héritabilité d'une maladie désigne l'augmentation du risque de développer la maladie chez les apparentés de patients, par rapport à celui de la population générale.[14]

Selon une méta-analyse, le risque de développer une SA chez les germains est de 8,2 %, contre 7,9 % chez les parents de malades. Le risque dans la population générale étant aux environs de 0,1 %, l'héritabilité de la maladie se situerait aux alentours de 80, ce qui signifierait que les apparentés

d'un sujet atteint de spondylarthrite ont 80 fois plus de risques de développer la maladie par rapport à la population générale [11, 15]. D'autres études ont reconsidéré l'héritabilité à la baisse et ont estimé que le risque de survenue de la maladie serait 40 à 60 fois supérieur chez une famille dont l'un des membres est atteint [16]. En ce qui concerne les apparentés du second degré, le risque chute à 1 %, et la baisse nette observée entre premier et second degré de parenté confirme que plusieurs gènes sont impliqués dans l'apparition de la maladie [11].

Au vu de ces observations, nous pouvons considérer que la SA n'est pas une maladie monogénique mais bien polygénique. Plusieurs facteurs génétiques prédisposant ont été à ce jour identifiés, c'est le cas notamment de l'antigène HLA-B27, du gène codant pour le récepteur de l'Interleukine 23 (IL-23R), et du gène ARTS1 (Aminopeptidase Regulator of TNFR1 Shedding) codant pour une protéine intervenant notamment dans le clivage des récepteurs membranaires de cytokines pro-inflammatoires. Néanmoins, bien d'autres facteurs restent encore à découvrir pour élucider la physiopathologie de la maladie [17].

2.1.1. HLA-B27

2.1.1.1. Structure

L'antigène humain leucocytaire B27 ou HLA-B27 est une molécule appartenant au Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I. Le CMH est une région génétique localisée sur le bras court du chromosome 6 ou 6p [4, 14, 15, 18], qui code pour des molécules intervenant dans la régulation des réponses immunitaires innée et adaptative [19].

L'HLA-B27, comme toutes les molécules HLA de classe I, est distribuée sur l'ensemble des cellules nucléées et sur les plaquettes [15].

Elle est organisée en hétérodimère et est ainsi composée d'une chaîne lourde α à trois domaines $\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$, à l'origine du polymorphisme allélique, associée par liaison covalente à une chaîne légère non polymorphe ou $\beta 2$ microglobuline ($\beta 2m$) (Illustration 2) [4, 15, 18]. Les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ constituent un sillon dont le fond est tapissé de feuilletts β antiparallèles, tandis que les parois sont formées d'hélices α [15]. Ce sillon comporte également six poches latérales nommées par les lettres A à F, dont le rôle est de permettre l'insertion, grâce à des acides aminés qui constituent des résidus d'ancrage spécifiques (Illustration 3), d'un peptide antigénique d'origine endogène et composé généralement de neuf acides aminés, puis de le présenter aux lymphocytes T CD8+ (LT CD8+) avec une grande efficacité et permettre ainsi une meilleure lutte contre les infections.

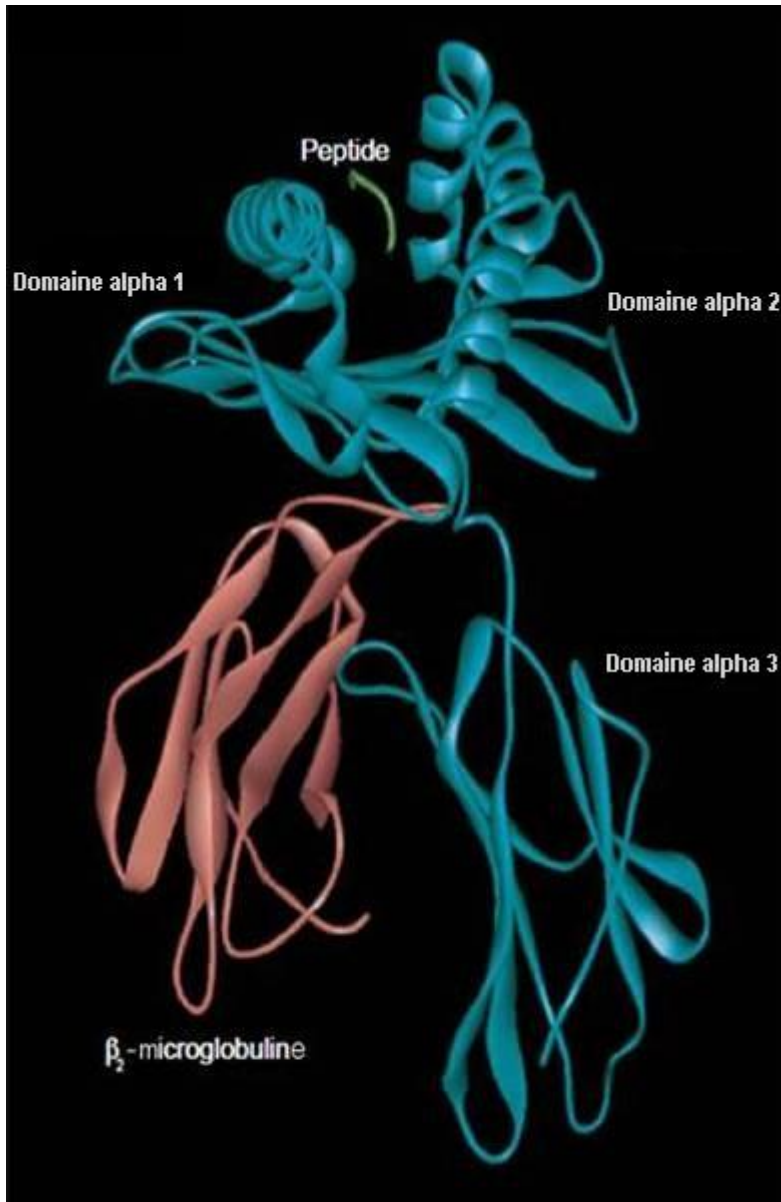


Illustration 2 : Structure tridimensionnelle de la molécule HLA-B27. Organisation en hétérodimère avec une chaîne lourde à trois domaines $\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$ et une chaîne légère $\beta 2$ microglobuline [17].

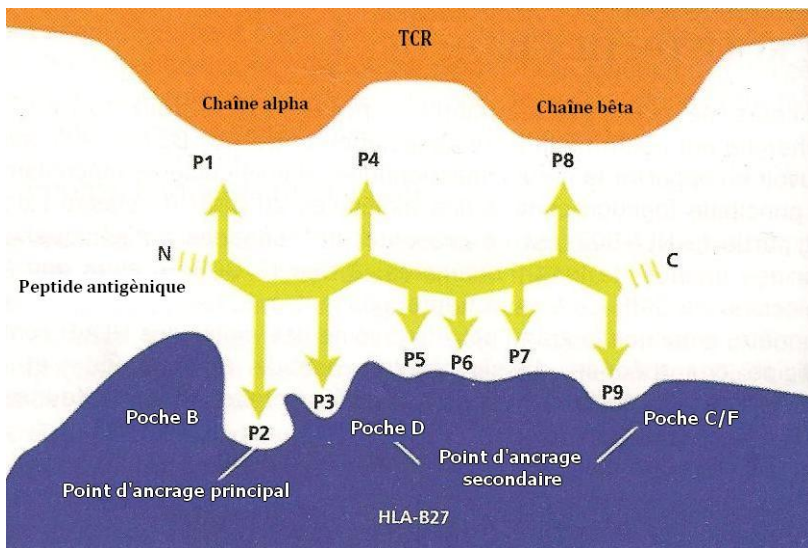


Illustration 3 : Schéma de la présentation d'un peptide antigénique de 9 acides aminés par la molécule HLA-B27 au récepteur des lymphocytes T (TCR). Les résidus P2, P3 et P9 sont les points d'ancrage du peptide, respectivement au niveau des poches B, D et C/F du sillon formé par les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ de la molécule HLA-B27.[14]

2.1.1.2. Pénétrance faible du HLA-B27

L'association entre HLA-B27 et la SA fut énoncée pour la première fois en 1973 par Schlosstein [17] puis Brewerton [17] et confirmée progressivement à l'aide des nombreuses études familiales pratiquées jusqu'à ce jour, ainsi qu'à l'aide de modèles animaux de rats transgéniques pour B27 [17]. La fréquence du HLA-B27 dans la SA est de 90 à 95 %, contre 6 à 8 % dans la population caucasioïde et 7,5 % en France. Ces données permettent de calculer un risque relatif supérieur à 100, c'est-à-dire que la présence de l'antigène B27 chez un individu multiplie par plus de 100 le risque de développer la maladie [4, 15]. Cependant, moins de 5 % de la population HLA-B27+ développera la maladie, ce qui confirme que d'autres facteurs génétiques n'appartenant pas au CMH prédisposeraient à la maladie. Les gènes du CMH confèreraient 40 à 50 % de la susceptibilité génétique à la SA et HLA-B27 ne représenterait que 30 % de cette susceptibilité [20].

2.1.1.3. Polymorphisme

Le système HLA possède un large polymorphisme qui se traduit par un nombre important d'allèles pour chaque locus. Plus de 80 variants alléliques HLA-B27 ont été découverts à travers le monde [21]. Tous dérivent d'un allèle ancestral l'HLA-B*2705, sous-type le plus répandu et présent chez 90 % des patients HLA-B27+ d'origine caucasienne [3, 4, 13, 15, 18, 20]. La relation entre la SA et l'antigène HLA-B27 n'a été élucidée que pour les allèles de description ancienne, soit les sous-types B*2701 à B*2712 [4, 15]. Diverses études ont montré que les sous-types B*2704, B*2705, B*2702 et B*2707 étaient les plus fortement corrélés à la maladie [18, 20], tandis que les sous-types B*2706 et B*2709, trouvés respectivement dans les populations du Sud-est Asiatique et en Sardaigne, ne semblent pas être liés au développement de la pathologie. Les raisons de cette différence d'association avec la maladie sont encore inconnues mais il est possible que ces deux sous-types possèdent des propriétés distinctes en ce qui concerne la fixation d'antigènes déclenchant la maladie [18].

Les variants de l'antigène HLA-B27 diffèrent par substitution d'un ou plusieurs acides aminés au niveau des domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ qui constituent la niche de fixation des peptides antigéniques. Ainsi, B*2705 se différencie de B*2709 par le résidu 116 de la chaîne lourde qui correspond à l'acide aspartique (Asp) pour B*2705 et l'histidine (His) pour B*2709, et B*2704 diffère de B*2706 par la modification de deux acides aminés au niveau des résidus 114 et 116 de la chaîne lourde [18]. La transformation de ces deux acides aminés en position 114 et 116 entraînerait une variation structurale de la poche F de présentation peptidique, ce qui influencerait le répertoire de peptides se fixant aux molécules HLA-B27. Ceux qui se lient aux molécules HLA-B*2706 et B*2709 ne comportent pas de tyrosine C terminale, contrairement aux peptides s'attachant aux allèles prédisposant à la SA. De plus, deux acides aminés, l'acide glutamique (Glu) en position 45 et la cystéine (Cys) en position 67, sont toujours présents sur les protéines codées par les allèles de prédisposition, alors qu'ils sont absents des protéines codées par les allèles B*2706 et B*2709. Ils engendreraient des anomalies fonctionnelles de la molécule HLA-B27 à l'origine de la physiopathologie de la maladie [15].

2.1.1.4. Rôle du HLA-B27

Les mécanismes moléculaires exacts impliqués dans l'association HLA-B27 et SA restent encore méconnus. Plusieurs théories ont été évoquées pour tenter d'expliquer le rôle du HLA-B27 dans le déterminisme de la SA. On distingue les hypothèses spécifiques d'antigène, qui font intervenir la reconnaissance par HLA-B27 de peptides spécifiques et leur présentation aux LT CD8+, à l'origine

de la pathogénicité, et des hypothèses indépendantes d'antigènes, où l'on attribue au HLA-B27 des propriétés structurales modifiées à l'origine du rôle pathogène.

Les théories spécifiques d'antigène regroupent l'hypothèse du peptide arthritogène et celle du mimétisme moléculaire qui sont complémentaires l'une de l'autre.

L'hypothèse du peptide arthritogène assure que le HLA-B27 aurait la propriété de présenter un ou plusieurs peptides du soi dérivant d'un antigène exprimé dans les tissus cibles, à des lymphocytes T autoréactifs non éliminés lors de leur éducation thymique [14]. Habituellement, les molécules HLA de classe I peuvent fixer des peptides courts de neuf acides aminés, cependant HLA-B27 a la capacité de présenter des peptides longs d'environ 33 acides aminés. Néanmoins, aucun peptide arthritogène n'a été clairement défini, malgré le fait que plusieurs peptides du soi aient été proposés pour tenir ce rôle. C'est le cas d'un peptide de neuf acides aminés dérivant du collagène de type VI, reconnu par des LT CD8⁺ du liquide synovial, ainsi que d'un peptide de huit acides aminés VIPR1 issu du récepteur de type 1 du peptide intestinal vaso-actif et codé par le gène VPAC1 localisé sur le chromosome 3. Ce peptide VIPR1 est reconnu par les sujets HLA-B*2705 positifs mais pas par ceux exprimant le B*2709 [4, 15]. Cette différence peut-être expliquée par des études de cristallographie aux rayons X qui ont montré que VIPR1 adopte deux conformations distinctes quand il est fixé au B*2705, une conventionnelle et une non-conventionnelle, alors qu'il ne présente que la conformation conventionnelle lorsqu'il est lié au B*2709. Ceci suggère que la conformation adoptée par le peptide lors de sa liaison au B*2705 pourrait être responsable d'un échappement à la sélection négative des LT au niveau du thymus [18, 20].

La seconde hypothèse spécifique d'antigène, dite du mimétisme moléculaire pourrait également expliquer cette variation de réactivité. Elle précise qu'il existerait des homologies séquentielles entre un peptide du soi présenté par HLA-B27 et un antigène d'origine bactérienne ou virale, générant ainsi une réponse immunitaire croisée contre l'agent pathogène responsable de l'infection et le peptide présenté par HLA-B27 [14, 15]. Aussi, le peptide VIPR1 fixé à B*2705 adopterait une conformation qui mettrait en évidence l'homologie structurale entre la séquence d'acides aminés 400 à 408 du VIPR1 et le résidu 236-244 du peptide LMP2 (Latent Membrane Protein 2), issu du virus EBV (Epstein-Barr Virus). Une réponse croisée effectuée par les cellules T cytotoxiques activerait des clones de CD8⁺ reconnaissant les deux antigènes et non éliminés lors de l'éducation thymique [4, 18, 20].

Un autre peptide du soi pGR (Glucagon Receptor) a montré des homologies avec VIPR1 et LMP2, et est présenté selon deux conformations par B*2705 [18, 20]. Il a également été découvert des

séquences équivalentes entre HLA-B27 et la nitrate réductase de *Klebsiella pneumoniae* [4] ou encore entre un peptide dérivant de la région non polymorphe de HLA-B27 et une protéine de *Chlamydia trachomatis*. Ce peptide est un ligand naturel de trois sous-types associés à la spondylarthrite : B*2705, B*2702 et B*2704, mais ne peut pas se fixer sur les deux sous-types B*2706 et B*2709 considérés comme non associés à la maladie [18].

Les théories non spécifiques d'antigène font appel aux particularités biochimiques de la molécule HLA-B27 et aux éventuelles conséquences qu'elles peuvent provoquer sur la réponse immunitaire [14].

Pour que la molécule HLA-B27 soit stable, il faut qu'il y ait association entre la chaîne lourde α et la molécule β_2m au niveau du réticulum endoplasmique, le tout réalisé sous la surveillance de protéines chaperonnes [15]. La molécule d'HLA-B27 peut, dans certains cas, voir son repliement ralenti, empêchant ainsi l'assemblage entre chaîne légère et chaîne lourde. Ce mauvais repliement, encore appelé « misfolding », serait dû à la présence d'acides-aminés particuliers au niveau de la poche B de fixation du peptide antigénique, notamment la cystéine en position 67. Cette dernière serait à l'origine de la formation de ponts disulfures qui engendreraient la création anormale d'homodimères de chaînes lourdes non associés à la β_2m . L'accumulation d'homodimères ou d'HLA-B27 mal repliés dans le réticulum endoplasmique, par défaut des processus de dégradation, provoquerait un stress cellulaire dirigé par des protéines UPR (Unfolded Protein Response) responsables de l'activation du facteur de transcription NF κ B (Nuclear Factor kappa B) et de la réponse inflammatoire par induction de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α (Tumor Necrosis Factor alpha), l'IL-1 (Interleukine 1) et l'IL-6 (Interleukine 6) [3, 15, 20].

Les homodimères de chaînes lourdes peuvent également être exportés jusqu'à la surface cellulaire où ils interviendraient par trois mécanismes.

- Ils présenteraient de façon non fonctionnelle des peptides bactériens.
- Ils présenteraient des autoantigènes aux lymphocytes T CD4+ (LT CD4+) comme le feraient des molécules HLA de classe II, conduisant à une réponse T autoréactive.
- Ils sont exprimés à la surface cellulaire et sont reconnus par des récepteurs inhabituels exprimés par les polynucléaires, les LILR (Leukocyte Immunoglobulin Like Receptor) ou par les cellules NK (Natural Killers), les KIR (Killer Immunoglobulin Receptor).

La reconnaissance des homodimères par ces récepteurs expliquerait la potentielle participation des cellules de l'immunité innée dans la physiopathologie de la maladie. Ainsi un nombre augmenté de cellules NK et de LT CD4+ exprimant un récepteur reconnaissant les homodimères mais pas les hétérodimères est retrouvé chez les patients HLA-B27+. Cependant cette hypothèse a été remise en cause par le fait que le résidu Cys67 impliqué dans la formation des homodimères existe à la fois chez les sous-types d'HLA-B27 associés à la maladie et chez les non-associés. De plus, B*2706 sous-type non associé à la SA, a également la capacité de former des homodimères [15, 20].

D'autres hypothèses en rapport avec HLA-B27 ont été évoquées.

La première s'intéresse au dépôt de β 2m. Il a été montré que les sous-types d'HLA-B27 associés à la SA présentent un taux de dissociation entre β 2m et chaînes lourdes, plus élevé que les sous-types non-associés. Les β 2m s'accumuleraient et seraient piégées dans la synovie où elles se lieraient au collagène pour former des dépôts amyloïdes pouvant induire une inflammation locale. Les β 2m pourraient également réagir avec les fibroblastes synoviaux chez lesquels elles induiraient la synthèse et la sécrétion de protéines impliquées dans la destruction tissulaire.

La seconde concerne la chaîne lourde de HLA-B27 non liée à la β 2m ni au peptide antigénique. Un changement de conformation tridimensionnelle (transition hélice-pelote) aurait lieu dans une région clef de cette chaîne lourde, favorisant une rotation de la liaison peptidique entre les acides aminés 167 et 168. Ceci permettrait aux acides aminés 168 à 181 de s'enrouler autour de leur propre molécule ou d'une autre molécule HLA-B27 et d'occuper ainsi le site de fixation du peptide antigénique, ce qui provoquerait la reconnaissance de cette section de la chaîne lourde comme peptide étranger par les cellules T.

Pour finir, une dernière hypothèse évoque la possibilité que HLA-B27 ait la capacité de modifier la survie de certains agents pathogènes et de diminuer l'efficacité de la réponse immunitaire. HLA-B27 gênerait ainsi l'éradication de *Salmonella enteritidis* et faciliterait sa réplication en diminuant la capacité des monocytes à pouvoir lutter contre la réplication bactérienne intracellulaire [3, 4, 18, 20]. Ce défaut semblerait être dépendant de la nature de l'acide-aminé présent en position 45 de la poche B de la molécule HLA-B27, impliqué dans le repliement de la chaîne lourde et dans l'expression d'homodimères à la surface cellulaire.

Une équipe finlandaise a ainsi montré que les sous-types d'HLA-B27 possédant un acide glutamique en position 45, favorisaient la reprise de la réplication bactérienne de *Salmonella enteritidis* à l'intérieur de monocytes et de macrophages dans les 8 à 20 heures suivant l'infection,

contrairement aux sous-types possédant une méthionine. Dans cette étude, les chercheurs ont transfecté des monocytes avec des séquences d'ADN codant pour HLA-A2, HLA-B*2705 naïf ou muté, c'est à dire possédant différentes substitutions en acides aminés au niveau de la poche B. Une certaine population de *Salmonella enteritidis* possède la capacité de survivre aux phagolysosomes des cellules macrophagiques. Ces bactéries s'adaptent au milieu intracellulaire, puis au bout d'un certain laps de temps, commencent à se répliquer si le milieu environnant le permet. La capacité de tuer *Salmonella enteritidis* est identique chez tous les transfectants HLA-B27 et le taux de bactéries est constant dans les 5 à 8 heures après l'infection. Ceci suggère que l'adaptation des bactéries est identique dans chaque transfectant. Cependant, seuls les transfectants possédant un acide glutamique en position 45 de la poche B, voient ensuite leur nombre de bactéries croître, alors qu'aucune augmentation significative n'a lieu chez les autres transfectants. Ceci prouve l'influence de l'acide aminé en position 45 sur les mécanismes de défense des CPA. Néanmoins les mécanismes impliqués sont encore à élucider [22].

Le manque de molécules HLA-B27 fonctionnelles à la surface des CPA aurait pour conséquence :

- Une stimulation insuffisante et peu efficace de clones de LT CD8+ d'où la persistance de l'infection.
- Une activation du stress intracellulaire au niveau du RE, avec activation des protéines UPR et de la voie du NFκB, avec pour conséquence ultime, une synthèse accrue de cytokines pro-inflammatoires responsables de lésions tissulaires locales, voire de la migration de CPA vers des sites dits de « tractions » (enthèses, synovie, uvée...).

Ces zones possèdent un environnement cytokinique particulier qui les protège d'une éventuelle rupture en cas d'inflammation. Une concentration importante en TGF-β (transforming growth factor β), responsable d'une cicatrisation rapide de ces tissus, y est ainsi retrouvée. Néanmoins, dans certaines circonstances, cette cytokine posséderait aussi des effets pro-inflammatoires responsables d'une réactivation de germes « dormants » à l'intérieur des CPA. La réactivation de ces germes déclencherait une réponse immunitaire T dépendante dirigée contre ces cellules, entraînant une inflammation locale importante, puis une cicatrisation excessive [23].

(Tableau 3 et Illustration 4).

Hypothèses	Rôle de la molécule HLA-B27	Conséquence immunologique
<i>Théories spécifiques d'antigène</i>		
Peptide arthritogène	Présentation par HLA-B27 d'un peptide du soi dérivant d'un Ag (antigène) exprimé dans les tissus cibles	Activation d'un clone LT CD8+ dirigé contre le peptide du soi
Mimétisme moléculaire	Homologie séquentielle entre un peptide présenté par HLA-B27 et un Ag bactérien ou viral	Réponse immunitaire T croisée entre l'agent pathogène responsable de l'infection et le peptide présenté par HLA-B27
<i>Théories indépendantes d'antigène</i>		
Anomalie de repliement ou « misfolding »	Lenteur de repliement lors de l'assemblage avec la β 2m dans le RE (réticulum endoplasmique)	Stress cellulaire par UPR. Activation NF κ B. Induction de cytokines pro-inflammatoires
Formation d'homodimères	Création de ponts disulfures entre Cys67 des chaînes lourdes et expression à la surface cellulaire	Présentation non conventionnelle de peptides bactériens ou d'autoantigènes aux LTCD4+ ou reconnaissance et interaction inhabituelle avec les LILR ou les KIR.
<i>Autres hypothèses évoquées</i>		
Dépôt de β 2m	Dissociation entre β 2m et chaînes lourdes. Dépôts de β 2m dans la synovie	+ collagène = induction d'une inflammation locale. + fibroblastes = destruction tissulaire par excrétion de protéines
Changement de conformation 3D (Transition hélice-pelote)	Rotation de la liaison entre aa 167-168, occupation par les aa 169-181 du site de fixation du peptide antigénique.	Reconnaissance comme peptide étranger par les cellules T
Modification de la survie d'agents pathogènes	L'acide glutamique en position 45 de la poche B du HLA-B27 gêne l'éradication de certaines bactéries et faciliterait leur réplication	Diminution de la lutte des monocytes contre la réplication bactérienne intracellulaire. Migration des monocytes vers les sites de traction, réactivation des germes dormants provoquant une inflammation locale et une cicatrisation excessive.

Tableau 3 : Récapitulatif des hypothèses pouvant expliquer le rôle joué par le HLA-B27 dans la SA [14].

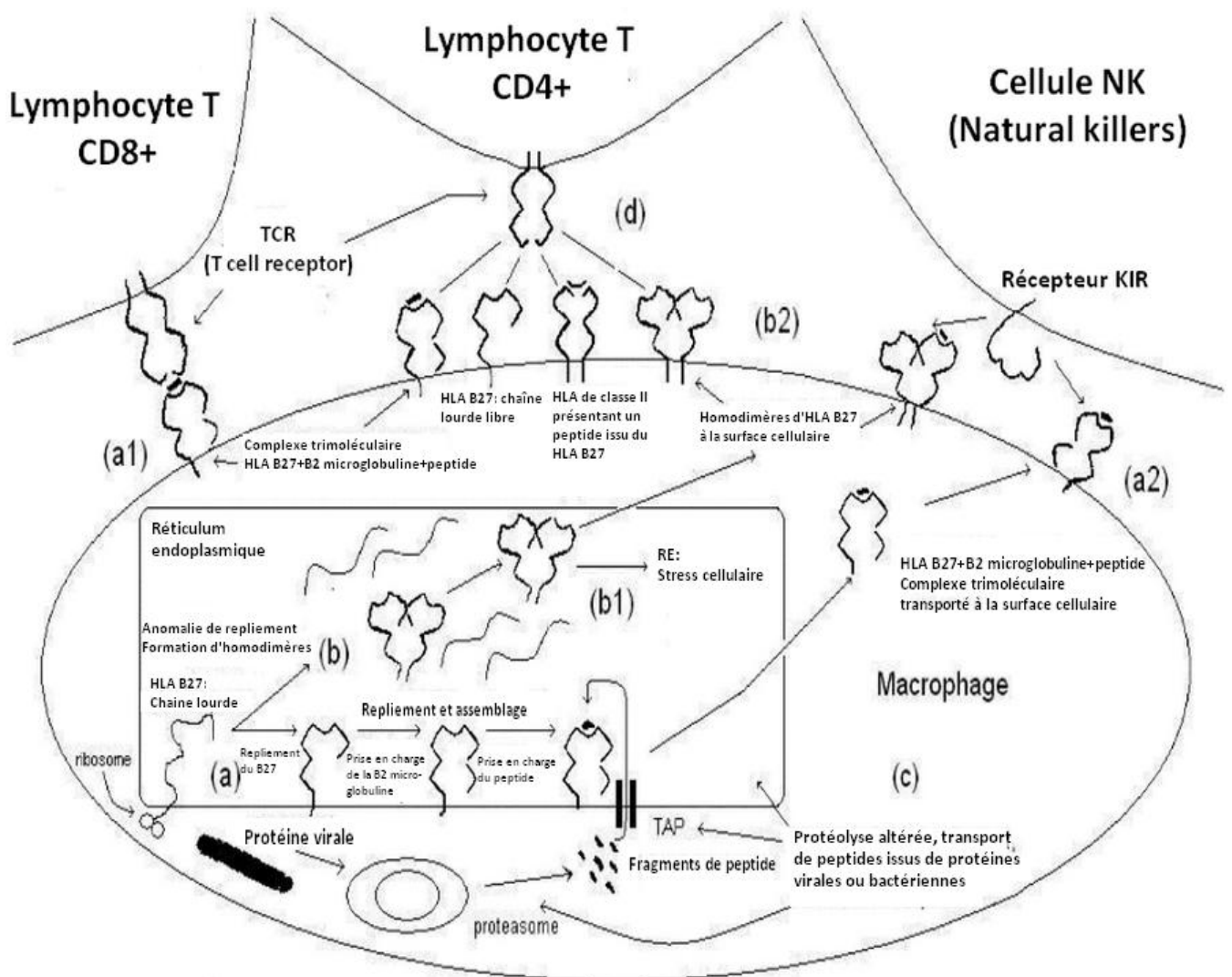


Illustration 4 : Fonctions intra et extracellulaires du HLA-B27 et son implication potentielle dans le déclenchement de la SA. (a) Transcription par les ribosomes du macrophage de la chaîne lourde du HLA-B27, assemblage avec la chaîne légère $\beta 2$ microglobuline puis prise en charge du peptide antigénique transporté par la protéine TAP (Transporter associated with Antigen Processing) au niveau du réticulum endoplasmique. Le complexe trimoléculaire est exprimé à la surface cellulaire et le peptide antigénique est présenté au TCR des LT CD8+ (a1) ou au KIR des NK (a2). (b) Anomalie de repliement de la chaîne lourde du HLA-B27 lors de l'assemblage avec la $\beta 2$ microglobuline et formation d'homodimères. Ceux-ci s'accumulent et entraînent un stress cellulaire pro-inflammatoire (b1) ou sont exprimés à la surface cellulaire et présentent de façon non conventionnelle des peptides antigéniques ou sont reconnus comme antigènes eux-mêmes par les LT CD4+ et cellules NK (b2). (c) Altération intracellulaire de la formation de peptide antigénique ou de leur prise en charge par HLA-B27 due aux virus ou bactéries intracellulaires qui modifient la réponse immunitaire. (d) Le complexe trimoléculaire présente un peptide antigénique aux LT CD4+ ; ou la chaîne lourde libre d'HLA-B27 ou les homodimères sont reconnus comme peptides antigéniques par le TCR ; ou des fragments d'HLA-B27 sont présentés comme antigènes par les molécules HLA de classe II au TCR des LTCD4+[24].

2.1.1.5. L'apport des modèles animaux.

La recherche fait appel aux modèles animaux pour tenter d'élucider le rôle du HLA-B27 dans la SA.

Chez des souris transgéniques déficientes en $\beta 2m$ (HLA-B27 $\beta 2m^{-/-}$), une arthrite des membres inférieurs est apparue spontanément chez les sujets mâles, lorsque l'animal possédait une flore commensale conventionnelle [25]. En l'absence de $\beta 2m$ murine, la forme mature du HLA-B27 est incapable de s'exprimer à la surface cellulaire. Celui-ci s'exprimera sous forme de chaînes lourdes libres de $\beta 2m$, rendant par la suite la sélection thymique positive CD8+ difficile. Plusieurs hypothèses ont été énoncées pour tenter d'éclaircir le rôle du HLA-B27 dans la survenue d'arthrites spontanées chez ces souris. La plus vraisemblable met en jeu la présentation d'antigènes exogènes inhabituels aux LT CD4+ par les chaînes lourdes du HLA-B27 présentes sous forme de monomères ou d'homodimères [14].

Les rats transgéniques HLA-B27/ $\beta 2m$ humaine développent entre six et dix semaines une sacroiliite, une arthrite des membres inférieurs et des manifestations extra-articulaires telles que des MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin), et du psoriasis. Il semblerait que la survenue de la maladie chez ce modèle ne soit pas liée aux LT CD8+ et que la présentation d'antigènes par le HLA-B27 à ces cellules ne soit pas nécessaire. D'autres fonctions du HLA-B27, autres que la présentation d'antigènes, sont donc essentielles au déclenchement de la maladie [25]. Il semblerait que la maladie soit transmissible à des rats non transgéniques et sains, par la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) de rats B27 positifs. Ainsi, la seule présence des CSH exprimant le HLA-B27 est suffisante pour induire la maladie alors que les LT de rats HLA-B27+ seuls ne suffisent pas et que leur absence n'empêche pas le développement de la maladie. Néanmoins, la présence de LT, notamment de LT CD4+, chez le rat sain est indispensable au développement [14]. Puisque les LT ne semblent pas être en rapport avec le déclenchement de la maladie, les cellules incriminées exprimant le HLA-B27 peuvent être des CPA (Cellules Présentatrices d'Antigène). Il semblerait que les rats transgéniques possèderaient des CD (Cellules Dendritiques) dont les capacités d'activation des LTreg (Lymphocytes T régulateurs) seraient réduites, ce qui aboutirait à une rupture de tolérance vis-à-vis de la flore bactérienne intestinale [14]. Ces rats transgéniques ont permis une étude plus approfondie de l'hypothèse du « misfolding » et de la réponse UPR dans la pathogénèse de la SA. Le croisement de rats HLA-B27/ $\beta 2m$ avec une souche h $\beta 2m$ a entraîné une réduction de l'activation de la réponse UPR du réticulum endoplasmique et contre toute attente une augmentation de la fréquence et de la sévérité de l'arthrite, remettant ainsi en cause la fiabilité de ces hypothèses. De nouvelles données ont

confirmé le rôle joué par les cellules LTh17 (Lymphocytes T helper 17) et l'IL-23 dans la physiopathologie de la SA [25].

2.1.2. Autres facteurs génétiques

D'autres facteurs génétiques sont impliqués dans la susceptibilité et dans l'expression clinique de la SA.

Certains gènes de la région HLA-B, en sus du HLA-B27, joueraient un rôle dans le développement de la maladie chez les sujets HLA-B27 négatifs. Il s'agirait des antigènes B*60, B*61 et du B*1403 retrouvés chez la population ouest-africaine souffrant de spondylarthrite [16].

D'autres gènes appartenant au CMH de classe II et III ont été étudiés et influenceraient la sévérité et l'apparition des manifestations cliniques. Parmi eux, on retrouve le HLA-DRB1, le HLA-DR8, le TNF α (Tumour necrosis factor α), ainsi que des gènes codant pour le complément [2, 3].

Certains gènes impliqués dans la présentation de l'antigène par les molécules HLA de classe I comme le TAP (Transporter associated with Antigen Processing), le LMP2 et le LMP7 (Low Molecular mass Polypeptides) seraient également associés à la spondylarthrite. Cependant ces hypothèses n'ont pas encore été confirmées, et le poids de l'association entre HLA-B27 et la maladie gêne les recherches qui devraient être pratiquées sur d'importantes populations de malades, ce qui est difficilement réalisable. Seul l'impact du HLA-DR4 dans la susceptibilité de la maladie a été confirmé [4, 13].

Certaines régions chromosomiques n'appartenant pas au CMH et potentiellement liées à la SA ont été identifiées grâce à différentes techniques.

La première correspond au criblage du génome entier par le biais de marqueurs polymorphes dont les microsatellites. Les microsatellites sont des marqueurs répartis le long du génome à intervalles réguliers. Ils permettent l'identification de régions génétiques où un fort taux de concordance entre germains est retrouvé, indiquant que celles-ci peuvent contenir des gènes de susceptibilité [14]. Le groupe d'étude WTCCC (Wellcome Trust Case-Control Consortium) a mis en évidence deux loci fortement associés à la SA. Il s'agit du récepteur de l'IL-23 également impliqué dans la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis et des MICI, dont la maladie de Crohn, et qui représenterait de 9 % du risque génétique de développer la maladie ; ainsi que du gène de ARTS1

également appelé ERAP 1 (Endoplasmic Reticulum associated Aminopeptidase 1), responsable de 26 % du risque génétique de la SA [13, 16]. « Reveille et al » ont mené une enquête basée sur de nombreux criblages du génome (Genome-wide associations studies) et ont confirmé l'association entre la SA et les gènes codant pour IL-23R, ERAP1, ainsi que la région du complexe de l'IL-1. Ils ont également identifié d'autres régions d'intérêt telles que les régions 21q22 et 2q15 [15]. Ces deux régions correspondent à deux déserts de gènes, c'est-à-dire qu'elles sont constituées de larges bandes d'ADN non codant dont le rôle dans la pathogénèse de la SA reste encore à élucider [15]

D'autres loci de prédisposition ont été localisés grâce au criblage du génome. Une étude anglaise d'Oxford a mis en évidence une liaison significative entre un locus situé sur le bras long du chromosome 16 et la SA. Une étude du consortium nord américain de la spondylarthrite (NASC) a montré un intérêt pour les régions situées sur les bras longs des chromosomes 6 et 11 sans atteindre un niveau de liaison significatif. Le groupe français d'étude génétique des spondylarthropathies (GFEES) a localisé des régions génétiques d'intérêt comme celles des bras longs des chromosomes 5, 13 et 17. Le locus 9q31-34 a été identifié à la fois dans les études française et anglaise. Il contiendrait au moins un gène de susceptibilité présent dans environ 25 % des familles et il permettrait de déterminer quels individus porteurs de ce locus combiné au HLA-B27 sont à haut risque de développer la SA [14].

Des associations potentielles ont été suggérées, notamment pour le récepteur du TNF de type 1, (TNFR1) dont le gène TNFSF1A est situé en 12p13.2, serait associé à la survenue de la spondylarthrite. Le gène TNFSF15, également impliqué dans la maladie de Crohn, est connu pour stimuler l'action des LTh17, cependant son rôle exact est encore inconnu. Une région du chromosome 16 (16q22) incluant le gène TRADD (TNF Receptor type 1 Associated Death Domain) a mis en évidence deux nucléotides présentant une forte association avec la SA. IL-1R2 (Récepteur de type 2 de l'IL-1) qui lie IL-1 α et IL-1 β avec haute affinité et IL-1ra (Récepteur antagoniste de l'IL-1) avec faible affinité, interfèrerait au niveau de la liaison IL-1/IL-1ra. ANTXR2 (vascular morphogenesis protein gene anthrax toxin receptor 2) interviendrait dans les phénomènes de morphogénèse vasculaire mais son rôle dans la physiopathologie de la SA reste encore à éclaircir [10, 15]. CARD9 (innate immune receptor caspase recruitment domain family member 9) participant aux réponses immunitaires innées, serait également potentiellement impliqué dans la prédisposition de la maladie [10] (Tableau 4).

La seconde technique fait appel aux études de gènes candidats. Ces gènes sont soit fonctionnels s'ils entrent dans une hypothèse physiopathologique, soit positionnels s'ils sont proches d'une localisation d'intérêt [14]. Le gène CARD15 ou NOD2 (Nucleotide-

binding Oligomerization Domain containing 2), impliqué dans la maladie de Crohn et localisé en 16q, a été suspecté comme candidat fonctionnel, cependant aucune association avec la spondylarthrite n'a été établie [1, 4, 14]. L'allèle *4 du gène CYP2D6 localisé en 22q et codant pour un composant du cytochrome P450 (CYP450) a également été évoqué comme gène candidat mais cela n'a pas été confirmé par toutes les études [4, 14]. L'implication du TGF- β , des polymorphismes de l'IL-6 et de l'IL-10 ont été écartés [1, 14]. Pour finir, un dernier gène candidat a été identifié sur le bras court du chromosome 16, il s'agit du gène MEFV responsable de la FMF (fièvre méditerranéenne familiale) (Tableau 4).

Locus	Gène	Fonction	Association avec la SA
5q15	ERAP 1	Aminopeptidase	Démontrée
1q31.2	IL23R	Récepteur d'une cytokine	Démontrée
2p15	Désert de gènes	Inconnue	Démontrée
21q22	Désert de gènes	Inconnue	Démontrée
12p13.2	TNFRSF1A	Récepteur de cytokine	Probable
16q22	TRADD	Activation NF κ B, mort cellulaire	Probable
9q32	TNFSF15	Cytokine pro-inflammatoire	Probable
2q14	IL-1A	Cytokine pro-inflammatoire	Probable
2q12	IL-1R2	Récepteur de cytokine	Probable
4q21.3	ANTXR2	Morphogénèse vasculaire	Probable
9q34	CARD9	Réponse immunitaire innée	Probable
16p13.3	MEFV	Synthèse de pyrine	A confirmer

Tableau 4 : Récapitulatif des différents facteurs génétiques, autres que le HLA-B27, susceptibles d'être associés à la SA [10].

2.1.2.1. Le récepteur de l'interleukine 23

L'IL-23 est une puissante cytokine pro-inflammatoire de découverte récente. Elle est produite par les CPA dont les cellules dendritiques, les macrophages et les kératinocytes. Elle a un rôle central dans la régulation des mécanismes cellulaires de l'inflammation, et fait le lien entre immunité innée et adaptative. Elle stimule la production des cellules Th17 à partir des LT CD4+ naïfs, en réponse à des infections (bactéries extracellulaires, protozoaires, mycoses...) et à l'activation de certains récepteurs de l'immunité innée, tel que le TLR4 (Toll-like receptor 4). Cette stimulation s'effectue après l'inhibition de la différenciation en LTh1 (Lymphocytes T Helper 1). Il en résulte la synthèse et l'excrétion augmentées par les Th17 de l'IL-17, cytokine pro-inflammatoire à l'origine de la production d'IL-1, d'IL-6, du TNF- α et des chimiokines pro-inflammatoires. L'expression accrue du récepteur de l'IL-23 sur les cellules Th17, sous l'influence d'IL-6 et du TGF- β , permet un rétrocontrôle positif de la synthèse et de l'action de l'IL-23 [12, 13, 15]. (Illustration 5)

Des taux sériques d'IL-17 plus élevés ont été retrouvés chez des patients atteints de SA par rapport à un groupe de témoins sains. De même, les cellules Th17 circulantes sont plus importantes chez les patients spondylarthritiques [12, 15].

Le gène codant pour une des deux sous-unités d'IL-23R est situé sur le chromosome 1. Il existe un variant Arg381Gln de IL-23R qui exercerait un effet protecteur vis-à-vis de la SA. La glutamine en position 381 interfèrerait avec la cascade de signalisation intracellulaire induite par la liaison IL-23 avec son récepteur, ce qui empêcherait l'activation des cellules Th17. Le blocage de la voie IL23/IL-17 à l'aide d'anticorps dirigés contre IL-23R, inhibant l'activité des Th17, peut ainsi devenir un enjeu thérapeutique majeur [15]. Des études prouvant l'efficacité d'un anticorps anti-IL-23 dans les MICI et le psoriasis ont montré de bons résultats [12].

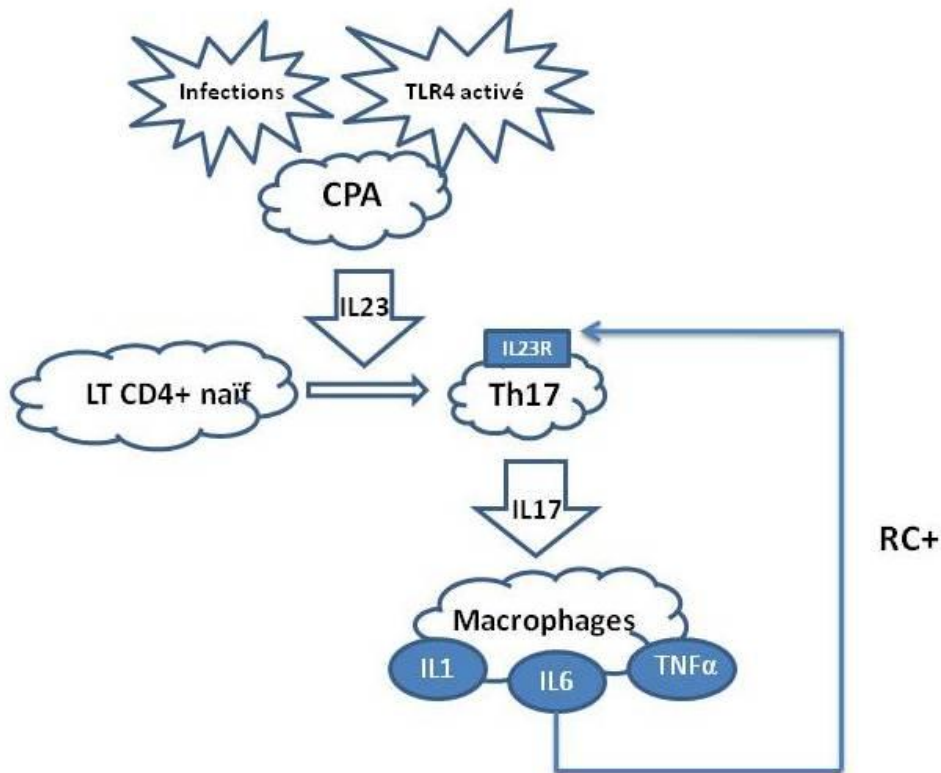


Illustration 5 : Schéma récapitulatif de l'axe IL-23/IL-17. CPA = cellule présentatrice d'antigène ; IL-23, IL-17, IL-1, IL-6 = interleukines 23, 17, 1, 6 ; IL-23R = récepteur de l'interleukine 23 ; TNF α = tumor necrosis factor α ; LT CD4+= lymphocyte T CD4+ ; Th17= lymphocyte T helper 17 ; TLR4 =Toll-like receptor 4 ; RC+ = rétrocontrôle positif.

2.1.2.2. Le gène ARTS1

ARTS1 ou ERAP1 est une aminopeptidase du réticulum endoplasmique et présente deux fonctions distinctes. Elle clive les récepteurs cellulaires de certaines cytokines pro-inflammatoires tels qu'IL-1R2, IL-6R α et TNFR1. Les récepteurs ne sont plus fonctionnels et l'action des cytokines est atténuée. Une perte de fonction de certains variants génétiques du gène ARTS1 situé sur le chromosome 5 altèrerait le fonctionnement de cette enzyme, ce qui entrainerait des effets pro-inflammatoires. La seconde fonction correspond à la protéolyse finale de la partie N-terminale de peptides afin d'obtenir une taille adaptée à la prise en charge et la présentation par les molécules HLA de classe I. Chez les souris déficientes en ERAP1, des peptides de longueurs inadéquates persistent et sont donc trop instables pour être correctement présentés par les molécules HLA de classe I. Il en résulte une réduction de l'expression des molécules HLA de classe I à la surface des

cellules, une augmentation de l'altération des marqueurs de surface de classe I, une diminution de la stabilité et une présentation défectueuse des antigènes sur la surface des cellules [12, 15].

2.1.2.3. Le cluster de l'interleukine 1

Le cluster de l'IL-1 est un complexe de neuf gènes situé sur le chromosome 2, qui code pour IL-1 α (gène IL-1A), IL-1 β (gène IL-1B) et IL-1ra (gène IL-1RN) récepteur de l'antagoniste de l'IL-1. Une association entre la SA et le gène IL-1RN avait tout d'abord été suggérée, mais celle-ci a été infirmée par des études récentes [12]. Toutefois une méta-analyse récente a montré un portage élevé de répétition en tandem dans l'intron 2 de l'IL-1RN chez les sujets atteints de la maladie, en comparaison à des sujets sains [13]. Une association entre IL-1 α , IL-1 β et la maladie a été confirmée dans les populations anglaises et nord-américaines. IL-1 α et IL-1 β sont deux cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les macrophages activés, les monocytes et les cellules dendritiques. Elles stimulent la production de médiateurs de l'inflammation dont la prostaglandine E2 (PGE2) et des molécules d'adhésion impliquées dans les phénomènes d'inflammations articulaires. Elles stimulent l'activité de métalloprotéinases MMP (matrix metalloproteinase) impliquées dans la destruction du cartilage. Une équipe canadienne a mis en évidence qu'un fort taux plasmatique de MMP3 chez les patients atteints de SA serait le signe d'une progression radiologique [15]. Des essais thérapeutiques ont montré une efficacité du traitement par Anakinra KINERET®, antagoniste des récepteurs de l'IL-1 suggérant ainsi l'implication de l'IL-1 dans la maladie [12].

2.1.2.4. Le gène MEFV

La fièvre méditerranéenne familiale est une maladie autosomique récessive caractérisée par des épisodes récurrents de fièvre et de poussées inflammatoires touchant les membranes séreuses et synoviales. Cette maladie est retrouvée dans les populations méditerranéennes de l'est, telles que les juifs non ashkénases, les arméniens, les turcs et les arabes. Le gène MEFV code pour une protéine, la pyrine, qui intervient dans la régulation des processus immunologiques contrôlant l'inflammation comme l'apoptose des leucocytes et l'activation de l'IL-1 β et du NF κ B. Les mutations du gène MEFV seraient responsables d'une diminution de l'expression de la pyrine, induisant ainsi l'hyperactivation inappropriée des polynucléaires neutrophiles à l'origine de poussées inflammatoires [26].

« Akar et al. » ont rapporté deux cas de SA négatifs pour HLA-B27 mais homozygotes pour la mutation M694V du gène MEFV. Ceci suggère que cette mutation appartiendrait aux facteurs génétiques contribuant au développement de la SA, notamment dans les populations où une forte prévalence pour la FMF existe [27]. Une étude turque dont l'objectif était de rechercher la prévalence des mutations du gène MEFV chez les patients atteints de spondylarthrite et d'évaluer leurs significations cliniques dans la spondylarthrite, a montré que le gène MEFV n'était pas un gène de susceptibilité majeur, mais que les patients atteints de SA et porteurs d'une mutation du gène MEFV développent une maladie plus sévère. Ceci permettrait le dépistage des patients qui auraient un risque d'évolution de la maladie délétère [26].

2.2. Facteurs environnementaux

Le développement de la SA dépendrait de l'interaction entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux.

Les agents infectieux d'origine bactérienne, impliqués dans la physiopathologie des arthrites réactionnelles, ont été soupçonnés d'agir comme agents déclenchant la survenue de la SA ou comme source de peptides susceptibles d'intervenir dans les phénomènes de mimétisme moléculaire.

L'arthrite réactionnelle se définit comme une poussée d'arthrite stérile survenant plusieurs jours ou semaines après une infection bactérienne intestinale causée par des entérobactéries gram négatif comme *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Klebsiella* et *Campylobacter* ou à la suite d'une infection génitale provoquée par *Chlamydia trachomatis* [3, 14]. Au cours d'une arthrite réactionnelle, une réponse immunitaire dirigée contre les antigènes bactériens peut-être mise en évidence au niveau du sang circulant et du liquide articulaire. Ces antigènes stimulants ont été identifiés, il s'agirait de protéines du choc thermique (Heat Shock Protein HSP) ou d'antigènes polysaccharidiques. Ces molécules pourraient être présentées par HLA-B27 et induiraient une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T CD4+ et CD8+ [4]. De plus, 10 à 20 % des patients HLA-B27+ souffrant d'arthrite réactionnelle développeraient une SA après 10 à 20 ans. Une relation entre maladie de Crohn, SA et HLA-B27+ a été démontrée. 54 % des patients B27+, atteints de Crohn développeraient la SA mais seulement 2 à 6 % des sujets HLA-B27 négatifs et Crohn positifs la développerait. De plus, 50 % des patients spondylarthritiques présenteraient des lésions de la muqueuse intestinale proches de celles rencontrées dans la maladie de Crohn. Enfin, les rats

transgéniques B27+ élevés dans un environnement stérile ne développeraient pas la spondylarthrite alors qu'ils la déclencheraient lors de la réintroduction de leur flore bactérienne intestinale [1].

L'arthrite réactionnelle se différencie de l'arthrite septique par le fait que les germes en cause ne sont pas cultivables à partir d'un prélèvement articulaire, cela ne signifie pas néanmoins qu'ils en soient absents [14]. En effet plusieurs études ont mis en évidence la présence de *Chlamydia trachomatis* dans le liquide synovial de patients souffrant d'arthrite réactionnelle, à l'aide de techniques d'amplification génique comme la PCR (Polymerase Chain Reaction). Cependant des particules bactériennes ont été également retrouvées chez les sujets sains. Il a également été vu que l'intensité de la réponse immunitaire cellulaire et humorale à *Klebsiella*, *Yersinia*, *Chlamydia* et *Salmonella* ne diffère pas significativement entre patients atteints de SA, les apparentés d'un sujet atteint et les sujets sains. Ceci remettrait en cause le rôle central que joueraient ces organismes arthritogènes dans la physiopathologie de la SA [3].

3. PHYSIOPATHOLOGIE

La SA se caractérise par la survenue de trois phénomènes :

- L'inflammation initiale qui se traduit par une érosion osseuse
- Une phase de fibrose cicatricielle
- Une phase réparatrice excessive entraînant l'ankylose

3.1. L'inflammation

Différents tissus constituent le siège des processus inflammatoires dans la SA. Les plus fréquents sont l'enthèse, la synovie et la moelle osseuse.

L'enthèse désigne la zone d'insertion dans l'os des ligaments, des tendons et de la capsule articulaire (Illustration 6). Deux types d'enthèses ont été identifiés, il s'agit des enthèses fibreuses et des enthèses fibrocartilagineuses. Les enthèses fibreuses constituent les points d'attache métaphysaires et diaphysaires et ne sont formées que d'un tissu conjonctif à base de collagène. Les enthèses fibrocartilagineuses quant à elles, constituent les insertions sur les épiphyses des os longs ou sur les petits os comme le tarse ou le carpe.

Elle est divisée en quatre zones histologiques :

- La première est une zone tendineuse constituée de fibres de collagène parallèles et recouvertes de fibroblastes allongés, les tenocytes.
- La seconde est une zone de fibrocartilage constituée de chondrocytes, de collagène de type II et du principal protéoglycane du cartilage, l'aggrécane.
- La troisième est caractérisée par la minéralisation du fibrocartilage.
- La dernière est constituée de travées osseuses. [14, 28]

L'enthèse est un tissu dynamique capable de supporter de fortes contraintes mécaniques. Les cellules qui la composent, et la matrice extracellulaire qui les entoure, servent à compenser les modifications de pression et à tamponner les impacts [28].

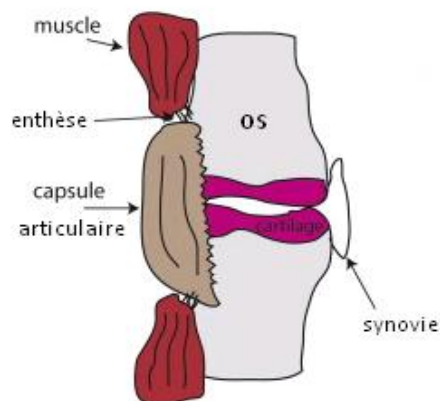


Illustration 6 : Schéma de l'anatomie d'une articulation normale [29].

L'enthésite retrouvée au cours de la SA est la cause majeure des symptômes et du risque d'ankylose. Elle atteint préférentiellement les entèses fibrocartilagineuses les plus sollicitées comme le tendon d'Achille. Elle débute par des lésions inflammatoires au niveau des sites d'attachement de l'os. Ces lésions sont en fait composées de microfoyers à des stades inflammatoires différents et séparés par des zones saines. Ces lésions érosives évoluent ensuite par un phénomène de cicatrisation ou fibrose, puis par une ossification sans formation de cartilage préalable. Des études immunohistopathologiques ont recherché la composition cellulaire des

enthèses périphériques. L'infiltrat inflammatoire qui compose les lésions enthésiques jeunes serait essentiellement formé de macrophages, alors que les lésions de longue durée seraient composées de LT CD8+ [28].

Beaucoup d'hypothèses ont été énoncées pour expliquer pourquoi l'inflammation touche certains sites de l'organisme et plus particulièrement les enthèses.

Certaines études ont accordé beaucoup d'intérêt au rôle pouvant être joué par le stress mécanique et les microtraumatismes appliqués sur l'enthèse. Le stress mécanique est capable d'induire l'expression de gène codant pour des cytokines et des molécules d'adhésion ainsi que la stimulation du NFκB. Il est également capable de provoquer des microtraumatismes responsables des cicatrises locales. Ces deux phénomènes s'accompagnent de l'activation de cytokines comme IL-1, TNF-α, IL-8 et TGF-β [28]. Les microtraumatismes augmenteraient la vascularisation locale, et la circulation terminale de l'enthèse pourrait favoriser l'arrêt ou le dépôt d'antigènes bactériens reconnus par les TLR, qui stimulent les macrophages et les polynucléaires, cellules de l'immunité innée et qui activent les voies de signalisation cellulaire et la production de médiateurs inflammatoires [4]. Ces microtraumatismes favorisent également la sécrétion par des cellules nécrotiques de nombreux signaux de dangers endogènes, les DAMPs (damage associated molecular patterns). Ces signaux peuvent déclencher et maintenir l'inflammation notamment lorsqu'ils sont associés à des composants bactériens [30]. Leur présence indique un danger potentiel et une violente mort cellulaire. Ces molécules se lieraient spécifiquement aux TLR et les activeraient pour déclencher une réponse inflammatoire rapide et protectrice vis-à-vis de potentiels dangers, avant que le système immunitaire ne prenne la relève [31].

Une deuxième hypothèse fait appel à un mécanisme auto-immun. Le collagène de type II et l'aggrécane, ont été étudiés comme les cibles d'une réponse auto-immune. Bien que l'atteinte du collagène de type II induise des modèles d'arthrite semblables à ceux retrouvés dans la polyarthrite rhumatoïde, l'immunisation de souris avec l'aggrécane ou l'acide hyaluronique liant le domaine globulaire G1, aboutit à des symptômes typiques de la SA [1, 3]. De plus, 62 % des patients touchés par la SA possèdent des LT CD4+ dirigés contre le domaine G1 de l'aggrécane. Il semblerait que les signes cliniques de la SA se manifestent préférentiellement dans les tissus formés par de l'aggrécane et surtout ceux porteurs du domaine G1 comme le cœur, les yeux et le squelette axial [3].

L'inflammation chronique se développe plus facilement dans les tissus proches et en contact avec les enthèses car ils sont plus accessibles à l'infiltration cellulaire et à l'angiogénèse. Parmi ces

tissus, on retrouve la membrane synoviale et la moelle osseuse sous-chondrale [29]. La membrane synoviale est un tissu qui tapisse l'intérieur de la capsule articulaire. Elle sécrète un liquide transparent, la synovie, ou liquide synovial, qui facilite le glissement des articulations lors des mouvements. Une des articulations les plus fréquemment touchées est l'articulation sacro-iliaque qui est histologiquement proche des enthèses car elle est constituée en majeure partie de fibrocartilage recouvrant l'os. Cependant une étude histologique a montré que l'inflammation de la synoviale, ou synovite, et les modifications de la moelle osseuse sous-chondrale prédomineraient sur l'enthésite [14]. Lors des sacro-iliites précoces, l'inflammation de la synovie entraînerait la formation de pannus et la granulation des tissus. L'infiltrat cellulaire composé de lymphocytes T CD4+, T CD8+ et de macrophages est accompagné d'une prolifération fibroblastique et d'une néovascularisation. Une expression accrue d'ARN messager codant pour le TNF α et le TGF- β est également retrouvée [32]. Les synovites périphériques montrent une vascularisation renforcée, ce qui a été illustré chez les patients spondylarthritiques, par des taux circulants élevés de facteur proangiogénique VEGF (vascular endothelial growth factor) [4]. Les synovites périphériques présentent aussi une activation des cellules endothéliales avec l'expression accrue de molécules d'adhésion et de facteurs chimiotactiques. L'infiltrat cellulaire est composé d'un taux de lymphocytes T CD4+ supérieur au taux de T CD8+, de cellules NK, de lymphocytes B CD20+, de macrophages CD68+ mais surtout CD163+ [32].

3.2. Mécanisme inflammatoire et destruction osseuse

3.2.1. Le rôle des TLR

Les TLR appartiennent à une famille de récepteurs impliqués dans les réponses inflammatoires et dans les mécanismes de défense vis-à-vis des organismes pathogènes. Ils sont exprimés sur différents types cellulaires comme les monocytes, macrophages et les cellules dendritiques. Ils reconnaissent spécifiquement des épitopes antigéniques partagés par un grand nombre de microbes, les PAMPs (pathogen associated molecular patterns), ainsi que des ligands endogènes libérés par les cellules endommagées comme les protéines du choc thermique ou la fibronectine [32]. Ces ligands endogènes appelés « Alarmins » appartiennent aux signaux de danger ou DAMPs. La stimulation des TLR par la reconnaissance de leurs ligands est responsable de l'activation des cellules de l'immunité innée dont les macrophages, PNN (polynucléaires neutrophiles), PNE (polynucléaires éosinophiles) grâce aux voies de signalisation intracellulaire et aux facteurs de

transcription comme NFκB, et amenant comme résultante ultime la production de médiateurs de l'inflammation [32].

Dans la SA, le TLR4 et le TLR2 sont tous les deux surexprimés à la surface des macrophages CD 163+ de la synovie et de la muqueuse colique. Le CD163+ (scavenger haemoglobin receptor) délimite une population de macrophages qui produisent une quantité plus importante de TNF-α, cytokine pro-inflammatoire, mais une quantité minimisée d'IL-10 qui promeut la réponse immunitaire adaptative médiée par les LTh1 [32]. De plus, les traitements anti-TNF-α régulent l'expression des TLR2 et TLR4 dans la SA. Ceci suggère donc l'implication de ces récepteurs dans la survenue des processus inflammatoires [4].

La réponse du système TLR est stéréotypée, car les cellules sur lesquelles ils sont exprimés, n'ont pas de mémoire et n'ont pas la capacité d'apprendre comme peuvent le faire les lymphocytes. Lors de leur stimulation par des signaux de danger, il n'y a donc pas déclenchement de l'immunité protectrice vis-à-vis des pathogènes, mais une réponse inflammatoire locale jusqu'à l'intervention des cellules immunitaires spécifiques. Les TLR sont aussi nécessaires au déclenchement de l'immunité adaptative. Ainsi, la présentation d'antigène par la CPA ne suffit pas à activer la réponse immunitaire, cette dernière nécessite également la reconnaissance par le TLR d'un signal de danger comme second stimulus [31].

3.2.2. Le rôle des Lymphocytes Th17

Une fois activées par les TLR, les CPA, majoritairement des cellules dendritiques, présentent l'antigène grâce à l'interaction du CMH avec le TCR et des molécules de co-stimulation dont CD80-CD86, aux LT CD4+ naïfs ou LTh0. Une fois activés, les LTh0 se différencient en LTh17 sous l'action conjointe de l'IL-6 et de l'IL-1β ou de l'IL-23 et l'IL-1β, associés au TGF-β, le tout sécrété par la cellule dendritique. Le TGF-β ne provoque pas directement la différenciation des cellules T naïves en LTh17 mais joue un rôle indirect en inhibant la différenciation en LTh1. Une boucle d'amplification est ensuite réalisée grâce à la sécrétion autocrine d'IL-21. La sécrétion d'IL-23 par la CPA permet la stabilisation et l'expansion de la lignée Th17, lorsque cette dernière interagit avec son récepteur IL-23R exprimé à la surface des LTh17. Elle provoque également la sécrétion d'IL-17A, IL-17F et IL-22, cytokines majoritairement pro-inflammatoires. (Illustration 7)

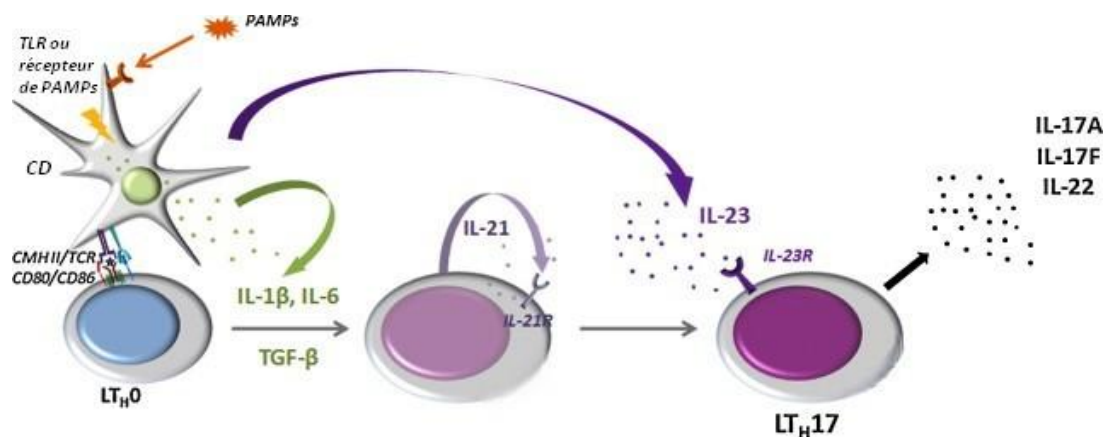


Illustration 7 : Différenciation des lymphocytes Th0 en Th17. CD=cellule dendritique, IL-1 β , 6, 17A, 17F, 21, 22, 23= interleukines 1 β , 6, 17A, 17F, 21, 22, 23, IL 21R et IL 23R= Récepteurs des interleukines 21 et 23, PAMPs= pathogen associated molecular patterns, TGF- β =transforming growth factor β , TLR= toll like receptor [33].

L'IL-17 peut servir de lien entre les deux types d'immunité car elle est synthétisée à la fois par les cellules de l'immunité innée comme les PNN, les PNE et les macrophages et par les cellules de l'immunité adaptative telles que les LT CD8⁺ et les LTh17. Six cytokines font partie de la famille de l'IL-17, dont deux sont principalement sécrétées, il s'agit de l'IL-17A et l'IL-17F. Grâce aux interactions avec leurs récepteurs spécifiques retrouvés sur différents types cellulaires, IL-17RA pour la première et IL-17RC pour la seconde, elles augmentent le recrutement, l'activation et la migration des PNN et macrophages sur le site de l'inflammation. Elles induisent la sécrétion par ces mêmes cellules et par les cellules épithéliales de la synovie, de cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 β , IL-6, TNF- α et de facteurs stimulant la granulopoïèse (G-CSF = Granulocyte-Colony Stimulating Factor, GM-CSF = Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor) qui augmentent l'inflammation locale. L'IL-6 et l'IL-1 sécrétées par les cellules activées vont provoquer la formation d'une boucle d'amplification car elles induisent la production d'IL-23 par les monocytes et les cellules dendritiques, ce qui va déclencher la surproduction d'IL-17 par les LTh17.

L'IL-17 entraîne la synthèse de chémokines par les cellules de la synovie ce qui entraîne le recrutement de LT, LB, monocytes et PNN au niveau de la membrane synoviale. Elle favorise aussi la sécrétion par les chondrocytes, les cellules dendritiques et les macrophages de métalloprotéinases et de monoxyde d'azote responsable de la destruction articulaire. Enfin, elle augmente l'expression

du facteur RANK à la surface des précurseurs des ostéoclastes. Ces derniers peuvent être activés par les LTh17 porteurs de RANKL [33]. Les ostéoclastes matures expriment à leur surface deux types de TLR, les TLR2 et TLR4. La stimulation des TLRs semble avoir deux actions distinctes sur l'ostéoclastogénèse en fonction de l'état de différenciation des progéniteurs des ostéoclastes. Quand les progéniteurs de la moelle osseuse sont stimulés très tôt par les ligands de TLR2, 3, 4 et 9, l'ostéoclastogénèse dépendante de RANKL est supprimée alors que, quand ces cellules sont d'abord stimulées par RANKL ou que les cellules plus différenciées sont stimulées par le TLR, l'ostéoclastogénèse est augmentée. Ceci contribuerait au mécanisme d'ostéoporose de la colonne vertébrale typiquement observée dans la SA [31].

L'IL-22, cytokine de la famille de l'IL-10 est sécrétée par les LTh17 en réponse à la stimulation par l'IL-23 mais aussi par les LT activés et les cellules NK. Elle joue un rôle dans la protection des muqueuses et épithéliums vis-à-vis des infections. Son caractère inflammatoire est fonction de l'environnement cytokinique [33]. (Illustration 8)

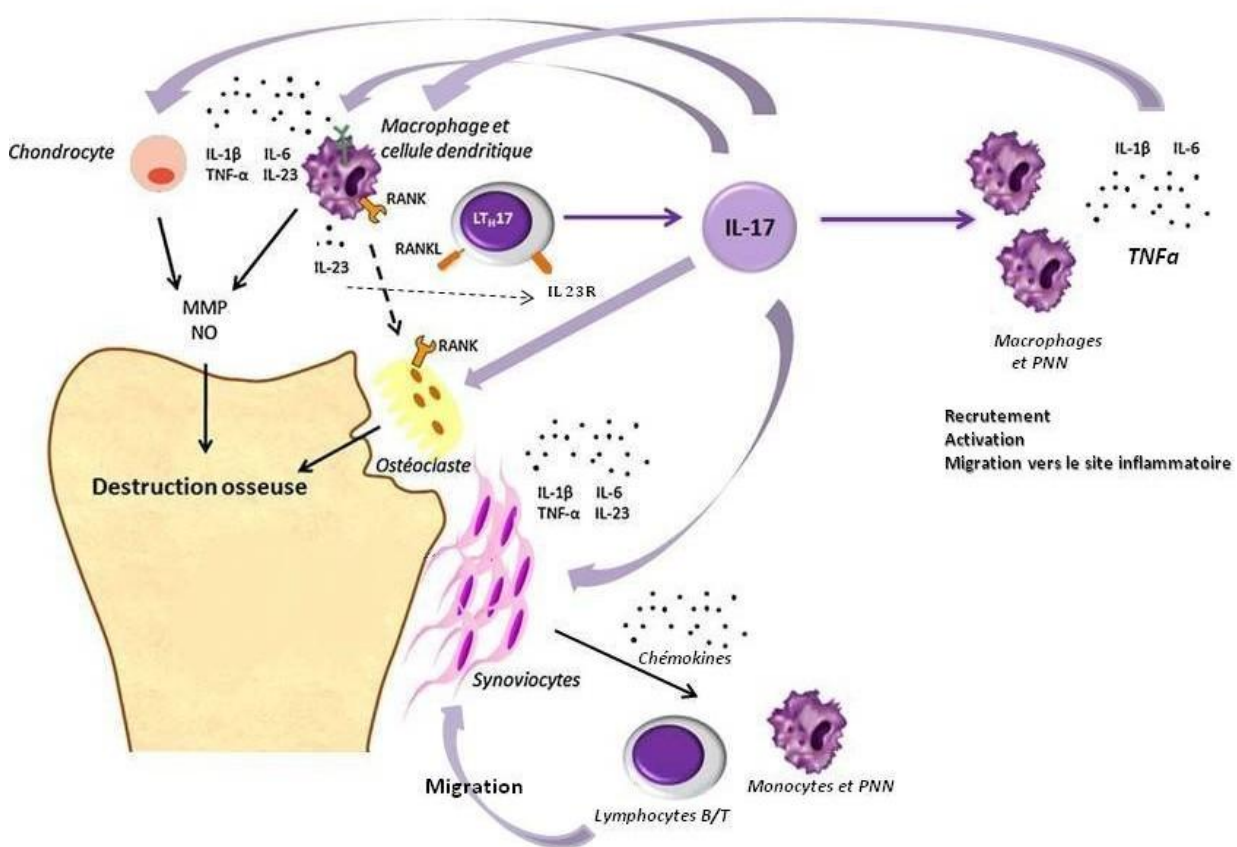


Illustration 8 : Schéma récapitulatif du rôle joué par l'IL-17 dans les mécanismes inflammatoire et de destruction articulaire. IL-1β, 6, 17, 23 = Interleukines 1β, 6, 17, 23 ; IL23R= Récepteur de l'interleukine 23 ; MMP = matrix metalloprotease ; NO = monoxyde d'azote ; PNN = Polynucléaires neutrophiles ; RANK/RANKL = Receptor activator of NFκB/ligand ; TNFα = Tumor necrosis factor α [33].

3.2.3. Le rôle du TNF- α

Le TNF- α est une cytokine qui exerce des effets biologiques pleiotropiques sur une large variété de cellules. Il est synthétisé par les monocytes, les macrophages, les cellules endothéliales activées, les fibroblastes et les chondrocytes, et joue un rôle essentiel lors de la réponse inflammatoire. Il stimule l'angiogénèse et régule à la hausse la migration transendothéliale des leucocytes. Il agit également sur l'activation des lymphocytes, la prolifération des fibroblastes et sur la synthèse des autres cytokines, chimiokines, prostaglandines et métalloprotéinases. Ses récepteurs (TNFR-55 ou 75) sont retrouvés sous forme soluble ou à la surface des cellules somatiques. Dans le processus de destruction articulaire, le TNF- α augmente la prolifération des synoviocytes et déclenche une cascade de médiateurs secondaires impliqués dans le recrutement de cellules inflammatoires. Cette cytokine aurait aussi la possibilité d'amplifier ses effets pathogènes en induisant, par action paracrine, la sécrétion d'autres molécules pro-inflammatoires comme IL-1 [34].

3.3. La synthèse osseuse excessive

Contrairement à la polyarthrite rhumatoïde, la SA est caractérisée par un déséquilibre entre résorption osseuse et ostéoformation, en faveur d'une formation osseuse excessive qui affecte pratiquement tous les compartiments du squelette.

Dans le cas de la colonne vertébrale, des dépôts osseux d'orientation verticale nommés syndesmophytes comblent les espaces intervertébraux. Lorsque plusieurs vertèbres sont atteintes consécutivement, la colonne du patient prend un aspect en bambou ou « bamboo spine ». La formation d'excroissances osseuses peut également toucher les tendons, on parle alors d'enthésiophytes. Des études histomorphologiques pratiquées chez des patients atteints de SA, ont indiqué l'existence de différents types de formation osseuse. Parmi celles-ci on trouve, l'ossification enchondrale, la formation osseuse directe par différenciation des ostéoblastes et l'ossification chondroïdale [29]. L'ossification enchondrale correspond à la transformation du tissu cartilagineux en os. Elle découle de la transformation des cellules mésenchymateuses du périoste, revêtement des os longs et plats, en ostéoblastes à l'origine de la synthèse du tissu osseux. L'ossification chondroïdale quant à elle, est caractérisée par la présence de cellules apparentées au cartilage dans l'os et par l'absence de frontière distincte entre cartilage et os [29]. Les ostéoblastes synthétisent la matrice osseuse, formée de nombreuses protéines dont les plus abondantes sont le collagène de type I et l'ostéocalcine [35].

Des signaux moléculaires sont nécessaires pour réguler la différenciation et l'activation des ostéoblastes. Ainsi, la PGE2 joue un rôle dans la stimulation de la prolifération et de la différenciation des ostéoblastes et dans la synthèse des PAL (phosphatases alcalines), enzymes à l'origine de la minéralisation osseuse. La PGE2 pourrait aussi agir en synergie avec la protéine BMP (bone morphogenic protein) appartenant à la famille du TGF et agissant dans la morphogénèse osseuse [35]. Différents types de protéines BMP ont été découvertes selon les stades de la maladie. Des taux élevés de BMP2 et BMP7 ont été retrouvés chez des patients spondylarthritiques, BMP2 étant corrélée au score BASDAI qui évalue l'activité de la maladie et BMP7 au score BASRI qui évalue l'atteinte radiologique au cours de la maladie [36]. La protéine BMP2 serait associée à la différenciation chondrogénique précoce alors que BMP7 est retrouvée lors des stades de différenciation tardive comme les pré-chondrocytes et les chondrocytes hypertrophiés [29]. Les effets des protéines BMP sur la croissance osseuse peuvent être stoppés par l'action de la protéine Noggin, antagoniste naturel de BMP. Une carence en noggin serait à l'origine de la suractivité de la protéine BMP [35]. L'utilisation de cet antagoniste comme stratégie thérapeutique ou de manière préventive afin d'anticiper l'apparition des déformations osseuses chez la souris souffrant d'ankylose de l'enthèse, a été efficace. Ceci confirmerait le rôle joué par les protéines BMP dans la synthèse osseuse excessive [1].

La protéine Wnt (Wg + Int = Wingless (sans ailes) + site d'intégration) a aussi été identifiée comme inducteur potentiel de la formation osseuse. La liaison de Wnt à son récepteur entraîne la phosphorylation d'une β -caténine et la transcription de gènes impliqués dans la différenciation ostéoblastique. Wnt peut-être inhibée par son récepteur antagoniste DKK-1 (dickkopf related protein 1) et par la sclérotine [35]. Il semblerait que ces inhibiteurs ne fonctionnent pas correctement chez les patients atteints de SA [10]. Un faible taux de DKK-1 a ainsi été retrouvé chez les patients spondylarthritiques lorsque DKK-1 se lie au co-récepteur LPR5 de Wnt et à l'inverse, une récente analyse suggère que les niveaux de DKK-1 sont élevés quand la liaison DKK-1 au co-récepteur est réduite ou altérée [36]. En ce qui concerne la sclérotine, dont l'expression est réservée aux ostéocytes, elle a été faiblement retrouvée par une méthode immunohistochimique dans le sérum des patients et ceci était associé à une progression radiographique de la maladie [36].

Les TLR joueraient aussi un rôle dans la différenciation ostéoblastique. En effet, les cellules souches mésenchymateuses pluripotentes exprimeraient plusieurs TLR à leurs surfaces, notamment les TLR2, TLR3, TLR4 et TLR6 en grande quantité. Diverses études ont montré que la stimulation des cellules souches mésenchymateuses murines par le ligand synthétique Pam3Cys du TLR2, augmenterait la sécrétion d'IL-6 et la prolifération de ces cellules, mais inhiberait leur

différenciation en lignées cellulaires distinctes comme la différenciation en ostéoblastes. Inversement, d'autres ligands des TLR sont capables de stimuler la formation osseuse. Ainsi, les lipopolysaccharides (LPS), ligands naturels du TLR4 et le peptidoglycane, ligand naturel du TLR2, augmentent la différenciation ostéogénique des cellules stromales du tissu adipeux humain, alors que les CpG-ODN, des oligodeoxynucléotides synthétiques contenant des motifs CpG, et ligands de TLR9 la diminue. Poly(I:C), un polymère synthétique de l'inosine ressemblant à de l'ARN viral et utilisé pour stimuler la production d'interféron par le système immunitaire, est un ligand de TLR3 qui n'affecte pas la différenciation adipogénique mais exerce un effet synergique sur la différenciation ostéogénique induite par les LPS ou le peptidoglycane. Les ostéoblastes matures quant à eux, exprimeraient les TLR2, TLR4, TLR5 et TLR9 et ont la capacité de répondre aux ligands de TLR4, TLR5 et TLR9 par l'expression accrue et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme IL1 β , IL6 et le TNF- α ce qui peut conduire à l'activation des PNN et des macrophages. Les LPS accroîtraient l'expression de RANKL à la surface des ostéoblastes et leur activité ostéoclastogénique, ce qui contribuerait au déclenchement des processus inflammatoires au niveau des enthèses et à la formation de lésions tissulaires chez les malades. Ces lésions initient les mécanismes de réparation osseuse, ce qui dans l'enthésopathie de la SA est à l'origine de l'ossification enchondrale et de l'ankylose [31].

3.4. Lien entre inflammation et synthèse osseuse

Il semblerait que les processus de synthèse osseuse ne s'effectuent pas au hasard au sein des espaces intervertébraux et des articulations, mais soient limités à des sites de prédilection. Ce phénomène n'est pas encore totalement élucidé. Une composante à la fois inflammatoire et mécanique pourrait être à l'origine d'une synthèse osseuse excessive ciblée. En effet, le fait que ces lésions soient le plus souvent retrouvées le long des zones d'insertion des tendons mettrait en évidence le rôle joué par le stress mécanique. D'un autre côté, les lésions inflammatoires retrouvées dans le voisinage de la moelle osseuse sont considérées comme facteur de risque pour la formation de syndesmophytes [35].

Il a été établi que le TNF- α sert de lien entre l'inflammation et la destruction tissulaire. Le lien entre inflammation et formation osseuse est quant à lui plus difficile à établir. L'inflammation inhibe la différenciation cartilagineuse et osseuse. Le TNF- α influencerait les mécanismes de synthèse osseuse en agissant sur les protéines BMP et Wnt. Ainsi, il induirait l'expression de BMP2 dans différents types de cellules mésenchymateuses comme les cellules synoviales ou du périoste. Cette

cytokine induirait également l'expression de la protéine DKK1, frein naturel de la protéine Wnt [36].

Une différence est observée entre les os trabéculaires et corticaux. L'os trabéculaire représente 20% du squelette et occupe l'intérieur des vertèbres, des os plats et l'extrémité des os longs. L'os cortical représente 80% du squelette et correspond au principal constituant de la diaphyse des os longs. Alors que la masse osseuse des os trabéculaires diminue chez les patients souffrant de SA, entraînant une ostéoporose et augmentant les risques de fractures, des zones spécifiques des os corticaux commencent à croître. Il est possible que les effets du TNF- α sur le squelette soient reflétés par une perte de masse osseuse au niveau des os trabéculaires alors que la synthèse osseuse excessive au niveau des os corticaux ne soit pas liée au TNF- α lui-même [35]. Différentes hypothèses ont été énoncées pour tenter d'expliquer à quoi serait due l'ostéoprolifération. La plus récente suggère que l'ostéoprolifération serait en partie couplée à l'inflammation. Elle pourrait être expliquée par la nature intermittente de l'inflammation. Dans une phase précoce, le TNF- α pourrait simultanément entraîner la destruction osseuse et inhiber le remodelage en augmentant la régulation du DKK1 inhibant la voie de la protéine Wnt. Lors de la phase tardive où une moindre sécrétion de TNF- α a lieu, l'inhibition du Wnt est levée et les érosions précoces laisseraient place à l'ostéoprolifération. Cependant, il a été montré que la plupart des syndesmophytes sont localisés dans des sites où aucune inflammation n'a été détectée. Cette hypothèse n'explique pas non plus pourquoi les processus de blocage de l'ostéoformation induit par le TNF- α ne préviennent pas les phénomènes d'enthésite et d'ankylose. Une seconde hypothèse a proposé qu'une activation directe des cellules stromales et de la voie du BMP conduise à une nouvelle formation tissulaire indépendante de l'inflammation ou des érosions précoces. Un stress mécanique au niveau du complexe synovioenthésique pourrait ensuite induire des processus inflammatoires et un remodelage osseux non régulés [10].

4. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

4.1. Les manifestations rhumatismales

Les manifestations rhumatismales de la SA sont composées de deux types d'atteintes, axiales et périphériques.

4.1.1. Les atteintes axiales ou syndrome pelvirachidien

La symptomatologie pelvirachidienne se manifeste par des enthésopathies axiales touchant le pelvis, le rachis et la paroi thoracique [37]. (Illustration 9)

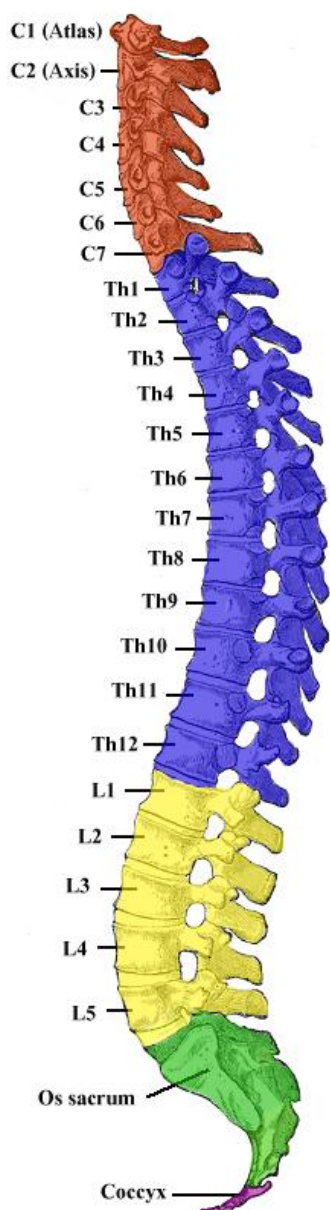


Illustration 9 : Schéma de la colonne vertébrale. C1 à C7 : rachis cervical composé des vertèbres cervicales 1 à 7; Th1 à Th12 : rachis thoracique ou dorsal composé des vertèbres thoraciques 1 à 12 ; L1 à L5 : rachis lombaire composé des vertèbres lombaires 1 à 5; os sacrum de S1 à S5 et le coccyx [38](Domaine public).

La maladie débute dans les deux-tiers des cas par une atteinte lombo-pelvienne qui se manifeste par une douleur sourde au niveau des fesses ou de la région lombaire inférieure. Cette douleur survient en deuxième partie de nuit provoquant des réveils nocturnes ; elle est souvent accompagnée d'une raideur matinale supérieure à 30 minutes, cédant progressivement à la mobilisation et aggravée par l'inactivité. L'enraidissement peut également survenir dans la journée après une période d'immobilité [14].

Les douleurs fessières traduisent une inflammation de l'articulation sacro-iliaque ou sacro-iliite. Elles peuvent irradier à la face postérieure de la cuisse jusqu'au creux du genou mais rarement au delà. Elles sont usuellement unilatérales, bilatérales ou « à bascule » lorsqu'elles alternent d'un côté à l'autre après une période de plusieurs semaines ou mois [39]. Elles peuvent être provoquées par la station assise ou par la marche [14].

La maladie touche également le rachis dorsal et la cage thoracique selon une progression ascendante. Deux types d'atteintes thoraciques peuvent être observés. La première concerne les douleurs thoraciques antérieures par atteinte sterno-costo-claviculaire et chondrosternales. Elle se manifeste par des douleurs inflammatoires de la région sternale, entraînant une oppression thoracique à recrudescence nocturne. La seconde concerne les douleurs thoraciques postérieures par atteinte costovertébrale. Cette dernière est responsable d'une gêne à l'inspiration profonde. L'association chez un même patient d'atteinte thoracique antérieure et postérieure peut conduire à une sensation d'oppression douloureuse avec réduction de la capacité de ventilation pulmonaire [14, 37].

En sus du rachis dorsal, il a été montré que le rachis cervical était régulièrement touché chez les patients souffrant de SA. En effet, environ 70 % des patients se plaignent de douleurs au cou et dans une étude de 571 sujets, la moitié présentaient des signes radiologiques d'atteinte du rachis cervical. Le risque d'altération du rachis cervical a été évalué en fonction de la durée de la maladie. 20 % des patients seraient affectés au bout de 5 ans et 70 % après 20 ans [3]. Cette atteinte se manifeste par des douleurs cervicales accompagnées d'un enraidissement nocturne et matinal avec irradiation vers les omoplates. Des douleurs occipitales peuvent aussi survenir avec irradiation vers le cuir chevelu [14].

4.1.2. Les atteintes périphériques

60 % des patients développent des arthrites périphériques lors de l'évolution de leur maladie [3]. Elles se distinguent de celles d'autres arthrites inflammatoires ou de la polyarthrite rhumatoïde par plusieurs caractéristiques :

Elles atteignent préférentiellement les grosses articulations comme la hanche, signe d'une maladie agressive, et les épaules.

- L'atteinte est asymétrique, mono ou oligoarticulaire.
- Elle est fréquemment associée à une atteinte de l'enthèse environnante.
- L'évolution est résolutive ou récidivante.
- Il existe une atteinte distale des doigts et orteils sous forme de dactylite ou « doigts en saucisses » [14].

En plus des hanches et des épaules, les articulations des membres inférieurs sont les plus fréquemment touchées comme les genoux, les chevilles et les pieds. Viennent ensuite les coudes, poignets et mains [3]. Ces manifestations rhumatismales associent atteintes synoviales et enthésopathies [14].

4.2. Les manifestations extra-articulaires

Le caractère systémique de la SA est mis en évidence par les atteintes non rhumatismales à savoir les atteintes cutanées et muqueuses (génito-urinaires, oculaires, intestinales...) et les manifestations viscérales (cardiaques, pulmonaires, rénales, neurologiques et osseuses).

4.2.1. Les atteintes génito-urinaires

La manifestation clinique la plus fréquente est l'urétrite aseptique qui appartient au tableau des arthrites réactionnelles. D'autres lésions de la muqueuse génitale, apparemment non-infectieuses peuvent être le signe de l'évolution d'une arthrite réactionnelle. Il s'agit par exemple d'une balanite pouvant s'accompagner de macules ou d'érosions du scrotum et qui disparaissent sans séquelles. Des prostatites, salpingites, cervicites ont également été observées [37].

4.2.2. L'atteinte oculaire

La plus commune des manifestations extra-articulaires et la principale manifestation ophtalmologique retrouvée lors de la SA est l'uvéite. Ce terme désigne l'inflammation de l'uvée,

membrane intermédiaire située entre la sclérotique et la rétine et composée de l'iris, des corps ciliaires et de la choroïde. L'uvéïte se caractérise par un œil rouge, douloureux avec photophobie, larmoiement et baisse de l'acuité visuelle. Les caractéristiques de l'uvéïte dans la SA sont assez spécifiques. Il s'agit d'une uvéïte antérieure aiguë et habituellement unilatérale. Elle guérit généralement en deux mois sans déficience visuelle résiduelle mais les récurrences sont fréquentes. La prise en charge de cette affection doit se faire le plus rapidement possible pour éviter la survenue de complications telles qu'une cataracte ou un glaucome. Les patients spondylarthritiques ont 20 à 40 % de risques de développer une uvéïte, et ce risque est augmenté s'ils sont porteurs de l'antigène HLA-B27. Il n'est pas rare que l'uvéïte antérieure aiguë soit à l'origine de la découverte de la SA par la recherche systématique de l'antigène HLA-B27, et si celle-ci s'avère positive, par la recherche de manifestations rhumatismales [3, 14, 40].

4.2.3. L'atteinte cutanée

10 à 25 % des patients spondylarthritiques sont également porteurs de lésions psoriasiques. Ce sont des lésions principalement érythématosquameuses bien limitées, arrondies et recouvertes d'une couche de squames blanchâtres, mais d'autres types de lésions existent. L'association entre SA et psoriasis a été reconnue comme facteur contributif à une plus mauvaise évolution de la maladie par rapport à l'association SA et MICI ou la SA classique. Les traitements anti-TNF- α sont généralement efficaces dans le traitement du psoriasis même si paradoxalement, 1,5 à 5 % des patients voient leurs lésions exacerbées durant le traitement [14, 40].

4.2.4. L'atteinte cardiaque

La prévalence des pathologies cardiaques chez les patients souffrant de SA est comprise entre 10 et 30 %. Des taux plus élevés de troubles de la conduction auriculoventriculaire, de valvulopathies et de cardiomyopathies ont été retrouvés chez les patients spondylarthritiques par rapport à la population normale. Ces complications cardiaques sont liées à un phénomène inflammatoire sclérosant qui a lieu au niveau de la crosse de l'aorte, et qui conduit à une insuffisance aortique par la mauvaise fermeture de la valve aortique, aboutissant à une régurgitation du sang de l'aorte vers le ventricule gauche. L'inflammation peut aussi s'étendre au septum ventriculaire et entraîner des troubles de la conduction tels qu'un BAV (Bloc Auriculo-Ventriculaire). En conséquence, les patients atteints de SA et présentant des pathologies cardiaques ont un risque accru de développer

une insuffisance cardiaque ou de faire des AVC (Accidents Vasculaires Cérébraux). Ils ont également une espérance de vie diminuée et un taux de mortalité deux fois plus élevé que la population générale [14, 40].

4.2.5. L'atteinte pulmonaire

Les atteintes pulmonaires les plus souvent observées lors d'une SA sont des atteintes restrictives liées à une ankylose de la paroi thoracique, qui entraîne une diminution de l'expansion thoracique et par conséquent une diminution de la capacité pulmonaire. Elles peuvent exceptionnellement se compliquer d'un emphysème de l'apex, correspondant à une altération fibrobulleuse des sommets [14, 37].

4.2.6. L'atteinte rénale

Parmi les anomalies rénales retrouvées chez les patients atteints de SA doivent être citées les glomérulonéphrites associées à un dépôt d'IgA (immunoglobulines A), des dépôts amyloïdes, des hématuries microscopiques, une microalbuminurie et une baisse de la clairance de la créatinine indiquant un dysfonctionnement de la filtration glomérulaire du rein [40]. L'amylose secondaire rénale est la manifestation la plus commune et se produit chez 1 à 2 % des patients [3] notamment chez ceux présentant une maladie très active et agressive [40]. De plus, selon une étude finlandaise, l'amylose augmente significativement le taux de décès chez les patients spondylarthritiques [40].

4.2.7. Les manifestations intestinales

Une SA peut apparaître chez 5 à 15 % des patients souffrant d'une maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. Inversement, une inflammation de l'intestin est révélée chez 25 à 49 % des sujets spondylarthritiques par iléoscopie, et les lésions microscopiques, détectées par l'analyse histologique des biopsies intestinales sont plus fréquemment retrouvées que les signes macroscopiques, à hauteur de 50 à 60 % [14, 39, 40]. De plus, il a été montré que la rémission de l'inflammation articulaire était toujours corrélée à une disparition de l'inflammation intestinale [40]. Lorsque l'entéropathie inflammatoire est symptomatique, elle se manifeste par des troubles du transit à type de diarrhée [41]. Certaines études ont montré que le développement de la SA était plus fréquent chez les patients ayant des lésions inflammatoires de l'intestin asymptomatiques que chez

les malades sans lésions. Ceci suggère que les lésions intestinales, même histologiques, annonceraient le développement d'une spondylarthrite chez les patients souffrant de douleurs articulaires non répertoriées [14].

Le traitement par AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens), chez les patients spondylarthritiques ayant une MICI concomitante peut avoir des effets délétères sur les symptômes intestinaux en provoquant des ulcérations digestives. Si une MICI est suspectée, un examen endoscopique peut-être effectué, et si le diagnostic s'avère positif, l'utilisation des AINS doit être faite avec précaution, par intermittence et à doses faibles. De plus, un suivi par un gastro-entérologue devrait être régulièrement effectué [40]. Les traitements de fond par Méthotrexate (MTx) ou Sulfasalazine (SSZ) sont efficaces sur les maladies inflammatoires de l'intestin mais ne sont que très peu actifs, voire inactifs, sur les atteintes axiales de la SA [40]. Le seul anti-TNF α efficace dans les deux pathologies est l'infliximab [14].

4.2.8. Le retentissement osseux dans la SA

L'inflammation, la synthèse osseuse excessive et l'ankylose font partie intégrante de la physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante. Une ostéoporose ou ostéopénie les accompagne dès les stades précoces de la maladie et est responsable d'une diminution de la masse osseuse, principalement au niveau de la colonne vertébrale. La prévalence de cette ostéoporose, mesurée par la DMO (Densité Minérale Osseuse) chez les patients atteints de spondylarthrite, varie de 19 à 62 %. Ce large intervalle rend compte des difficultés rencontrées pour l'obtention de cette DMO chez les patients spondylarthritiques [42]. En effet, selon les sites et les méthodes utilisés pour l'obtention de la DMO, les résultats obtenus peuvent être faussés et la DMO revue à la hausse. Ainsi, les prélèvements effectués au niveau lombaire ne rendent pas réellement compte de la DMO des os trabéculaires des patients à des stades avancés de la maladie, notamment si l'analyse est effectuée par l'absorption aux rayons X, la méthode de référence pour l'étude de l'ostéoporose. Cette technique surestimerait la DMO, et ceci serait dû à la présence d'ossifications dans divers sites de la colonne vertébrale, comme les syndesmophytes, l'ossification des ligaments vertébraux ou la fusion des articulations.

La tomодensitométrie serait une bonne alternative pour la mesure de la DMO au niveau lombaire, tandis que l'absorption aux rayons X serait plus utile au niveau du col du fémur [40, 42]. Selon une étude longitudinale, les hommes atteints de SA ont une perte osseuse de 2,2 % par an. Leur taux de

calcium diminue quant à lui de 2,9 % par an, contrairement aux hommes sains qui n'en perdent que 0,7 % par an après 50 ans [42].

L'étiologie de cette ostéoporose n'a pas encore été élucidée [40, 43]. Il a été suggéré que son développement pourrait être dû à une immobilisation prolongée ou à une restriction des mouvements entraînée par des douleurs dorsales intenses [43]. Des facteurs génétiques, une inflammation chronique, les traitements médicamenteux comme les AINS ou les glucocorticoïdes, des désordres hormonaux ou encore une affection intestinale silencieuse pourraient également y contribuer [14, 40]. Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines, molécules ayant un effet anabolique sur l'os. Néanmoins, aucune relation n'a été faite, à ce jour, chez l'homme entre perte de masse osseuse et AINS [14], mais certaines études chez les animaux ont prouvé le contraire [43]. Les corticoïdes quant à eux sont reconnus comme étant des facteurs diminuant la DMO, toutefois ils ne sont utilisés que chez une minorité de patients, et ne peuvent donc pas être présentés comme facteur étiologique à part entière [14, 43].

L'existence d'une relation entre l'activité inflammatoire de la maladie et la diminution de la masse osseuse a également été démontrée. Les cytokines pro-inflammatoires joueraient à la fois un rôle dans l'inflammation et dans la perte minérale osseuse et les processus employés dans la régulation de l'inflammation seraient aussi actifs sur la résorption osseuse [43]. Un mauvais contrôle de l'inflammation dans la SA prédirait alors une résorption osseuse accrue [40]. Le taux sanguin de vitamine D serait aussi l'un des facteurs influençant le développement d'une ostéoporose chez les patients atteints de spondylarthrite. Une maladie très active serait corrélée à une altération du métabolisme de la vitamine D et à une résorption osseuse fortement augmentée. De plus, la vitamine D est un immunomodulateur endogène qui entraîne la suppression de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T, ce qui ralentit les processus inflammatoires [43]. Dans diverses études, dont celle de « Baskan et al », les patients spondylarthritiques et ostéoporotiques présentaient une VS (vitesse de sédimentation) et une CRP (protéines C réactive) élevées, tandis que le taux de vitamine D étaient bas. Une corrélation négative aurait bien lieu entre l'inflammation et le taux sérique de vitamine D. Une mesure régulière des taux de vitamine D serait peut-être utile pour déterminer, lors des périodes de forte activité de la maladie, les patients à haut risque d'ostéoporose [43].

L'ostéoporose a pour conséquence, au long terme, des fractures majoritairement vertébrales qui constituent de rares mais non négligeables sources de mortalité [40]. La prévalence des fractures vertébrales varie de 4 à 18 % [42, 43] et celles-ci semblent être liées à la durée et à la sévérité de la maladie [40]. Ceci est confirmé par l'étude allemande menée par Feldtkeller qui montre que la

probabilité d'avoir une fracture vertébrale augmente continuellement avec la durée de la maladie. D'autres facteurs influenceraient le risque de fracture. Ainsi les fractures vertébrales apparaissent bien plus souvent chez les sujets HLA-B27 négatifs que positifs, cette information restant cependant à confirmer. Elles sont bien plus fréquentes chez les patients présentant des atteintes périphériques que chez ceux présentant seulement des atteintes axiales, ce qui serait dû à une plus haute activité de la maladie chez les patients présentant des atteintes articulaires périphériques. Toujours selon la même étude, environ 26 % des patients spondylarthritiques ont une autre maladie associée [42] et le risque de fracture, quelque soit la localisation, est augmenté lorsqu'une maladie inflammatoire de l'intestin y est associé [40]. L'incidence des fractures spontanées atteint son maximum dans la troisième décennie après l'apparition des premiers symptômes de la maladie, ce qui peut suggérer qu'un certain niveau d'ankylose ou d'ostéoporose correspond au plus haut risque de fracture spontanée [42]. Les conséquences cliniques des fractures ostéoporotiques sont peu évaluées. Elles pourraient aggraver les douleurs rachidiennes et l'invalidité, et pourraient contribuer à l'accentuation de la cyphose ou courbure dorsale et à l'insuffisance respiratoire [14]. Pour finir, certaines études ont rapporté une forte prévalence (29 à 91 %) des complications neurologiques qui surviennent à la suite de fractures vertébrales [40].

4.2.9. L'atteinte neurologique et musculaire

Selon une étude égyptienne, l'étendue des complications neurologiques lors de la spondylarthrite varie d'instabilités mineures des articulations à des syndromes cliniques tels que le syndrome de la queue de cheval, qui correspond à l'ensemble des symptômes dus à la compression des nerfs sacrés et coccygiens. Cette étude montre qu'un simple examen physique n'est pas suffisant pour la détection des anomalies neurologiques. Des examens neurologiques comme la SSEP (Somatosensory Evoked Potentials) ou la MEP (Motor Evoked Potentials) s'avèrent plus sensibles qu'un simple examen physique pour la découverte de radiculopathies (inflammation des nerfs prenant source au niveau du rachis) ou de myélopathies subcliniques. Plusieurs mécanismes ont été suggérés pour expliquer l'atteinte du système nerveux dans la SA. La compression et l'inflammation des nerfs sont les principaux mécanismes mis en cause, cependant l'artérite et la démyélinisation peuvent être aussi responsables. Le pincement de la moelle épinière et des nerfs peut être produit par la dégénérescence discale, l'ossification ligamentaire ou à la suite de fractures vertébrales. L'âge pourrait influencer l'apparition de changements neurologiques chez les patients atteints de SA. Ainsi les sujets âgés présenteraient des manifestations neurologiques contrairement aux plus jeunes [44].

« Khedr et al » ont également essayé de détecter les effets pathophysiologiques de la spondylarthrite sur les muscles squelettiques en utilisant l'électromyographie (EMG). Ils ont ainsi trouvé des atteintes myopathiques chez 50 % de leurs patients [44]. En 1983, « Hopkins et al » montraient par EMG une perte de force musculaire du quadriceps des patients souffrant de spondylarthrite comparativement à un groupe de sujets sains. Ces atteintes musculaires seraient le fruit d'une dénervation et/ou d'une myopathie faisant partie du processus évolutif de la maladie ou étant secondaires à une immobilité ou à l'ankylose [44]. En 1991, « Simmons et al » ont étudié les effets de la spondylarthrite sur les muscles vertébraux chez neuf sujets avec des déformations vertébrales sévères. Ils ont trouvé des arguments en faveur d'une dénervation de ces muscles, qui pourrait résulter d'une compression directe, d'une sténose du canal rachidien, d'une inflammation, d'une atteinte vasculaire ou d'un stress mécanique [44]. Néanmoins la même année, « Cooper et al » n'ont pas trouvé de signes évidents de dénervation à l'EMG. Pour eux, le manque d'activité physique, la raideur de la nuque et des épaules seraient à l'origine d'une sévère fatigabilité musculaire vertébrale entraînant une atrophie des fibres musculaires de types I et II, observée chez les patients spondylarthritiques. Cette atrophie musculaire serait à l'origine de la flexion et des déformations progressives du rachis dans la spondylarthrite. Un retour de la mobilisation à l'aide de la kinésithérapie jouerait un rôle majeur dans le schéma du traitement [44].

5. DIAGNOSTIC

5.1. Les Critères de diagnostic

La majorité des patients atteints de SA souffrent de douleurs dorsales ou lombalgies qui résultent de l'inflammation des articulations sacro-iliaques. La persistance de cette inflammation entraîne au long terme des érosions osseuses, une sclérose, un élargissement ou un rétrécissement osseux de l'interligne articulaire, la formation de ponts osseux et pour finir une ankylose. La visualisation radiographique de la sacro-iliite était considérée comme un outil diagnostique important et a permis le développement des critères de classification dans les années 60 [45].

Le rôle des critères de classification est de ranger et de différencier le plus spécifiquement possible une maladie rhumatismale d'un autre groupe de maladie dans le cadre d'une recherche clinique ou d'une étude épidémiologique [46].

Les critères de New York modifiés résultent de l'adaptation des critères de Rome et de New York et permettent de classer un patient comme souffrant de SA. Ce sont les critères les plus fréquemment employés pour la classification et le diagnostic de la spondylarthrite, et ils sont largement utilisés dans les études cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques [47]. La SA est définie lorsque la sacro-iliite, critère radiologique, est associée à au moins un critère clinique alors qu'elle n'est que probable lorsque trois critères cliniques ou le critère radiologique seul est observé [47] (Tableau 5).

<p><u>Critères cliniques</u></p> <p>1- Lombalgies associées à des raideurs depuis plus de 3 mois, cédant progressivement à la mobilisation et aggravée par l'inactivité.</p> <p>2- Mouvements limités du rachis lombaire dans le plan sagittal et frontal.</p> <p>3- Restriction de l'expansion thoracique par rapport aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe.</p>
<p><u>Critère radiologique</u></p> <p>1- Sacro-iliite bilatérale de stade ≥ 2 ou unilatérale de stades 3 ou 4</p>
<p>Spondylarthrite Ankylosante définie si : critère radiologique + 1 (ou plus) critère clinique</p> <p>Spondylarthrite Ankylosante probable si : critère radiologique ou 3 critères cliniques</p>

Tableau 5 : Critères de New York modifiés [45, 47].

Les patients peuvent également être classés à l'aide des critères de l'ESSG (European Spondylarthropathy Study Group) ou d'Amor, encore appelés critères de spondylarthropathies. Ils permettent la classification des formes récentes avec manifestations extra-articulaires ou sans atteinte axiale notamment radiologique [47].

Les critères d'Amor comprennent onze critères cliniques et un critère radiologique auxquels des points sont associés. Un score supérieur ou égal à 6 permet d'affirmer qu'un patient est atteint de spondylarthropathie (Tableau 6).

Caractéristiques	Cotation
<u>Signes cliniques</u>	
1- Douleurs lombaires ou dorsales nocturnes et/ou raideurs matinales lombaires ou dorsales	1
2- Oligoarthrites asymétriques	2
3- Douleurs fessières sans précision	1
4- Douleurs fessières à bascules	2
5- Dactylite « doigts ou orteils en saucisse »	2
6- Talalgie ou autre enthésopathie	2
7- Iritis	2
8- Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant une arthrite	1
9- Diarrhée moins d'un mois avant une arthrite	1
10- Présence ou antécédents de psoriasis et/ou balanite et/ou entérocolopathie chronique	2
<u>Signes radiologiques</u>	
11- Sacro-iliite de stade ≥ 2 si bilatérale ou stade 3 si unilatérale	3
<u>Terrain génétique</u>	
12- HLA-B27 positif et/ou antécédents de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'uvéïte, d'entérocolopathies chroniques	2
<u>Réponse au traitement</u>	
13- Amélioration en 48h des douleurs par les AINS et/ou rechute rapide (48h) à leur arrêt	2
Spondylarthropathie avérée si score ≥ 6	

Tableau 6 : Les critères de classification des spondylarthropathies d'Amor[46, 47].

Les critères de l'ESSG comprennent deux points d'entrée obligatoires, une lombalgie inflammatoire ou une arthrite périphérique. Le patient est classé spondylarthritique s'il associe un critère majeur et un critère mineur [46, 47] (Tableau 7).

Critères majeurs

· **Rachialgies inflammatoires** : douleurs lombaires, cervicales ou dorsales, actuelles ou passées, associées au minimum à 4 caractéristiques suivantes :

- Début avant 45 ans
- Début progressif
- Améliorées par l'exercice
- Raideur matinale associée
- Durée \geq 3 mois

· **Synovite** actuelle ou passée, asymétrique ou prédominante au niveau des membres inférieurs

Critères mineurs

· **Antécédents familiaux de spondylarthropathies** (parents du 1^{er} ou 2^d degré) :

- Psoriasis
- Spondylarthrite ankylosante
- Uvéite antérieure
- Arthrite réactionnelle
- Entérocolopathie inflammatoire

· **Psoriasis** actuel ou passé, diagnostiqué par un médecin

· **Entérocolopathie inflammatoire** : Maladie de Crohn ou Rectocolite ulcéro-hémorragique actuelle ou passée, diagnostiquée par un médecin et confirmée par une exploration radiologique ou endoscopique.

· **Urétrite, cervicite ou diarrhée** étant survenue le mois ayant précédé l'épisode d'arthrite

· **Douleurs fessières à bascule** actuelles ou passées

· **Enthésopathie** : douleur actuelle ou passée du tendon d'Achille ou de l'aponévrose plantaire.

· **Sacro-iliite** : stade \geq 2 si bilatérale ou \geq 3 si unilatérale (0= normal, 1= possible, 2= minime, 3= modérée, 4= ankylose)

Spondylarthropathie avérée si 1 critère majeur + 1 critère mineur

Tableau 7 : Les critères de classification des spondylarthropathies de l'ESSG[46].

Ces deux systèmes de critères ne sont pas des critères de diagnostic, mais de classification, même si les cliniciens les utilisent le plus souvent à des fins de diagnostic [47].

Le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic définitif de la maladie varie de cinq à huit ans [9, 47]. Plusieurs facteurs peuvent être mis en cause : l'apparition tardive des signes radiologiques de la sacro-iliite qui est le principal signe d'imagerie des critères de New York modifiés utilisés pour le diagnostic [45], la non-spécificité des lombalgies, le fait que cette maladie soit encore trop méconnue, mais surtout l'emploi de critères non adaptés au diagnostic précoce [46]. Les critères de New York modifiés manquent ainsi de sensibilité pour le diagnostic précoce des patients souffrant de SA car ces derniers ne présentent pas encore de signes radiologiques de sacro-iliite. Les critères de l'ESSG manquent quant à eux de spécificité car il suffit d'un seul signe clinique associé à la lombalgie pour que le patient soit classé comme étant atteint de spondylarthropathie. Les critères d'Amor sont plus spécifiques que ceux de l'ESSG car le nombre de paramètres nécessaires pour confirmer le diagnostic de spondylarthropathie est plus important [45].

Le diagnostic doit être établi précocement car les patients présentant une forme débutante souffrent autant que ceux atteints d'une forme évoluée. Cela éviterait les examens inutiles et permettrait, lorsque la SA est réfractaire aux AINS, une utilisation plus précoce des anti-TNF- α qui ne peuvent être prescrit que si le diagnostic de spondylarthrite a été formellement posé et qui sont plus efficaces dans les formes récentes de la maladie. Il en résulterait un meilleur contrôle de la maladie et ainsi une amélioration de la qualité de vie du malade [9, 47].

Récemment de nouveaux critères sont apparus pour permettre le diagnostic des formes débutantes de spondylarthrite axiale. Ces critères sont basés sur la présence d'une rachialgie inflammatoire chez les patients.

En 2004, une équipe berlinoise a proposé un algorithme qui permettrait d'établir le diagnostic de spondylarthrite axiale chez les patients atteints de lombalgie chronique, symptôme supérieur à 3 mois, et à caractère inflammatoire (Illustration 10). Ce nouvel outil basé sur la littérature n'a cependant pas été à ce jour validé, et les patients, avec une spondylarthrite débutante par une atteinte extra-rachidienne, ne sont pas pris en compte [46]. Il mêle à la fois des données cliniques, biologiques (HLA-B27) et d'imagerie (Imagerie par Résonance Magnétique des sacro-iliaque). A chaque étape une probabilité de diagnostic est calculée en fonction des paramètres présents ou absents chez le malade. Lorsque celle-ci atteint ou dépasse les 90 %, le diagnostic de

spondylarthrite peut-être posé, alors que si celle-ci est comprise entre 80 et 89 %, la spondylarthrite n'est que probable. Ainsi, lorsque les patients présentent une lombalgie inflammatoire sans signe radiographique mais que trois autres signes cliniques au minimum y sont associés, le diagnostic de spondylarthrite axiale peut-être posé. Si moins de trois signes cliniques sont présents, une recherche d'HLA-B27 doit être effectuée et si besoin une IRM des sacro-iliaques doit être pratiquée [9, 46, 47].

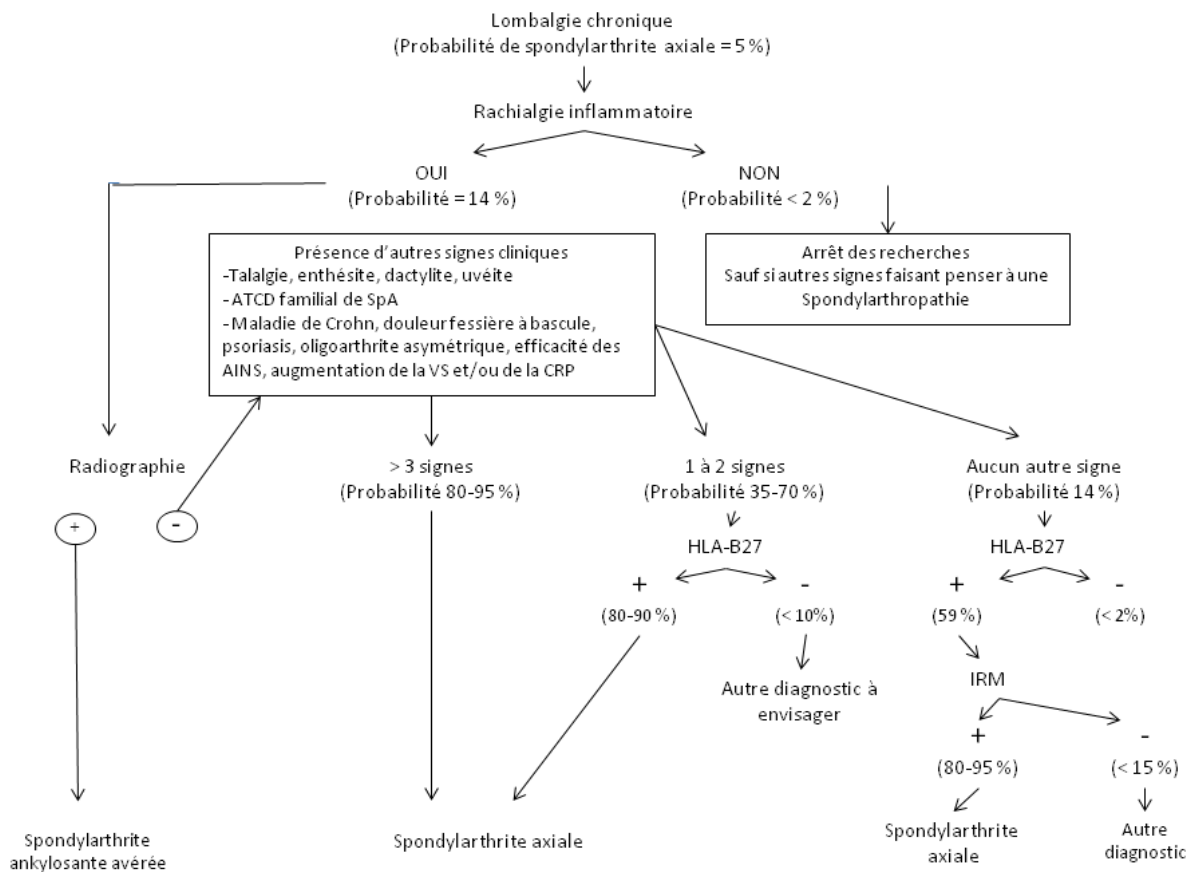


Illustration 10 : Algorithme de Rudwaleit et al permettant de définir une spondylarthrite axiale chez les patients souffrant de lombalgie chronique [46, 48].

L'ASAS (Assesment of SpondyloArthritis International Society) a développé de nouveaux critères de diagnostic uniquement destinés aux spondylarthrites axiales. Un patient présentant des lombalgies inflammatoires chroniques, âgé de moins de 45 ans, peut-être classé comme souffrant de spondylarthrite axiale si une sacro-iliite est détectée à l'imagerie, l'IRM et la radiographie étant ici de même poids, et si elle est associée à une ou plusieurs caractéristiques de la SA. Si aucune sacro-

iliite n'est présente, le diagnostic de SA axiale est retenu si HLA-B27 et deux autres caractéristiques de SA sont retrouvées chez le patient [45-47] (Tableau 8).

Patient présentant :	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lombalgies inflammatoires chroniques (> 3 mois) ▪ Age < 45 ans 	
Spondylarthrite axiale si :	
Sacro-iliite à l'imagerie - Active à l'IRM - Sacro-iliite radiographique définie selon les critères de New York modifiés + ≥ 1 caractéristique suivante	HLA-B27 positif + ≥ 2 caractéristiques suivantes
<ul style="list-style-type: none"> · Lombalgie inflammatoire 	4 éléments /5 : Age < 40 ans Début insidieux Cédant à l'exercice Aggravée par l'inactivité Douleurs nocturnes
<ul style="list-style-type: none"> · Arthrite = Synovite actuelle ou passée, diagnostiquée par un médecin · Enthésite = Douleur spontanée actuelle ou passée du tendon d'Achille ou de l'aponévrose plantaire diagnostiquée par un médecin · Uvéite = Uvéite antérieure actuelle ou passée, confirmée par un ophtalmologiste · Dactylite = Actuelle ou passée et confirmée par un médecin · Psoriasis = Actuel ou passé et confirmé par un médecin · Entéropathie inflammatoire = Maladie de Crohn ou RCH actuelles ou passées, diagnostiquées par un médecin · Bonne réponse aux AINS = Disparition ou amélioration de la lombalgie 24-48h après une pleine dose d'AINS · Antécédents familiaux de spondylarthropathies chez un parent du 1^{er} ou 2^d degré (MICI, Spondylarthrite ankylosante, Psoriasis, Uvéite aigue, Arthrite réactionnelle) · HLA-B27 = Positif · CRP élevée = supérieure à la valeur normale et en l'absence d'autre cause d'élévation de la CRP 	

Tableau 8 : Critères ASAS de classification de spondylarthrite axiale [45-47].

5.2. L'Imagerie

5.2.1. La radiographie standard

Jusqu'à récemment, la technique d'imagerie de référence pour le diagnostic de la SA était la radiographie standard. En effet, les critères de New York modifiés, outils diagnostique largement utilisés, requièrent la présence d'une sacro-iliite détectée par radiographie [49]. La radiographie standard est une technique irradiante car les tissus à observer sont traversés par un faisceau de rayons X [50]. De nombreuses caractéristiques pathologiques de la maladie peuvent être ainsi visualisées. Il s'agit d'érosions, sclérose, syndesmophytes, ponts osseux et fractures [49].

Néanmoins, la détection des lésions inflammatoires par radiographie est très difficile au début de la maladie [50] et il faut généralement 5 ans après les premiers symptômes pour que les changements structuraux n'apparaissent sur une radiographie [51]. De plus, diverses études ont montré que l'interprétation des radiographies sacro-iliaque et pelvienne était très difficile et sujette à des variations interindividuelles même chez les lecteurs expérimentés [49, 50]. (Illustration 11)



Illustration 11 : Clichés radiographiques du bassin, montrant une sacro-iliite de stade 4 (disparition totale de l'articulation ou ankylose).

En ce qui concerne la radiographie du rachis, quatre scores ont été proposés pour évaluer les anomalies rachidiennes :

- Le BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index)
- Le SASSS (Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score)
- Le mSASSS (modified SASSS)
- Le RASSS (Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score)

Le BASRI évalue le rachis cervical latéral, le rachis lombaire antérieur et latéral et les articulations sacro-iliaques pris de face. A chaque région anatomique est attribuée une cotation qui varie de 0 (normal) à 4 (sévère). Le score total est compris entre 2 et 16.

Le SASSS évalue, grâce à des radiographies du rachis lombaire de profil, les coins antérieurs et postérieurs des vertèbres lombaires et chaque coin se voit attribuer un score selon le type de lésions associées (sclérose = 1, érosions = 1, syndesmophytes = 2 et ponts osseux = 3). Le score maximal pouvant être retrouvé est de 72.

Contrairement au score SASSS, le score mSASSS ne prend pas en compte les coins postérieurs des vertèbres lombaires mais comprend les sites antérieurs des vertèbres cervicales. De même que pour le score SASSS, une cotation est attribuée à chaque lésion retrouvée (0 à 4) et le score s'étend également de 0 à 72 [49, 50].

Plusieurs études ont évalué et comparé les trois scores précédents. Chaque score possède des inconvénients. Pour être établi, le score BASRI a besoin d'une vue à la fois antérieure et postérieure de la colonne lombaire, ce qui implique une plus grande émission de radiations. Le score SASSS n'évalue pas le rachis cervical, or un large pourcentage de patients ont montré une grande progression de la maladie au niveau cervical. Le score mSASSS n'évalue pas les coins postérieurs, ni le rachis thoracique qui est l'élément préférentiellement atteint dans la SA. Toutefois, ce dernier s'avère plus sensible que le BASRI. La détection d'un changement au niveau des lésions structurales du rachis chez un patient sous traitement anti-inflammatoire par le score mSASSS nécessite un intervalle minimal de 2 ans. De plus, le mSASSS mélange érosions et lésions de réparation. Il est donc possible de conclure qu'il est peu adapté aux formes débutantes et plus sensibles aux formes évoluées [49, 50].

En 2009, une équipe allemande a révisé le score mSASSS et proposé le score RASSS. Celui-ci, à l'inverse du score mSASSS, prend en compte les vertèbres T10 à T12 et n'est ciblé que sur les lésions structurales de synthèse osseuse du rachis cervical, lombaire et des deux dernières vertèbres thoraciques. Il semble également être plus sensible aux changements structuraux [50].

5.2.2. La TDM ou Tomodensitométrie

La TDM est une technique permettant l'évaluation des lésions structurales au niveau des régions anatomiques mal visualisées par la radiographie standard comme les articulations sacro-iliaque et la cage thoracique. Elle est plus performante en ce qui concerne le diagnostic d'érosions et d'ossifications, et le délai de détection des changements structuraux après les premiers symptômes est de deux ans au lieu de cinq pour la radiographie standard. Elle possède cependant des inconvénients majeurs, elle expose le patient à des radiations et montre une sensibilité limitée au changement. De plus, n'ayant pas été validée, elle ne peut servir d'outil pour évaluer la progression structurale de la maladie [51].

5.2.3. La scintigraphie osseuse

Cette technique permet d'obtenir des renseignements sur le squelette entier et d'établir, pour les formes périphériques, un plan des principaux sites enflammés comme les enthésites, arthrites et dactylites. Elle ne présente cependant que peu d'intérêt pour les formes axiales car sa sensibilité n'est pas élevée (51,8 %) [51].

5.2.4. L'échographie

L'échographie est une technique d'imagerie peu coûteuse, plus sensible que l'examen clinique et permettant une bonne visualisation des articulations périphériques et des enthèses. Le couplage au Doppler puissance permet une meilleure évaluation de l'inflammation des enthèses périphériques comme les dactylites ou les enthèses des membres inférieurs. Le rôle de l'EDP (Echographie Doppler Puissance) dans la SA est la recherche d'une hypervascularisation au niveau de l'enthèse. Un signal perçu à la jonction de l'os et de l'enthèse ou à l'intérieur d'une érosion corticale est particulièrement spécifique. L'EDP peut également permettre de visualiser une inflammation des bourses adjacentes [46, 50, 51].

Trois scores EDP des enthèses périphériques ont été établis. Le premier nommé GUESS (Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System) fut proposé en 2002 et permet de recenser le nombre d'enthèses des membres inférieurs atteintes au cours de la SA. Il prend en compte le tendon quadricipital, le ligament patellaire proximal et distal, le tendon calcanéen et l'aponévrose plantaire. Le deuxième proposé en 2007 est un index de sévérité de l'atteinte des enthèses des membres inférieurs (SEI ou Spanish Enthesitis Index). Le score est calculé en fonction du nombre d'enthèses atteintes et de la présence ou non de signes d'atteinte aigüe (œdème péri-tendineux, hypoéchogénicité...) et chronique (rupture tendineuse, érosions osseuses...). Il varie de 0 (normal) à 76. Enfin le score MASEI (Madrid Sonography Enthesitis Index), en plus d'inclure les enthèses des membres inférieurs, prend en compte celles des membres supérieurs notamment le tendon du triceps brachial [50].

5.2.5. L'IRM ou Imagerie par Résonance Magnétique

L'IRM est une technique d'imagerie en coupe ne faisant pas appel à des radiations ionisantes. Celle-ci est basée sur l'excitation de noyaux d'hydrogène (H^+) placés dans un champ magnétique et lorsque ceux-ci retournent à leur état d'équilibre, un signal proportionnel au nombre d' H^+ présents dans l'échantillon est émis. L'IRM peut ainsi détecter les signaux émis par la moelle osseuse, le cartilage, le liquide synovial et la capsule articulaire. Elle est utilisée dans la SA pour identifier l'inflammation précoce et les changements structuraux intervenant au niveau du rachis et des articulations sacro-iliaques [46, 49].

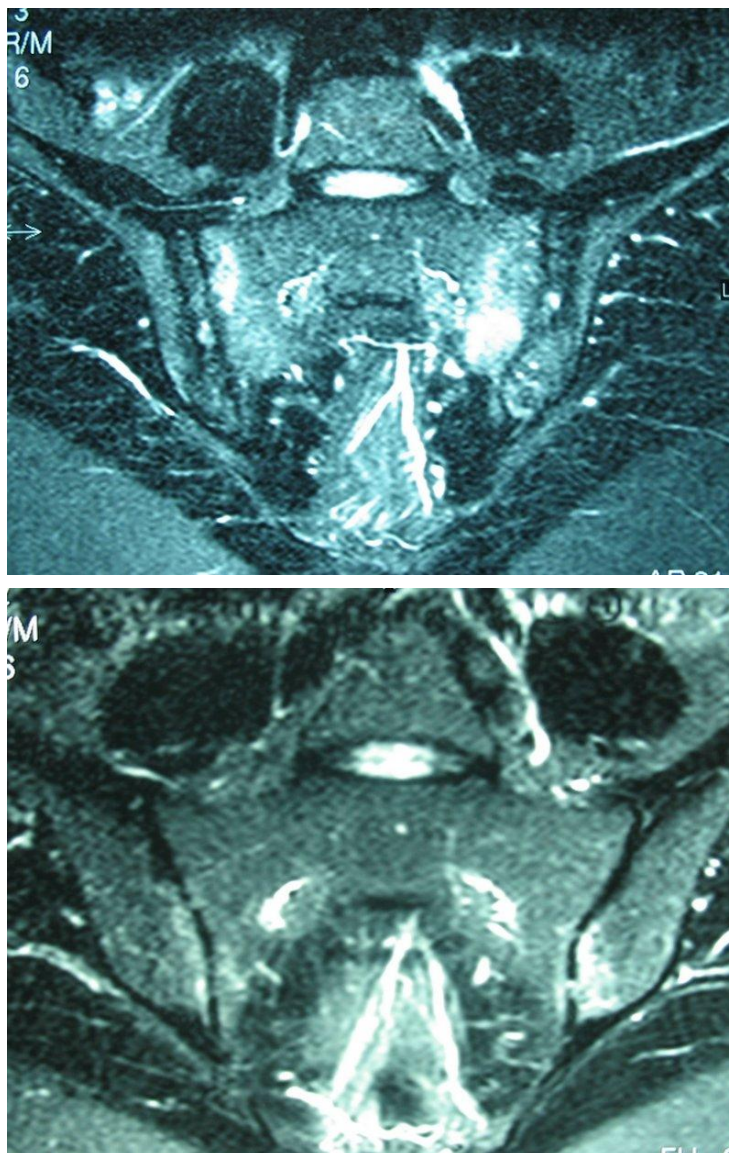
Quatre types de séquences sont employés en IRM :

La séquence T1 permet d'accéder à la structure des tissus et d'en évaluer les modifications. La graisse apparaît lumineuse, les éléments chargés d'eau ou fluides en gris et les os en noir. Une perte de signal venant de la graisse peut-être observé lorsque cette dernière est remplacée par un tissu sclérosé, une fibrose, une tumeur, des kystes ou une inflammation.

Les séquences T2 et STIR (Short Tau Inversion Recovery) ou séquence suppression de graisse, permettent de détecter les œdèmes osseux. Lors de la séquence T2, la graisse apparaît lumineuse, les éléments chargés d'eau sont très clairs et les os sont noirs. La séquence STIR supprime les signaux provenant de la graisse et la moelle apparaît en noir. Le fluide, quant à lui, reste lumineux, permettant la visualisation des œdèmes, kystes, tumeurs et infiltrats inflammatoires.

Enfin, la séquence T1 avec injection intraveineuse (IV) de gadolinium permet de visualiser l'inflammation des tissus comme l'enthésite ou la synovite. Le gadolinium s'accumule au niveau des sites où une hypervascularisation et une augmentation de la perméabilité capillaire ont lieu, il altère les propriétés magnétiques des tissus mous environnants et permet la visualisation de l'inflammation [49, 51].

L'IRM des sacro-iliaques (Illustration 12) permet la détection d'œdèmes osseux et d'érosions au stade pré-radiologique [46]. L'œdème osseux sous-chondral est l'une des caractéristiques IRM permettant la confirmation de la sacro-iliite [49]. Il peut survenir très précocement et il est particulièrement bien visualisé lors des poussées [50]. Le diagnostic certain de sacro-iliite à l'IRM ne sera posé qu'en présence de véritables plages d'œdème osseux ou en présence d'une inflammation sur les deux berges de l'articulation sacro-iliaque [46, 50].



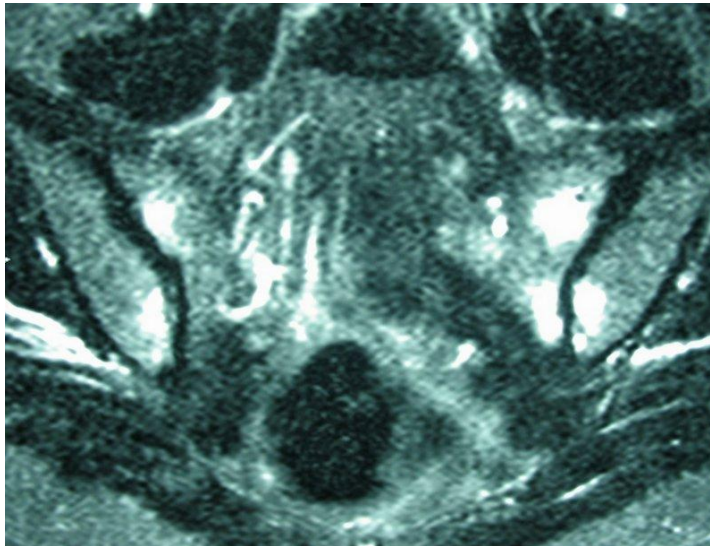


Illustration 12 : IRM des articulations sacro-iliaques en séquences STIR. Présence de sacro-iliite bilatérale (taches blanches de part et d'autre des articulations sacro-iliaques).

En ce qui concerne le rachis, les atteintes les plus fréquemment retrouvées en IRM sont celles du rachis dorsal inférieur, puis celles du rachis lombaire et enfin celles du rachis cervical [50]. La principale anomalie du rachis mise en évidence par les séquences STIR est un signal accru de la moelle au niveau des coins antérieurs et postérieurs des corps vertébraux proches du point d'insertion de l'anneau fibreux [49]. Cette inflammation correspond à la spondylite antérieure de Romanus dont les lésions sont observées histopathologiquement [49, 50]. L'IRM du rachis permet également l'observation de l'inflammation des articulations costovertébrales, des enthésites, des ligaments intervertébraux et interépineux. Chez un même patient, les lésions retrouvées en IRM n'ont pas toutes le même âge. Ainsi, sont à la fois visualisées les lésions inflammatoires et les lésions chroniques. Parmi ces dernières, sont retrouvées la sclérose, les syndesmophytes et les processus séquellaires cicatriciels de la moelle osseuse avec une hyperproduction de graisse entraînant une perte du signal pour les séquences STIR mais une meilleure visualisation sur les images pondérées en T1 [49, 50], et enfin l'ankylose correspondant à une fusion des vertèbres avec disparition de l'interligne articulaire [50]. L'IRM est aussi utile pour le diagnostic précoce des enthésites périphériques. Le développement récent d'une technique IRM corps entier permet de détecter la majorité des sites enthésitiques d'une spondylarthropathie récente [46].

Depuis une dizaine d'années, divers scores IRM ont été développés pour estimer et quantifier les lésions inflammatoires présentes au niveau du rachis et des articulations sacro-iliaques [46, 50].

Le premier score ou score de Leeds fut proposé en 2001 et n'évalue seulement pour le rachis, que les lésions inflammatoires des vertèbres lombaires. Ce score semble satisfaisant pour étudier l'évolution des lésions inflammatoires initiales certaines et/ou sévères [50]. En ce qui concerne les articulations sacro-iliaques, il ne prend en compte que la section présentant le plus de lésions [50, 51].

Pour l'inflammation des sacro-iliaques, les scores IRM quantifient toujours la présence et l'extension de l'œdème osseux au niveau de la portion synoviale [49, 50]. Le score canadien SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada score) évalue six sections synoviales consécutives et divise chaque articulation sacro-iliaque en quadrants pour chaque section. Chaque cadran est coté et à ceux-ci s'ajoutent un ou plusieurs points en fonction de l'intensité et de la profondeur du signal reçu [49]. De plus, il a été établi, en accord avec le filtre OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) qui évalue la reproductibilité et la sensibilité au changement, que de tous les scores IRM proposés, le score SPARCC présente la meilleure sensibilité et une reproductibilité entre lecteurs satisfaisante [49-51].

Plusieurs méthodes ont été proposées pour quantifier et apprécier les lésions inflammatoires du rachis mais seulement deux ont été retenues et elles sont toutes deux basées sur l'analyse de l'unité discovertébrale sur des clichés du rachis entier [49, 50]. Une unité discovertébrale correspond à la région située entre deux lignes imaginaires tracées au milieu de deux vertèbres adjacentes [49]. La première méthode a été énoncée en 2003 par un groupe de Berlin, il s'agit du score ASspi MRI-a (Ankylosing Spondylitis spinal Magnetic Resonance Imaging activity) qui comporte à la fois un score d'activité qui quantifie l'œdème osseux (0 à 3) et les érosions (4 à 6) pour chaque vertèbre de C2 à S1, et le score de chronicité qui évalue la progression structurale de la maladie et l'apparition de lésions chroniques [46]. Plusieurs modifications ont été apportées au score ASspi MRI-a, la dernière ne prend pas en compte les érosions et les lésions postérieures du rachis [50]. Il semble être reproductible et sensible au changement chez les patients traités par anti-TNF- α [49, 50]. La seconde méthode fut proposée en 2005 et simplifiée en 2007 par le consortium canadien SPARCC [50]. Il s'agit du score SPARCC MRI qui évalue l'inflammation spinale du rachis au niveau des six unités discovertébrales considérées comme les plus sévèrement atteintes [49, 51]. Il semble être fiable et avoir une bonne reproductibilité interlecteur. Cependant, il ne peut être utilisé pour le diagnostic des formes précoces de la maladie, mais il semblerait être satisfaisant pour l'évaluation de la réponse thérapeutique dans les études cliniques [50].

L'IRM serait utile aux cliniciens du fait de sa bonne spécificité pour diagnostiquer les patients présentant une lombalgie inflammatoire mais chez lesquels la radiographie standard n'a rien décelé

[49]. Un tiers des patients chez lesquels un œdème de la moelle osseuse au niveau des articulations sacro-iliaques a été détecté à l'IRM présente, huit ans après, une sacro-iliite sur des clichés radiographiques. De plus, il semblerait que la probabilité de retrouver, quatre ans plus tard, des syndesmophytes au niveau des sites où une inflammation a été décelée par IRM soit multipliée par quatre. Cependant, le développement de syndesmophytes est trois fois plus fréquent au niveau des sites non enflammés dans les deux ans précédant leur apparition [51]. Une IRM négative ne permet pas d'éliminer le diagnostic de SA, mais la probabilité de développer une spondylarthrite chez un patient souffrant de lombalgies inflammatoires est multipliée par dix si des anomalies inflammatoires sont détectées à l'IRM [46]. L'IRM pourrait secondairement être utilisée pour évaluer les patients spondylarthritiques qui restent symptomatiques malgré la prise de traitement standard [49]. Elle permettrait de prédire la réponse clinique aux anti-TNF- α notamment chez les patients ayant une inflammation biologique ou une maladie de durée supérieure à dix ans [51].

L'IRM présente toutefois certaines limites. Elle ne semble pas être suffisamment sensible pour détecter les faibles niveaux d'inflammation [46]. Ainsi, certains patients, bien qu'ayant une maladie active, semblent difficiles à identifier [46]. Des données récentes mettraient en évidence le manque de sensibilité et de spécificité de l'œdème médullaire osseux dans les formes débutantes de spondylarthropathies notamment chez les sujets HLA-B27 négatifs [51].

5.3. Les critères biologiques

5.3.1. Les critères biologiques de diagnostic

Ces dernières années, la recherche de biomarqueurs est devenue un enjeu majeur car ceux-ci sont utiles au diagnostic, à l'évaluation de l'activité de la maladie et des dommages structuraux qu'elle entraîne. Ces biomarqueurs peuvent être détectés dans le sang, dans le liquide synovial ou encore au niveau de la membrane synoviale chez les patients ayant une atteinte périphérique concomitante. En ce qui concerne les patients avec une atteinte axiale ou des enthèses, la difficulté d'obtention des tissus issus du rachis ou de l'enthèse rend nécessaire la découverte de nouveaux outils de diagnostic tels que les biomarqueurs qui permettent également une appréciation régulière de l'évolution de la maladie.

Le choix du ou des biomarqueurs essentiels au diagnostic de la SA est établi en fonction des mécanismes physiopathologiques de la maladie et des facteurs de prédisposition. La grande contribution des facteurs génétiques dans la survenue de la maladie a permis de mettre en évidence

leur utilité au diagnostic. Le principal facteur génétique retrouvé dans la SA reste le HLA-B27, cependant il ne semble pas être indispensable au diagnostic du fait de sa faible spécificité. Il existe, en effet, des formes HLA-B27 négatives. Les nouvelles techniques d'étude du génome ont permis de localiser d'autres loci de prédisposition pouvant contribuer dans un futur proche à améliorer la précision du diagnostic. Il s'agit par exemple du récepteur de l'IL-23, du gène ERAP1 ou du cluster de l'IL-1.

Le biomarqueur idéal se doit d'être le plus sensible et le plus spécifique possible. La CRP, marqueur biologique de l'inflammation, présente un manque de sensibilité. Elle n'est ainsi positive que dans 38 à 75 % des cas où l'inflammation est réellement présente et ne peut donc pas être employée en routine pour le diagnostic de la SA. Une seconde approche est utilisée afin d'établir un diagnostic différentiel entre la spondylarthrite et les autres formes d'arthrites chroniques. Celle-ci est basée sur la recherche de protéines ou de produits biologiques reflétant les mécanismes physiopathologiques de la spondylarthrite et pouvant servir de biomarqueurs spécifiques. La principale caractéristique de la SA étant le remodelage osseux, les marqueurs biologiques de l'ostéoformation pourraient ainsi contribuer au diagnostic différentiel de la SA vis-à-vis des autres formes d'arthrites chroniques. Prenons l'exemple du Runx2, facteur de transcription impliqué dans la différenciation ostéoblastique. Un taux accru est retrouvé dans les cellules du sang circulant des patients spondylarthritiques contrairement aux patients polyarthritiques, qui eux expriment un taux faible. En ce qui concerne les formes périphériques, les caractéristiques histologiques du tissu synovial ne suffisent pas à différencier les spondylarthropathies des autres formes d'arthrites chroniques. Un algorithme a été établi par Baeten en 2004 pour permettre cette différenciation et identifier les sujets atteints de spondylarthropathie. Les critères énoncés étaient une vascularisation prononcée, une hyperplasie modérée de l'intima, une présence accrue de CD163 et une abondance des polynucléaires dans le tissu synovial [52].

Récemment une équipe hongroise s'est intéressée à l'utilisation des anti-MCV (anti-mutated citrullinated vimentin) et des anti-hsp65 (anticorps anti-protéine du choc thermique de 65 kDa (kilo-Dalton) de mycobactéries) comme nouveaux biomarqueurs dans la SA. L'anti-CV appartient aux ACPAs (anti-citrullinated protein/peptide antibodies) impliqués dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Leur production est associée à des interactions de l'allèle HLA-DRB1 avec des facteurs environnementaux comme le tabagisme. Elle est également associée à une destruction articulaire accrue. Un système ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ou dosage immunoenzymatique sur support solide) contenant des MCV comme auto-antigène a été élaboré et permet d'améliorer la détection des anticorps. La détection des anticorps anti-MCV est un outil

diagnostic très sensible et spécifique pour la polyarthrite rhumatoïde. Les anticorps anti-hsp65 ont aussi été retrouvés dans le sérum de patients polyarthritiques [53]. « Bodnar et al » ont donc cherché à savoir si une relation du même type existait entre anti-MCV ou anti-hsp65 et la SA. Une ancienne étude avait mis en évidence un taux élevé d'anti-hsp65 chez 32 % des patients atteints de SA qui avaient été étudiés, cependant ces taux n'étaient pas significatifs contrairement à ceux retrouvés chez les patients polyarthritiques. L'équipe hongroise a comparé les taux sériques d'anti-MCV et d'anti-hsp65 des patients atteints de spondylarthrite avec ceux d'un groupe de sujets sains. Elle a étudié la corrélation entre les anti-MCV et les anti-hsp65 ainsi qu'entre ces anticorps et la durée de la maladie, la VS, la CRP, le statut HLA-B27 des patients, les indices d'activité de la maladie, les habitudes tabagiques et la douleur évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique (EVA). L'EVA est une règle avec un curseur que le patient déplace de 0 qui correspond à l'absence de douleur, à 10 ou douleur maximale. Le patient évalue lui-même la douleur ressentie. Elle permet également d'adapter les posologies des traitements à administrer, au niveau de douleur éprouvée.

Le taux d'anti-MCV semble significativement plus élevé chez les sujets spondylarthritiques que chez les sujets sains. La production de ces anticorps semble être corrélée à l'élévation de la VS dans la phase aigüe de l'inflammation. En revanche, ils ne semblent n'être ni liés au statut HLA-B27 des patients, à l'activité de la maladie, au tabagisme, à la durée de la maladie, ni à la douleur éprouvée par le patient. Dans cette étude, un taux sérique significativement élevé d'anti-hsp65 a été retrouvé chez les patients spondylarthritiques. Selon la théorie du mimétisme moléculaire, une réponse T croisée aurait lieu entre l'antigène d'un agent infectieux et un peptide présenté par HLA-B27. Les protéines hsp65 des mycobactéries pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de la SA et entraîner une inflammation du liquide synovial, inflammation pouvant être également due à une citrullination accrue des protéines synoviales. Une réaction croisée entre anticorps anti-MCV et anti-hsp65 pourrait avoir un rôle dans le diagnostic de la SA. Néanmoins ces résultats restent à confirmer sur une plus grande population de patients [53].

5.4. Les critères d'activité

Une fois la maladie diagnostiquée, il est nécessaire d'en évaluer l'activité afin de permettre une prise en charge thérapeutique adéquate du patient. Depuis 15 ans, l'outil de référence recommandé par les institutions nationales et internationales pour évaluer cette activité est l'indice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (Illustration 13). Cinq domaines sont

étudiés : la fatigue, la rachialgie, les douleurs articulaires, les enthésites et la raideur matinale. Chaque domaine est estimé sur une échelle de 0 à 10 ou de 0 à 100 et la moyenne des cinq domaines donne le score BASDAI global [35]. Lorsque le score est supérieur ou égal à 4, la maladie est dite active et le patient peut alors être inclus dans la plupart des essais thérapeutiques ou mis sous traitement anti-TNF α . Ce score possède toutefois certaines limites : il ne prend en compte que l'opinion du patient, et présente donc une certaine subjectivité, et il n'évalue pas les paramètres biologiques de l'inflammation, alors que celle-ci indique que la maladie est active [54].

<u>Question 1 :</u>	Où situeriez-vous votre degré global de fatigue?	
ABSENT	_____	EXTREME
<u>Question 2 :</u>	Où situeriez-vous votre degré de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylartrite ankylosante?	
ABSENT	_____	EXTREME
<u>Question 3 :</u>	Où situeriez-vous votre degré global de douleur/gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches?	
ABSENT	_____	EXTREME
<u>Question 4 :</u>	Où situeriez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou à la pression?	
ABSENT	_____	EXTREME
<u>Question 5 :</u>	Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil?	
ABSENT	_____	EXTREME
<u>Question 6 :</u>	Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil?	
0	_____ ½ _____ 1 _____ 1 ½ _____	2h ou plus

Illustration 13 : L'indice BASDAI. Le patient y répond en marquant d'un trait ses réponses à chacune des questions et en se référant aux dernières 48h ou à la dernière semaine. Le score final est calculé en faisant la moyenne des réponses 5 et 6 additionnée des réponses aux quatre premières questions. Il varie de 0 à 10 ou de 0 à 100 [48, 54].

Un nouvel indice d'activité a été récemment développé par le groupe ASAS, il s'agit du score ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) (Tableau 9). Il prend en compte des données cliniques et biologiques. Initialement quatre scores avaient été élaborés mais seul l'ASDAS C comprenant comme seul marqueur biologique la CRP, a été retenu. Si la CRP ne peut-être

déterminée, l'ASDAS B comprenant la VS peut-être employé en remplacement. Cependant, ces scores ne sont pas interchangeables et un seul de ces scores doit être utilisé pour le suivi d'un patient donné. Ce score semble être reproductible et sensible au changement. Il pourrait donc être utile à l'appréciation du niveau d'activité de la maladie. Toutefois, il doit encore être validé et les valeurs seuils permettant de définir les niveaux d'activité sont encore à déterminer.

ASDAS-A =	0,122 x douleur axiale	0,061 x durée raideur matinale	0,119 x évaluation globale du patient	0,210 x $\sqrt{(VS)}$	0,383 x Ln(CRP+1)
ASDAS-B =	0,079 x douleur axiale	0,069 x durée raideur matinale	0,113 x évaluation globale du patient	0,086 x douleur périphérique / gonflement articulaire	0,293 x $\sqrt{(VS)}$
ASDAS-C =	0,121 x douleur axiale	0,058 x durée raideur matinale	0,110 x évaluation globale du patient	0,073 x douleur périphérique / gonflement articulaire	0,579 x Ln(CRP+1)
ASDAS-D =	0,152 x douleur axiale	0,069 x durée raideur matinale	0,078 x fatigue	0,224 x $\sqrt{(VS)}$	0,400 x Ln(CRP+1)

Tableau 9 : Scores ASDAS calculés par l'addition des 5 valeurs. Les valeurs correspondantes aux douleur axiale, raideur matinale, douleur périphérique / gonflement articulaire, fatigue et évaluation globale du patient sont obtenues grâce à une échelle visuelle analogique [48, 54].

Lorsque les formes périphériques prédominent, l'échelle visuelle numérique ou analogique permet d'évaluer la douleur quotidienne et nocturne ainsi que l'activité globale de la maladie [54].

Les capacités fonctionnelles du patient et ses aptitudes physiques peuvent être appréciées par le BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (Illustration 14). Ce score varie de 0 à 10 et un résultat supérieur à 4 est synonyme d'une grande incapacité fonctionnelle, soit une réduction significative de la capacité à effectuer certains actes de la vie quotidienne (ménage, courses...) Il est sensible aux changements induits par les traitements mais n'est pas spécifique de la SA [48, 54].

<u>Question 1</u> : Pouvez-vous mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou de tout autre moyen extérieur?		
Sans aucune difficulté	<input type="text"/>	Impossible
<u>Question 2</u> : Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un moyen extérieur?		
Sans aucune difficulté	<input type="text"/>	Impossible
<u>Question 3</u> : Pouvez-vous atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur?		
Sans aucune difficulté	<input type="text"/>	Impossible
<u>Question 4</u> : Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accoudoir sans utiliser vos mains ou toute autre aide?		
Sans aucune difficulté	<input type="text"/>	Impossible
<u>Question 5</u> : Pouvez-vous vous relever de la position « couché sur le dos » sans aide?		
Sans aucune difficulté	<input type="text"/>	Impossible
<u>Question 6</u> : Pouvez-vous rester debout sans soutien pendant 10 mn sans ressentir de gêne?		
Sans aucune difficulté	<input type="text"/>	Impossible
<u>Question 7</u> : Pouvez-vous monter 12 à 15 marches en ne posant qu'un pied sur chaque marche sans vous tenir à la rampe ou utiliser tout autre soutien?		
Sans aucune difficulté	<input type="text"/>	Impossible
<u>Question 8</u> : Pouvez-vous regarder par-dessus votre épaule sans vous retourner?		
Sans aucune difficulté	<input type="text"/>	Impossible
<u>Question 9</u> : Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique (sport, kinésithérapie, jardinage...)?		
Sans aucune difficulté	<input type="text"/>	Impossible
<u>Question 10</u> : Pouvez-vous avoir des activités toute la journée, que ce soit au domicile ou au travail?		
Sans aucune difficulté	<input type="text"/>	Impossible

Illustration 14 : Score BASFI varie de 0 à 100 et est obtenu en faisant la moyenne des réponses aux 10 questions.

Le BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), quant à lui, évalue la mobilité axiale du patient. Il mesure la distance tragus-mur, le degré de rotation cervical, la flexion latérale du rachis, la flexion lombaire et la flexion intermalléolaire. Le score final est compris entre 0 et 10. (Tableau 10)

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

Tableau 10 : Score BASMI obtenu par addition des 5 mesures.

Le BAS-G est un indice d'appréciation global de l'effet de la maladie sur l'état général du patient. Il prend en compte la douleur, la fatigue, le retentissement physique et psychique de la maladie. Le bien-être du patient est évalué deux fois sur une EVA, la dernière semaine et les six derniers mois.

La qualité de vie du patient est évaluée par plusieurs questionnaires validés mais non recommandés par l'ASAS. L'ASQol (Ankylosing Spondylitis Quality of life) a été spécifiquement validé pour la SA. Une évaluation plus globale peut-être faite par d'autres échelles comme la SF36 (Medical Outcomes Study Short Form 36) ou l'EuroQol employés dans les essais cliniques et ayant une sensibilité aux changements induits par les traitements [48, 54]. L'échelle SF12 (Physical Component Summary Scale) semble être mieux adaptée à la recherche clinique et à l'analyse quotidienne de la qualité de vie du patient [54]. L'activité de la maladie peut-être encore appréciée par l'utilisation de biomarqueurs. Le principal paramètre biologique qui caractérise cette activité est le syndrome inflammatoire. Les marqueurs biologiques usuellement employés pour définir cette inflammation, possédant de faibles sensibilité et spécificité et, étant peu corrélés au BASDAI, sont insuffisants pour apprécier l'activité de la maladie. Il est donc nécessaire pour les cliniciens de trouver d'autres biomarqueurs plus sensibles et spécifiques. Le SAA (Serum Amyloïd A) pourrait être l'un d'entre eux. En effet, les patients possédant un taux élevé de SAA avaient un score BASDAI plus élevé que ceux dont le taux était normal. De plus, le taux de SAA semble être corrélé avec ceux de la VS et de la CRP et avec le score BASDAI. Enfin, les patients ayant des paramètres inflammatoires normaux mais possédant un taux de SAA accru avaient un score BASDAI

significativement élevé [52]. D'autres biomarqueurs tels que l'IL-6, le GM-CSF ou la MMP3 pourraient être utiles à l'évaluation de l'activité de la maladie, néanmoins cette hypothèse nécessite d'être encore étudiée avant d'être confirmée [52].

En 2009, une équipe indienne a supposé que le monoxyde d'azote ou oxyde nitrique (NO) pourrait devenir l'un des nouveaux biomarqueurs de l'inflammation. Le NO est un radical libre de demi-vie courte synthétisé par l'action enzymatique d'une NO synthase (NOS) sur la L-arginine. C'est un messager intra et intercellulaire impliqué dans la régulation immunitaire, l'inflammation, l'auto-immunité et les arthrites. La NOS est composée de trois isoformes, deux constitutives et une inductible. En cas d'inflammation, la forme inductible est stimulée et produit une quantité accrue de NO. L'emploi de certains médicaments tels que le méthotrexate, les glucocorticoïdes, l'indométacine et les salicylés entraînerait une inhibition de l'isoforme inductible. Ceci serait donc un argument en faveur de l'utilisation du NO en tant que biomarqueur de l'inflammation. Cependant ce dernier a une demi-vie trop courte pour être mesuré directement dans les liquides biologiques. En conséquence, la mesure du taux de nitrite, produit de l'oxydation du NO, peut refléter le taux de NO synthétisé dans l'organisme et ainsi servir d'alternative [55, 56]. L'équipe de « Kumar et al » a mesuré le taux sérique de nitrite chez 50 patients spondylarthritiques qu'il a comparé à celui d'un groupe de contrôle composé de 87 sujets sains. Le taux de nitrite retrouvé était élevé chez les patients atteints de SA contrairement aux sujets sains et ne variait pas avec le niveau d'activité de la maladie. Il était élevé même lorsque l'activité de la maladie était minime. Ceci suggère que le nitrite et par extrapolation le NO serait un marqueur très sensible et précoce pour la détection de l'inflammation chez les sujets souffrant de SA même quand celle-ci n'est pas visible cliniquement et que la maladie est dite inactive. Ainsi la détection du taux de nitrite permettrait de différencier précocement les rachialgies inflammatoires des non inflammatoires [55] ou de détecter une inflammation de bas grade pouvant être responsable de l'accélération de l'athérosclérose et de la morbidité cardiovasculaire [56]. Néanmoins, les résultats avancés par « Kumar et al » doivent être étudiés avec précaution car des facteurs autres que l'inflammation sont susceptibles d'influencer les taux sériques de nitrite. C'est, en effet, le cas du régime alimentaire adopté par les patients ou du tabagisme [55]. En ce qui concerne l'activité de la maladie, les taux sériques de nitrite ne peuvent pas permettre de distinguer les niveaux d'activité de la maladie et ne pourront pas non plus aider à adapter les traitements. D'autres études doivent être mises en place afin de confirmer ces hypothèses et d'étudier les conséquences cliniques de l'élévation du NO chez les patients spondylarthritiques [56].

DEUXIEME PARTIE : LES TRAITEMENTS

Les objectifs du traitement de la SA sont répartis en quatre catégories distinctes.

- Le premier objectif concerne l'éducation du patient, le rhumatologue se doit de lui expliquer sa maladie et de lui communiquer les différentes options de traitement qui lui sont offertes.
- Le second s'intéresse au soulagement de la douleur et de la raideur.
- Le troisième correspond au maintien de la mobilité globale du patient mais surtout la mobilité rachidienne et à la prévention de l'invalidité en pratiquant des séances de kinésithérapie, associées à la prise d'un traitement de fond.
- Le dernier objectif s'intéresse à la prévention, à la reconnaissance et la gestion des complications articulaires et extra-articulaires [3].

Les groupes d'études ASAS et EULAR (European League Against Rheumatism) pensent que le meilleur traitement à employer dans la SA serait une combinaison entre agents pharmacologiques et non-pharmacologiques [1, 3].

1. LES TRAITEMENTS NON-PHARMACOLOGIQUES

Le traitement non-pharmacologique consiste en l'éducation du patient, la pratique d'exercice régulier tout au long de l'évolution de la maladie et/ou de séances de kinésithérapies afin de corriger ou de minimiser les déformations vertébrales et articulaires. La balnéothérapie et la fréquentation de groupes d'entraide peuvent être utiles. Ces traitements permettent généralement une amélioration des aptitudes physiques des patients qui sont évaluées par le score BASFI [3]. Une revue récente étudiant les bénéfices apportés par les traitements non-pharmacologiques a montré que la pratique d'exercices physiques individuels ou supervisés avait des vertus thérapeutiques mais que la kinésithérapie de groupe avait de meilleurs bénéfices et que les deux combinées présentaient de meilleurs résultats [10]. Néanmoins les bénéfices de l'utilisation de ces thérapies en période de poussées inflammatoires n'ont pas été étudiés. Le patient doit choisir une activité physique adaptée

et doit apprendre à connaître ses limites et savoir s'arrêter lorsque son corps lui dit stop. Chez certains patients, ni la kinésithérapie, ni les agents pharmacologiques ne sont suffisants pour soulager efficacement la douleur et maintenir la mobilité. Dans ces cas là, une correction chirurgicale des déformations rachidiennes et des arthroplasties totales des articulations de la hanche, du genou ou de l'épaule peuvent entraîner un soulagement durable et une amélioration des aptitudes physiques du patient [3].

2. LES MEDICAMENTS UTILISES EN PREMIERE INTENTION

Les premiers agents pharmacologiques utilisés pour contrôler rapidement (48-72 heures) la douleur et la raideur chez les patients atteints de SA sont les AINS. Chez les sujets présentant un risque gastro-intestinal accru, les AINS non sélectifs ou inhibiteurs non sélectifs de la Cyclo-Oxygénase 2 (COX-2) tels que le Diclofénac (VOLTARENE®) et le Naproxene (APRANAX®), associés à un protecteur gastrique ou inhibiteur de la pompe à protons (IPP) tel que l'Oméprazole (MOPRAL®), ou les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 comme le Celecoxib (CELEBREX®) ou l'Etoricoxib (ARCOXIA®), considérés comme ayant un risque d'effets indésirables gastro-intestinaux diminué, peuvent être employés [16, 39].

Une récente étude randomisée de deux ans a montré que l'utilisation continue des AINS, même hors période de poussées, à dose journalière suffisante pour contrôler la douleur et la raideur, provoquerait une réduction de la progression radiologique de la maladie, en comparaison avec un traitement à la demande [1, 10, 16]. Les effets indésirables les plus souvent rencontrés lors de cette étude furent une hypertension artérielle, une dyspepsie et des douleurs gastro-intestinales. Bien que cette découverte suggère un ralentissement de l'évolution clinique de la maladie, les toxicités gastro-intestinales, cardiaques et rénales qu'entraînerait la prise quotidienne de ces médicaments ne sont pas négligeables notamment chez les sujets présentant des comorbidités [10]. L'emploi journalier de ces drogues devrait être régulièrement et étroitement surveillé par un gastroentérologue et/ou un cardiologue [40].

Pour la moitié des patients spondylarthritiques, un traitement par AINS seul ne suffirait pas à contrôler leurs symptômes [1]. En cas d'échec dû à une inefficacité ou une mauvaise tolérance du traitement, l'HAS (Haute Autorité de Santé) recommande dans un premier temps de changer

d'AINS [57]. En cas de contre-indications des AINS, d'échec ou d'intolérance et ce, malgré le changement de molécule, une prescription de corticoïdes par voie-orale à posologie minimale efficace peut-être faite pour de courtes périodes afin d'éviter une corticodépendance. Tout au long du traitement, le patient doit être suivi dans le but d'évaluer l'efficacité et la tolérance au traitement. La corticothérapie par voie orale n'a toutefois pas démontré de réelle efficacité dans les formes axiales de spondylarthrites [57]. Des injections intra ou péri-articulaires de corticoïdes sont indiquées en cas de sacro-iliite pour soulager la douleur. Leur efficacité n'a pas été cliniquement prouvée lors de leur utilisation dans les formes périphériques et les enthésites [3].

3. LES MEDICAMENTS UTILISES EN SECONDE INTENTION

3.1. Les traitements de fond conventionnels : Les DMARD

L'utilisation d'un traitement de fond est envisagée en cas de contre-indication ou d'intolérance au traitement de première intention (AINS ou corticothérapie) ou en cas d'échec du traitement de première intention, c'est-à-dire après emploi pendant trois mois minimum [57]. Les DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) n'ont montré aucune efficacité pour traiter les formes axiales et les enthésites. Ils auraient néanmoins certains effets bénéfiques sur les formes périphériques et extra-articulaires (uvéites, psoriasis, MICI...). [1, 3, 10, 16]

Aucun de ces médicaments n'a permis de prévenir ou de diminuer significativement la progression des dommages structuraux, ce qui est normalement la qualité requise des médicaments anti-rhumatismaux [40].

Le traitement de fond peut débuter par l'une des molécules suivantes :

- La Sulfasalazine (SSZ) : SALAZOPYRINE®
- Le Léflunomide : ARAVA®
- Le Méthotrexate (MTx) : NOVATREX®

La SSZ est composé d'acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA à activité anti-inflammatoire et inhibiteur de la synthèse de prostaglandines, associé à la sulfapyridine, un sulfamide qui lui sert de transporteur jusqu'au colon où les deux molécules sont séparées.

La posologie usuelle est de 1g deux fois par jour, atteint par paliers hebdomadaires de 500 mg.

Le sulfamide est responsable de la majorité des effets indésirables rencontrés, notamment des réactions allergiques pouvant aller jusqu'à une anémie hémolytique immuno-allergique, ou un syndrome de Lyell. Des gastralgies dose-dépendantes et une coloration brune des urines peuvent être également rencontrées [58]. La SSZ verrait son efficacité modifiée selon le stade de la maladie. Elle serait plus efficace dans les formes précoces [1]. Lors de son utilisation dans les formes périphériques, elle réduirait la VS et la raideur matinale. Elle serait également bénéfique pour le traitement des uvéites car elle réduirait le nombre de rechutes [3, 40].

Le MTx est un médicament immunosuppresseur analogue de l'acide folique, qui inhibe la dihydrofolate réductase (DHR) grâce à un mécanisme compétitif, bloquant ainsi la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

La posologie usuelle est de 5 à 7,5 mg/semaine, à augmenter si besoin par paliers de 2,5 ou 5 mg/semaine, jusqu'à 25 mg/semaine maximum.

Ce médicament possède une toxicité hématologique et hépatique dose-dépendante, ainsi qu'un effet tératogène nécessitant la prise concomitante d'une contraception efficace. L'apparition de ces effets indésirables peut être limitée par une supplémentation en acide folique à raison de 5 mg/semaine administrés 24 à 48 heures après le MTx [58].

Certaines études ont montré qu'il n'apportait aucune efficacité sur les rachialgies et qu'il n'y avait pas de preuve évidente de son efficacité pour traiter les atteintes périphériques. Une étude de 16 semaines a montré quelques améliorations des symptômes périphériques lors d'un traitement de 20 mg de MTx par voie sous-cutanée [1]. Actuellement, l'HAS conseille d'utiliser le MTx à doses croissantes sans dépasser 25 mg/semaine, pendant une durée de trois mois. Si aucune amélioration n'est ressentie au-delà de ce délai, le rhumatologue pourra conclure à l'inefficacité du traitement [57].

Le Léflunomide est un immunodépresseur inhibant la dihydro-orotate déshydrogénase et par conséquent la synthèse des bases pyrimidiques. Il possède également une action antiproliférative sur les lymphocytes T activés. Ses principaux effets indésirables sont une toxicité hématologique et

hépatique et une tératogénicité. Une procédure de wash-out (sevrage thérapeutique) devra être effectuée lors d'un changement de traitement de fond ou lors d'un désir de grossesse du fait de la longue demi-vie du médicament et de l'importance de ses effets indésirables [58]. Comme pour les deux traitements précédents, il ne présente qu'une efficacité limitée pour traiter les arthrites périphériques et ne serait réellement efficace que dans le rhumatisme psoriasique [16, 57].

La différence de réponse rencontrée par les DMARD pour traiter les symptômes axiaux et périphériques peut être expliquée par l'atteinte prédominante de la synovie dans les atteintes périphériques et des enthèses dans les formes axiales [1].

Un essai ouvert non contrôlé a mis en évidence l'efficacité du Thalidomide dans les formes axiales de la maladie. Ceci serait probablement dû aux effets anti-TNF- α que cette molécule possède. Cependant, il serait trop toxique pour envisager une utilisation généralisée [10].

3.2. Les biothérapies : Traitement par anti-TNF- α

L'instauration d'un traitement par anti-TNF- α chez un patient spondylarthritique suit les recommandations éditées par la société française de rhumatologie et reprises par l'HAS. Le diagnostic de SA doit être avéré par les critères de New York modifiés ou par des atteintes radiographiques caractéristiques des articulations sacro-iliaques, du rachis ou des articulations périphériques. La maladie doit être active (score BASDAI ≥ 4 pour les formes axiales, NAD et NAG ≥ 3 pour les formes périphériques) et résistante aux traitements conventionnels.

Trois anti-TNF- α répartis en deux catégories, les anticorps monoclonaux et les récepteurs solubles du TNF- α , sont actuellement indiqués pour le traitement de la SA. Les anticorps monoclonaux s'associent à la forme soluble du TNF- α et l'empêche de se lier à ses récepteurs, inhibant ainsi son activité pro-inflammatoire. Ils peuvent aussi se complexer à la forme transmembranaire, entraînant une lyse de la cellule activée. Parmi ces molécules sont retrouvés :

- L'Infliximab REMICADE®, anticorps monoclonal chimérique d'origine murine. Il est administré en milieu hospitalier par voie IV en perfusion de 3 à 5 mg/kg. A l'initiation du traitement, la perfusion est répétée aux deuxième et sixième semaines puis toutes les huit semaines. Ce délai peut-être réduit lors d'une perte d'efficacité du traitement.
- L'Adalimumab HUMIRA®, anticorps monoclonal totalement humain. Il est administré par voie sous-cutanée (SC) à raison de 40 mg tous les 15 jours.

- Les récepteurs solubles se fixent sur le TNF- α libre et empêche sa liaison aux récepteurs membranaires. Le représentant de cette catégorie est l'Etanercept ENBREL®, administré par voie SC à dose hebdomadaire de 50 mg [59].

3.2.1. Critères d'utilisation des anti-TNF- α dans la SA.

Un patient souffrant de spondylarthrite ankylosante peut-être traité par anti-TNF- α , s'il répond à un certain nombre de critères énoncés par la société française de rhumatologie. (Tableau 11)

Critères d'emploi d'un traitement par anti-TNF α

1) Diagnostic certain de Spondylarthrite Ankylosante

- Critères de New York modifiés validés ; ou
- Atteintes structurales du rachis et/ou des articulations sacro-iliaques et/ou des articulations périphériques visualisées par radiographies standards ou tomodensitométrie ; ou
- Atteintes inflammatoires visualisées par IRM.

2) Activité de la maladie

- Constatée par un spécialiste à deux reprises successives espacées d'au moins 4 semaines
- Et jugement global de l'activité de la maladie par un médecin : Echelle Numérique (0-10) > 4
- Coxite active
- Synovites et/ou enthésites actives
- Uvéite active ou récidivante
- VS ou CRP élevée
- Inflammation du rachis ou des sacro-iliaques à l'IRM
- Progressions radiologiques articulaires périphériques



Tableau 11 : Les recommandations de la société française de rhumatologie pour l'emploi des anti-TNF- α dans le traitement de la SA [59, 60].

3.2.2. Contre-indications au traitement par anti-TNF- α .

Elles sont divisées en deux catégories : les contre-indications absolues et les relatives (Tableau 12).

La première catégorie interdit formellement l'emploi des anti-TNF- α , tandis que la seconde nécessite l'avis de spécialistes et l'explication aux patients des bénéfices et des risques de l'emploi de ces biothérapies dans ce contexte [60].

Contre-indications absolues	<ul style="list-style-type: none">✓ Infections actives, aiguës, chroniques d'origines bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires :<ul style="list-style-type: none">-Tuberculose-VIH (virus de l'immunodéficience humaine)-Infection chronique par VHB (virus de l'hépatite B) ✓ Néoplasie ou hémopathie de moins de 5 ans à potentiel évolutif ✓ Insuffisance cardiaque de stade III et IV (classification NYHA = New York Heart Association) ✓ Maladie démyélinisante ✓ Grossesse ou Allaitement
Contre-indications relatives	<ul style="list-style-type: none">✓ Situations à risque sur le plan infectieux :<ul style="list-style-type: none">-Ulcère cutané-Infection chronique-Tuberculose latente non traitée-Sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois-Cathétérisme urinaire à demeure-Diabète non contrôlé-BPCO (Broncho-pneumopathie chronique obstructive). ✓ Cancers de plus de 5 ans, traités et considérés comme guéris ✓ Lésions précancéreuses :<ul style="list-style-type: none">-Polypes coliques ou vésicaux-Dysplasie du col de l'utérus-Myélodysplasie

Tableau 12 : Les contre-indications absolues et relatives au traitement par anti-TNF- α [60]

3.2.3. Le choix de la molécule.

Les trois anti-TNF- α n'ont pas montré de différence au niveau de leur efficacité. Le choix de la molécule se fera en fonction de l'avis du patient, de ses comorbidités et de l'observance qu'il devra avoir vis-à-vis du traitement. Il sera également guidé par les données de tolérances recueillies pour les trois molécules [59, 60]. Il n'a pas été observé de grandes différences de tolérance pour ces trois molécules, mais il semblerait que le risque de contracter une infection tuberculeuse soit réduit

avec l'étanercept contrairement aux deux autres molécules. A contrario, en cas de MICI associée, l'infliximab et l'adalimumab semblent plus adaptés [60]

3.2.4. Les effets indésirables et le bilan pré-thérapeutique.

3.2.4.1. Les effets indésirables

Bien qu'ayant des effets délétères dans de nombreuses maladies auto-immunes, le TNF- α possède cependant un rôle bénéfique dans la défense de l'organisme vis-à-vis des agents pathogènes. Ainsi, son blocage par des anticorps spécifiques favorise la survenue de nombreux effets indésirables. Ces derniers peuvent être classés en 7 catégories distinctes :

- 1) Les capacités de défenses de l'organisme étant réduites, la survenue d'infections opportunistes, de sepsis et de tuberculose est fréquente. En ce qui concerne cette dernière, la majorité des cas reportés montrent une clinique atypique avec des manifestations extra-pulmonaires et une incapacité à former des granulomes. Elle se manifesterait plus fréquemment chez les sujets traités par infliximab que par étanercept [61] et son incidence pourrait-être minimisée par un dépistage pré-thérapeutique régulier [16].
- 2) Les tumeurs solides, notamment les lymphomes non Hodgkinien, peuvent apparaître sous anti-TNF- α et nécessitent l'arrêt du traitement.
- 3) Des désordres hématologiques à titre de pancytopénies et neutropénies ont déjà été observés.
- 4) Survenue de syndromes de démyélinisation avec atteintes neurologiques.
- 5) Développement d'une insuffisance cardiaque congestive.
- 6) Apparition ou élévation du titre d'auto-anticorps, notamment des anticorps anti-nucléaires (AAN), ainsi que de maladies auto-immunes.
- 7) Réactions d'hypersensibilité à la perfusion et synthèse d'anticorps anti-chimérique dirigés contre l'infliximab [61].

Une importante proportion de patients traités par anti-TNF- α , notamment par infliximab, ont développé des AAN ou ont vu leur quantité s'accroître si ces derniers étaient présents lors du test de dépistage pré-thérapeutique. Il semblerait que ce phénomène ne soit pas dose-dépendant, qu'il ne soit pas influencé par la prise concomitante d'une autre thérapie telle que le MTX, le léflunomide ou les corticoïdes et qu'il ne dépende pas de la réponse du sujet. En conséquence la production

d'anticorps sera identique chez un patient répondeur et non répondeur. Toutefois la variation du taux d'AAN semble peu élevée avec l'éta nercept. Selon une étude, l'élévation du titre d'AAN serait d'environ 62 % chez les patients traités par infliximab contre 5 % chez ceux traités par éta nercept, et la séroconversion serait respectivement de 61,8 % et 15 %. Cette dernière serait encore moins élevée avec l'adalimumab. Des anticorps anti-ADN double brin seraient également retrouvés en plus grande quantité après traitement par l'infliximab que l'éta nercept. D'autres anticorps comme les anticorps anti-histones et les anti-nucléosomes ont pu être observés, cependant les résultats obtenus, en fonction des études, sont contradictoires et peuvent être expliqués par des modes de détection distincts ou l'étude de ces anticorps à différents stades de la maladie. L'apparition de ces anticorps reste encore inexplicée. Diverses hypothèses ont été énoncées. Il semblerait que le mode d'inhibition du TNF- α joue un rôle sur le taux d'auto-anticorps. Ainsi l'infliximab et l'adalimumab semblent plus efficaces pour agir contre les cellules exprimant du TNF- α transmembranaires, car la cytotoxicité complément-dépendante semble plus importante pour ces deux types d'anticorps que pour l'éta nercept. Un défaut d'action des LT cytotoxiques pourrait avoir lieu et entraîner un défaut d'inhibition des LB autoréactifs d'où une synthèse accrue d'auto-anticorps. Aucune de ces hypothèses n'a néanmoins été confirmée [62].

Quelques cas de maladies auto-immunes sont apparus à la suite d'un traitement par anti-TNF- α , parmi celles-ci, un syndrome lupique, des vascularites, des maladies neurologiques ou pulmonaires interstitielles... « Bodur et al » ont décrit en 2008 l'apparition d'un cas de syndrome lupique chez une patiente atteinte de SA, lors de la quatrième perfusion d'infliximab à la dose de 5 mg/kg. Elle présentait une atteinte pleurale bilatérale, une anémie, une leucocytose, une thrombocytose et une thrombose veineuse profonde en évolution. Une culture bactérienne et fongique négative fut rapportée et des AAN et des anticorps anti-Smith furent détectés. Un traitement par méthylprednisolone à la dose de 16 mg fut débuté et réduisit considérablement les symptômes lupiques.

Le TNF- α augmente l'expression cellulaire de la molécule d'adhésion CD44 qui joue un rôle dans la phagocytose des neutrophiles en apoptose. Les anticorps anti-TNF- α réduiraient l'expression de CD44, ce qui entraînerait la présentation de matériel apoptotique et la production d'auto-anticorps retrouvés dans le syndrome lupique. Des prédispositions génétiques et environnementales doivent également être présentes pour qu'un syndrome lupique se développe [63].

3.2.4.2. Le Bilan pré-thérapeutique

Les examens à demander avant l'instauration d'un traitement par anti-TNF- α sont :

- Un hémogramme
- Une électrophorèse des protides sériques
- Le dosage des transaminases
- Les sérologies des hépatites B et C, et du VIH après accord du patient.
- Recherche des anticorps antinucléaires et s'ils sont significativement positifs, des anticorps anti-ADN natifs
- Radiographie du thorax
- Intradermoréaction à la tuberculine (5 Unités)
- Contrôle et mise à jour des vaccinations : anti-grippal et anti-pneumococcique chez les sujets à risque.
- En fonction de la clinique, la recherche d'une infection urinaire, sinusienne ou dentaire peut-être demandée.

3.2.5. Les critères d'évaluation de la réponse thérapeutique.

Le groupe ASAS a mis au point un indice, l'ASAS-IC (Assesment of SpondyloArthritis International Society – Improvement Criteria), permettant d'évaluer l'amélioration clinique des patients participant à des essais thérapeutiques sur les AINS versus placebo. Cet indice porte sur 4 critères, tous appréciables en pratique clinique :

- La douleur nocturne rachidienne.
- L'appréciation globale de la maladie par le patient.

Tous deux évalués par une EVA allant de 0 à 10.

- L'état fonctionnel du patient apprécié par le score BASFI
- L'inflammation estimée par la durée du dérouillage matinal sur une EVA de 0 à 10 mm où 10 mm correspond à 120 minutes ; ou par la moyenne des items 5 et 6 du questionnaire BASDAI correspondant à la durée et à l'intensité du dérouillage matinal.

Ce critère est encore appelé ASAS 20.

Un traitement est dit efficace lorsqu'une amélioration d'au moins 20 % et d'au moins 10 mm sur une EVA a lieu dans trois domaines sur quatre, sans détérioration du quatrième domaine de plus de 20 % ou supérieure ou égale à 10 mm sur une EVA. Ce critère n'étant cependant pas assez bien adapté aux réponses obtenues par les traitements anti-TNF, d'autres critères de réponse plus ajustés ont été récemment établis. Il s'agit de l'ASAS 40, l'ASAS 50, l'ASAS 70 et l'ASAS 5/6.

L'ASAS 40 définit une amélioration clinique d'au moins 40 % et d'au moins 20 mm pour 3 des 4 domaines de l'ASAS-IC sans dégradation du quatrième domaine de 40 % de l'état initial et de plus de 20 mm sur une EVA. Il en va de même pour l'ASAS 50 et 70.

L'ASAS 5/6 comporte non plus quatre mais six items. La mobilité rachidienne mesurée par le BASMI et le syndrome inflammatoire défini par l'analyse de la CRP sont ainsi ajoutés aux quatre items précédents. Réponse thérapeutique il y a, lorsqu'une amélioration d'au moins 20 % de 5 items sur 6 a lieu sans dégradation du sixième [48, 54, 59].

La réponse au traitement par anti-TNF peut être aussi évaluée par le score BASDAI 50 qui correspond à une amélioration du score BASDAI de 50 % ou plus par rapport au BASDAI initial. Par extrapolation, les scores BASDAI 20 et BASDAI 70 ont été établis. Une équivalence entre les scores BASDAI 50, ASAS 40 et ASAS 5/6 en matière de réponse thérapeutique a été établie. La réponse aux traitements par anti-TNF- α serait définie par les recommandations nationales et internationales comme correspondant à une diminution du BASDAI d'au moins deux points sur une échelle de 0 à 10 ou à une réponse au BASDAI 50 [54].

3.2.6. L'efficacité d'un traitement par anti-TNF- α

3.2.6.1. L'efficacité à court terme

Le contrôle des symptômes de la maladie par les agents anti-TNF- α survient généralement dans les deux semaines suivant l'instauration de ces biothérapies [1, 3, 59]. Ces traitements ont montré une grande amélioration de l'atteinte axiale (rachialgies), des atteintes périphériques, des capacités fonctionnelles des patients mesurées par le score BASFI, de la mobilité rachidienne, des atteintes extra-articulaires (psoriasis, uvéites...) ainsi que des marqueurs de l'inflammation comme la CRP. Ils auraient également des effets bénéfiques sur les symptômes généraux comme la fatigue et la qualité de vie des patients [10, 59]. Leur efficacité pour traiter les enthésites semble plus limitée. Des études randomisées comparant des patients atteints de SA traités par anti-TNF- α versus patients

sous placebo ont montré une réponse chronique significativement plus importante chez les sujets traités par anti-TNF- α . Ainsi, une réponse ASAS 20 était constatée chez 60 % des malades et un malade sur deux présentait une amélioration d'au moins 50 % du BASDAI. L'IRM de contrôle après 12 semaines de traitement, mettait en évidence une régression presque totale des lésions inflammatoires siégeant au niveau du rachis dorsal et lombaire, et ce pour les trois molécules. L'adalimumab aurait une efficacité supérieure aux deux autres molécules pour traiter les lésions inflammatoires des articulations sacro-iliaques [59].

3.2.6.2. L'efficacité à moyen terme

La réponse clinique serait maintenue pendant au moins deux ans pour l'éta nercept et trois ans pour l'infliximab [3] et durant cette période un tiers des patients entrerait en rémission [1]. La moitié des patients répondraient aux critères ASAS 5/6 au bout de 2 à 3 ans de traitement par infliximab. La même proportion de patients remplirait les critères ASAS 40 lors d'un traitement de 2 à 4 ans par éta nercept ou adalimumab [59].

3.2.6.3. L'efficacité à long terme

L'efficacité durable d'un traitement par anti-TNF ne peut être obtenue que si celui-ci est pris continuellement [59]. Même après trois ans de traitement continu, l'arrêt de l'anti-TNF- α conduit à une rechute de la maladie chez la majorité des patients [3]. La reprise du traitement entraînerait une bonne réponse clinique [1, 3], néanmoins la réponse ASAS 20 serait significativement plus importante chez les patients traités en continu, contrairement à ceux traités seulement lors de la réapparition des symptômes [59]. Le nombre de patients atteints de SA toujours traités par anti-TNF- α au bout de 5 ans est d'environ 70 %, et est nettement plus élevé que dans la Polyarthrite rhumatoïde. Ceci pourrait être expliqué par un taux plus faible d'effets indésirables dans la SA, lié par exemple à l'âge de la population concernée, beaucoup plus jeune que dans la polyarthrite rhumatoïde. De plus, selon diverses études, un traitement concomitant par MTx, comme souvent employé dans la polyarthrite rhumatoïde, n'aurait aucune impact sur le maintien thérapeutique des anti-TNF- α dans la SA. Cependant, le MTx serait utile comme traitement immunosuppresseur lors de la synthèse d'anticorps anti-infliximab ou adalimumab en réduisant la production de ces anticorps, permettant ainsi une meilleure efficacité des agents anti-TNF α . Ces données restent toutefois à confirmer [59].

3.2.6.3.1. Exemple du maintien de la réponse à 6 ans :

Une équipe grecque a étudié entre 2003 et 2009 l'efficacité, la tolérance et les causes d'arrêt d'un traitement par infliximab à la dose de 5 mg/kg, chez 40 patients souffrant de SA axiale active. L'efficacité a été évaluée par les scores BASDAI, BASDAI 50, ASAS 20, 40 et 5/6. Une forte proportion de patients a répondu au traitement et cette réponse semble être maintenue au cours des six années de traitement, même si une diminution non significative du taux de réponse a été observée. (Tableau 13) Celle-ci pourrait s'expliquer par la formation d'anticorps anti-chimérique. Dans l'ensemble, le traitement semble avoir bien été toléré, de nombreuses infections des voies aériennes supérieures ont été rapportées mais aucun cas de tuberculose n'a été déclaré. Quelques patients ont développé des uvéites et des lésions cutanées à type de psoriasis, mais rien d'alarmant. Même si cette étude présente dans l'ensemble de bons résultats, elle présente aussi quelques limites dont un effectif réduit et un caractère ouvert. L'efficacité du traitement par infliximab devrait être jugée sur un effectif beaucoup plus élevé et en double aveugle [64].

Scores	BASDAI 50			ASAS 20			ASAS 40			ASAS 5/6		
	1 an	3 ans	6 ans	1 an	3 ans	6 ans	1 an	3 ans	6 ans	1 an	3 ans	6 ans
Bilan (année)												
Répondeurs (%)	52,5%	60 %	65 %	90%	82,5%	72,5%	60 %	77,5%	70 %	70 %	67,5 %	50 %

Tableau 13 : Evaluation de la réponse thérapeutique au cours de 6 années de traitement par infliximab [64].

3.2.6.3.2. Efficacité d'une dose réduite d'infliximab :

Une équipe française a évalué l'efficacité d'une dose réduite de 3mg/kg d'infliximab chez 35 patients spondylarthritiques entre 2002 et 2005. L'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour cet anti-TNF- α , préconise l'emploi de dose de 5 mg/kg en perfusion à JO, S2, S6 et toutes les 6 à 8 semaines. Ce dosage a été choisi en fonction des résultats obtenus dans la polyarthrite rhumatoïde qui montraient une efficacité réduite au long terme avec des doses de 3 mg/kg, alors que celle-ci se maintenait à des doses de 5 mg/kg. De plus, ce dosage a également prouvé son efficacité dans la maladie de Crohn, MICI parfois associée à la SA [65]. Dans cette étude, une dose réduite était efficace notamment sur les atteintes axiales et montrait un meilleur rapport bénéfice/risque avec une

diminution des cas de cancers et d'infections sévères. Ces observations restent cependant à confirmer sur une plus grande proportion de patients et en comparant les deux doses de produit.

3.2.6.4. L'efficacité sur les manifestations extra-articulaires

Les trois molécules semblent avoir la même efficacité pour traiter les symptômes cutanés tels que le psoriasis. L'étanercept ne semble agir que sur les manifestations rhumatologiques des MICI et non pas sur les symptômes digestifs. Seuls les anticorps monoclonaux et surtout l'infliximab, peuvent être employés pour prévenir les nouvelles poussées digestives ou l'apparition de colites lorsqu'une MICI est associée à la SA [1, 59]. Les trois molécules auraient aussi la capacité de réduire de 50 % minimum le nombre d'uvéite antérieure aiguë chez les patients possédant des antécédents d'uvéites [59].

3.2.7. Les limites du traitement par anti-TNF- α

20 à 40 % des patients ne répondraient pas correctement au traitement par anti-TNF- α . En cas d'échec d'un premier traitement, une seconde molécule peut-être employée car les patients peuvent répondre différemment à deux anti-TNF- α . Ces molécules n'entraîneraient pas de longues durées de rémission et généralement les patients subissent de nouveau des poussées 6 à 12 mois après l'arrêt de leurs biothérapies. Enfin, même s'ils limitent la destruction articulaire, les anti-TNF- α ne semblent pas agir sur la formation osseuse. L'explication de cet échec reste encore à élucider mais deux hypothèses ont été énoncées pour tenter d'expliquer ce phénomène. Il serait possible que l'emploi de ces molécules se fasse trop tardivement dans l'évolution de la maladie ou encore qu'un découplage entre inflammation et formation osseuse ait lieu, d'où l'efficacité des anti-TNF α sur l'inflammation mais pas sur la croissance osseuse. Ceci suggérerait l'existence de mécanismes physiopathologiques indépendants du TNF- α [10, 59].

Certaines études ont énoncées des faits apparemment contradictoires, ainsi les syndesmophytes se formeraient trois fois plus souvent au niveau des sites où une inflammation active s'est déclenchée [35]. Néanmoins, la majorité des syndesmophytes apparaîtraient à des endroits où aucune inflammation n'a précédemment été détectée à l'IRM. Après analyse approfondie, il semblerait que ces excroissances osseuses surviendraient principalement au niveau des sites où une inflammation semble avoir été résorbée. Cependant il est possible que celle-ci n'ait pas été totalement supprimée, ressurgissant par intermittence et formant un stimulus nécessaire à l'apparition de nouveaux syndesmophytes [35].

Comme vu dans la partie « Physiopathologie », le TNF- α est une molécule inductrice de la synthèse de DKK-1 qui prévient la formation d'ostéophytes par l'inhibition de la protéine Wnt. A contrario, le TNF- α simule les protéines BMP, responsable d'une croissance osseuse excessive. Les traitements dirigés contre cette cytokine bloqueraient la voie des protéines BMP mais déclencheraient celle de la protéine Wnt, n'inhibant pas totalement les mécanismes de l'ostéof ormation.

La prise continue d'AINS semble retarder ce phénomène de croissance osseuse. Cet effet semble être corrélé à l'inhibition des prostaglandines impliquées dans l'homéostasie, la prolifération et la différenciation des ostéoblastes. La prise concomitante d'anti-TNF- α et d'AINS serait donc utile pour traiter l'inflammation et prévenir la synthèse osseuse excessive [35].

3.2.8. Le nouvel anti-TNF- α

Deux nouveaux anti-TNF- α , le certolizumab pegol CIMZIA® et le golimumab SIMPONI®, ont vu le jour en 2008 et 2009. Seul le dernier est indiqué dans le traitement de la SA active sévère, à raison d'une injection SC mensuelle de 50 mg, en association ou non au MTx. Les sujets traités par golimumab présentent une amélioration significative de leurs symptômes et de leurs réponses aux scores ASAS 20, BASDAI et BASFI dès la quatrième semaine de traitement. Ce traitement a montré une efficacité significativement supérieure au placebo en ce qui concerne les réponses aux scores ASAS 20, 40, 5/6, BASFI et BASDAI 50, et cette réponse persistait aux 16ème et 24ème semaines de traitement [66, 67]. De plus, cette molécule semblerait être aussi efficace que les trois autres anti-TNF- α , et aucune différence significative entre les quatre molécules n'a été remarquée en ce qui concerne le score ASAS 20. Pas de différence non plus en ce qui concerne le taux d'infection ou l'abandon du traitement dû aux effets indésirables. Contrairement au traitement par infliximab, une quantité moindre d'anticorps neutralisant serait synthétisée contre le golimumab. Ceci relèverait du fait que le golimumab contient un fragment de protéine humaine alors que l'infliximab est partiellement dérivé d'une protéine murine plus antigénique [66]. Des études sur plusieurs années sont nécessaires pour évaluer l'efficacité au long terme et la tolérance au golimumab [66].

3.3. Les autres biothérapies

3.3.1. L'abatacept

L'Abatacept ou CTLA-4Ig ORENCIA® est un modulateur humain soluble qui agit spécifiquement sur le signal de co-stimulation transmis par les récepteurs CD80/CD86 d'une CPA au CD28 des LT, responsable de l'activation de ces derniers. Cette molécule est régulièrement employée pour traiter la PR. Peu d'équipes ont étudié les effets de cette molécule dans la SA mais récemment des taux élevés de CTLA-4 (Cytotoxic-T-Lymphocyte-associated molecule 4) ont été trouvés chez des patients spondylarthritiques, laissant ainsi supposer que, comme dans la PR, l'abatacept pourrait être efficace pour traiter la SA. Une équipe française a alors décidé de tester pendant 6 mois l'efficacité et la tolérance de l'abatacept chez des patients atteints de spondylarthropathies et ayant eu une réponse inadéquate aux anti-TNF α . Sept patients de sexe féminin dont cinq souffrant de SA, en échec d'au moins deux agents anti-TNF ont été inclus. L'administration du traitement se fit selon les mêmes modalités que dans la PR. Au bout de 6 mois, aucune amélioration significative de l'activité, des aptitudes physiques ou des paramètres biologiques de la maladie n'a été constatée. Seules les enthésites semblent avoir été améliorées. Cette étude présente cependant certaines limites comme l'étroitesse de l'échantillon, l'emploi du traitement selon les mêmes conditions que dans la PR, alors que la physiopathologie de la PR et celle de la SA ne sont pas identiques, il ne faut donc pas extrapoler les effets des biothérapies d'une maladie à l'autre. D'autres recherches doivent être menées pour confirmer ou non ces résultats [68, 69].

3.3.2. Les anti-IL-1

L'association entre l'IL-1 et la SA a été démontrée à plusieurs reprises. Certains essais thérapeutiques ont testé l'efficacité de l'anakinra KINERET® au cours des spondylarthropathies. L'anakinra est une forme recombinante du récepteur IL-1Ra qui nécessite une administration quotidienne car elle est rapidement excrétée par les reins. De plus, sa capacité à occuper la majorité des récepteurs de l'IL-1 est faible car ces récepteurs sont présents à la surface de toutes les cellules de l'organisme, exceptés les hématies [70]. Une étude ouverte réalisée chez neuf patients traités pendant trois mois par anakinra à la dose de 100 mg par jour a montré un taux de réponse évalué par le score ASAS 20, de 67 %. Une seconde étude ouverte de 20 patients n'a montré qu'un taux de réponse de 26 %. D'autres études randomisées s'avèrent nécessaires pour prouver l'efficacité de cette molécule dans la SA [61, 69].

D'autres molécules antagonistes de l'IL-1 sont en cours d'essais cliniques, néanmoins aucune d'entre elles n'est encore envisagée comme traitement pour la SA. Parmi ces molécules sont retrouvées :

- Les anticorps monoclonaux anti-IL-1 β comme le canakinumab, anticorps totalement humanisé utilisé en injection IV ou SC toutes les deux semaines.
- L'IL-1Trap ou riloncept qui correspond à l'association de la protéine accessoire du récepteur à l'IL-1 et de l'IL-1R, le tout combiné au fragment Fc d'une IgG1 humaine, dans le but de limiter son élimination rapide de l'organisme. Cette molécule serait capable de se fixer à la fois sur l'IL-1 α et l'IL-1 β .
- La thérapie génique IL-1RA dont le but est de prélever du tissu synoviale riche en fibroblastes, de faire pénétrer grâce à des rétrovirus le gène de l'IL-1RA humain dans ces fibroblastes, afin que ces derniers expriment l'IL-1RA récepteur antagoniste de l'IL-1, et pour finir de réimplanter le tissu synoviale dans le corps du patient[70].

3.3.3. Les anti-IL-6

L'IL-6 est une cytokine aux effets biologiques multiples. Elle possède deux types de récepteurs, les récepteurs membranaires et les récepteurs solubles (sIL-6R) retrouvés dans le sérum. Son récepteur membranaire est formé de deux chaînes, la première appelée IL-6R fixe IL-6 libre, la seconde, gp130 est une glycoprotéine membranaire qui permet la transduction du signal à l'intérieur des cellules. Cette dernière est responsable des effets pleïotropiques de l'IL-6. Ainsi, lorsque certaines cellules sont déficientes en récepteurs membranaires, le complexe IL-6/sIL-6R est quand même capable d'induire la transduction du signal via la gp130 dans les cellules n'exprimant que cette glycoprotéine.

Cette cytokine agit donc sur de nombreux types cellulaires :

- Au niveau du foie, elle stimule la synthèse par les hépatocytes de marqueurs de l'inflammation, comme la CRP ou le fibrinogène.
- Elle stimule la production d'anticorps par les LB.
- Elle contribue aux défenses de l'organisme vis-à-vis des infections. En effet, elle est produite par les monocytes et les macrophages après stimulation des TLR par des épitopes

antigéniques d'origine microbienne, limite le recrutement des neutrophiles et favorise celui des monocytes responsables d'une réponse immune acquise.

- Elle induit la formation d'ostéoclastes dans le liquide synovial, cellules à l'origine d'une destruction articulaire. Elle favorise aussi l'angiogénèse et la perméabilité vasculaire des tissus synoviaux, phénomènes caractéristiques de la PR.
- Elle favorise la différenciation des LTCD8⁺ en LT cytotoxiques.
- Un déséquilibre entre LTh17 et LTreg serait en partie responsable du développement de la SA et d'autres maladies auto-immunes inflammatoires. L'IL-6, associée au TGF- β , stimule la différenciation des LT CD4⁺ naïfs en LTh17, alors que le TGF- β seul induit une différenciation en LT reg. L'IL-6 inhiberait donc les effets du TGF- β et serait responsable du déséquilibre observé entre ces deux types lymphocytaires [71].

Pour contrecarrer les effets néfastes de l'IL-6, la recherche a mis au point un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'IL-6R, le Tocilizumab (TCZ) ACTEMRA® ou ROACTEMRA® qui inhibe la transduction du signal en empêchant l'IL-6 de se fixer sur ses récepteurs solubles ou membranaires [69]. Il lèverait le frein exercé par l'IL-6 sur le TGF- β et induirait la différenciation des LT CD4⁺ naïfs en LTreg [71]. L'utilisation de cet anticorps dans la SA a fait l'objet de peu d'études, cependant des résultats positifs ont été rapidement obtenus, avec toutefois quelques variations selon les paramètres traités. Wendling et Henes ont tous deux étudiés l'effet du TCZ en perfusion de 8 mg/kg toutes les 4 semaines chez des patients de sexe masculin, d'une trentaine d'années, HLA-B27 positifs et présentant une SA axiale en échec de 3 anti-TNF- α . Tous deux ont observé une réponse ASDAS et une normalisation de la CRP, néanmoins Wendling n'a pas constaté de réponse au score BASDAI alors que Henes a vu celui-ci s'améliorer contrairement aux scores BASFI, BASMI et à l'IRM du rachis. Deux autres équipes ont évalué l'efficacité du TCZ à dose de 8 mg/kg. La première a étudié son action sur un homme HLA-B27⁺ présentant une SA axiale mais naïve d'anti-TNF- α et a observé une réponse clinique et à l'IRM. La dernière a étudié son efficacité sur un homme HLA-B27⁺ souffrant à la fois d'une SA, d'une maladie de Crohn et d'un psoriasis, en échec de trois anti-TNF- α et de l'abatacept. L'espace entre deux perfusions a dû être réduit à toutes les deux semaines au lieu de quatre initialement, en raison du manque d'efficacité du produit au bout du premier mois de traitement. A partir de ce moment, une réponse biologique et clinique est apparue avec un nombre d'articulations douloureuses et gonflées grandement diminué, un score BASDAI amélioré et un BASFI stable [69, 72].

Un nouvel anticorps, le Sarilumab ou REGN88, entièrement humain, de haute affinité, ciblant le récepteur de l'IL-6 et utilisé par voie SC, est en cours d'essais cliniques pour évaluer son efficacité et sa tolérance dans le traitement de la PR et de la SA. Des résultats positifs en phase IIb ont été observés dans la PR mais pas dans la SA. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour conclure à une réelle inefficacité de ce nouvel agent biothérapeutique.

3.3.4. Les biothérapies utilisées dans l'axe IL-23/IL-17

Comme vu dans la partie « Etiologie » et dans la « Physiopathologie », des taux élevés d'IL-23 et d'IL-17 ont été retrouvés dans le sérum de patients spondylarthritiques. De plus, l'association entre le SA et l'IL-23R a été récemment confirmée.

Le blocage de la voie IL-23/IL-17 par des anticorps dirigés contre l'IL-23R pourrait devenir un enjeu thérapeutique majeur dans la SA.

L'anticorps monoclonal Ustekinumab STELARA® dirigé contre une sous-unité de l'IL-12 et de l'IL-23, déjà employé dans le psoriasis cutané et ayant montré des résultats positifs dans la maladie de Crohn et dans le rhumatisme psoriasique, pourrait être efficace dans la SA, cependant des études préliminaires doivent être effectuées afin d'envisager son éventuel emploi chez des patients spondylarthritiques.

Il existe actuellement des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'IL-17, AMG-827 et anti-IL17R, et contre la cytokine elle-même, LY-2439821 : anti-IL-17A et AIN457 : le Secukinumab. Ce dernier a fait l'objet d'études plus approfondies versus placebo chez des patients souffrant de SA. Un pourcentage de réponse à l'ASAS20 significativement supérieur chez les sujets traités par le Secukinumab que chez ceux traités par placebo, a été retrouvé.

Ceci laisse entrevoir de belles perspectives pour le traitement de la SA en échec des anti-TNF- α , toutefois ces résultats nécessitent un contrôle préalable avec des études menées au long terme.

TROISIEME PARTIE : CAS CLINIQUES

Cette dernière partie est consacrée à l'analyse de deux questionnaires destinés aux patients spondylarthritiques, que j'ai élaborés en collaboration avec Mme Moreau et Mme Bonnet.

Les réponses au premier questionnaire retracent les témoignages de quatre patients sur l'histoire de leur maladie, des premiers symptômes à aujourd'hui, en passant par le dépistage, les traitements suivis et leurs ressentis vis-à-vis de leur pathologie.

Le second questionnaire est destiné aux patients traités par anti-TNF- α et teste leurs connaissances sur les effets de leur traitement afin de savoir s'ils sont suffisamment informés avant l'instauration de leur biothérapie.

1. LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE ET SON TRAITEMENT : CE QU'EN PENSENT LES PATIENTS.

Le questionnaire ci-dessous fut adressé aux membres de l'AFS (Association France Spondylarthrites) par le biais de la présidente de la section limousine, Mme Bigourie, qui a gentiment accepté de m'aider dans mes recherches.

Grâce à elle, j'ai pu recueillir quatre témoignages de patients spondylarthritiques sur leur maladie. Ces derniers sont résumés dans le tableau 14.

- A quel âge la maladie s'est-elle déclarée ?
- Comment s'est-elle manifestée ?
- Comment le diagnostic a-t-il été posé ? Quels examens avez-vous dû passer ?
- Etes-vous HLA-B27 positif ?
- Quel(s) traitement vous a (ont) été prescrit(s) ?
- Il y a-t'il eu une amélioration clinique ?
- Avez-vous eu des effets indésirables ?
- Quels sont les suivis clinique et biologique de ce (ces) traitement(s) ?
- Comment évolue la maladie ?
- Avez-vous eu des fractures osseuses ou d'autres blessures causées par la maladie ?
- Avez-vous d'autres affections associées à la spondylarthrite (cutanée, intestinale...) ?
- Quelles difficultés éprouvez-vous quotidiennement ?
- En quoi la maladie est-elle handicapante ?
- Comment votre entourage vit-il le fait que vous soyez malade ? Vos relations ont-elles changé ?

	PATIENT 1	PATIENT 2	PATIENT 3	PATIENT 4
Sexe	♂	♀	♀	♀
Age de début	33 ans	14 ans	17 ans	20 ans
Age du diagnostic	33 ans	32 ans	34 ans	39 ans
Manifestations cliniques	Dos bloqué au réveil	Douleurs sacro-iliaques Sacrum soudé à l'adolescence Genou gonflé	Douleurs dorsales et articulaire sde l'épaule. Grande fatigue	Douleurs sacro-iliaques et douleurs fessières à bascule.
Diagnostic	Recherche HLA-B27 + Radiographies en urgence car ATCD familiaux	VS ↑↑ Bilans biologiques (HLA-B27) et radiographiques. Sacro-iliite de stade 2	Recherche HLA-B27 Radiographies corps entier + IRM pour confirmation	Recherche HLA-B27 Analyses biologiques Contrôle radiographique.
HLA-B27	+	+	+	+
Traitement	AINS (phénylbutazone) + Sulfasalazine + antalgique codéiné + IPP	AINS : stoppés en 2011 car hémorragie digestive Sulfasalazine: stoppée, gêne digestive Hydroxychloroquine: Inefficace Anti-TNF α : stoppés pour cause de carcinome MTx: Efficacité limitée au bassin Leflunomide: Inefficace Rituximab : Inefficace	1) AINS + Sulfasalazine Efficace 4 mois puis augmentation des doses. 2) AINS + Etanercept Efficace après 4 mois ½ . Inefficacité après 2 ans ½ 3) AINS + Adalimumab Efficace après 4-6 mois Traitement actuel	1) AINS + Sulfasalazine Stoppés car perturbation sanguine. 2) Infiltrations de Corticostéroïdes. Pas d'anti-TNF α Pour cause d'hémorragie intra- vitréenne
Amélioration clinique	Au bout de 2-3 ans Doute sur l'efficacité des traitements. Stable jusqu'en août 2011 Arrêt du phénylbutazone remplacé par de l'indométacine 75 mg. Réveil de la maladie?	Maîtrise de l'évolution Persistence de la douleur car arrêt des AINS et non calmée par les antalgiques.	Oui même si échappement au traitement tous les 2-3 ans. Evolution par poussées inflammatoires.	Stabilité mais inflammation permanente. Poussées moins violentes mais influencées par l'humidité
Affections associées	Diarrhées pendant 2 J annonciatrices d'une poussée 15 jours après.	Aphtes géants Kérato-conjonctivite Douleurs oculaires	Troubles digestifs = Diarrhées Ecartement d'une maladie de Crohn par coloscopie	Psoriasis HTA et œsophagite érosive dues aux AINS
Problèmes quotidiens	Gestes ralentis Invalidité reconnue depuis 1991	Difficultés à gérer: - Fatigue - Douleur - Tâches quotidiennes - Disponibilité pour l'entourage malgré la souffrance	Réveils nocturnes D'où FATIGUE Marche à l'aide d'une canne	Réveils nocturnes Fatigue
Handicap	Difficultés à : - Se déplacer - Bricoler - Travailler - Actes sexuels	Réorganisation du quotidien car diminution des capacités physiques et de la résistance. Certains projets « anéantis »	Changement de voiture pour une direction assistée. Femme de ménage nécessaire sans aides financières. Changement de loisirs « On réfléchit plus en terme de fatigue qu'en terme de chose à faire. » Faire les courses , piétiner et porter des choses lourdes sont désormais impossibles.	Poussées inflammatoires imprévisibles. Perturbation de la vie quotidienne. Fatigue et douleur permanente.
Entourage	Pas de changement au niveau familial. Cassure avec certains amis Replie sur soi d'où la nécessité d'un « traitement anti- déprime tous les hivers » Plus nécessaire depuis l'investissement dans l'AFS.	« L'entourage a une certaine difficulté à percevoir la réalité de la maladie car elle est invisible aux yeux des autres. Le malade est suspecté d'affabulation ou de déprime voire de dépression. L'entourage s'éloigne ,lassé par une soi-disant maladie qui paraît incroyable et reste très méconnue »	Soutien familial très présent. Difficulté initiale de compréhension de la part du père. Peu de compréhension de la part des collègues.	Soutien familial malgré une difficulté de compréhension de la part de certains proches et amis. « Notre copine SA a donc un côté positif, elle nous permet de reconnaître nos vrais amis! »

Tableau 14 : Tableau récapitulatif des témoignages de quatre patients sur leur maladie.

Nous pouvons remarquer que dans trois cas sur quatre, la maladie a débuté précocement mais que le diagnostic a été posé très tardivement, 15 à 20 ans plus tard.

La maladie s'est manifestée dans tous les cas par des douleurs dorsales, signalant une atteinte axiale. La patiente n°2 a également présenté une atteinte périphérique (genou gonflé) ce qui a poussé les médecins à effectuer une recherche plus poussée.

Dans les quatre cas, le diagnostic a été basé sur des analyses biologiques, dont la recherche du HLA-B27 et des examens radiographiques. Le patient n°1 a été diagnostiqué en urgence car son frère aîné souffre également de SA.

Dans tous les cas des AINS ont été prescrits en première intention. Le patient n°1 était jusqu'à récemment sous phénylbutazone mais son traitement a été modifié pour de l'indométacine pour cause d'évolution de la maladie. Néanmoins il doute de l'efficacité de son nouveau traitement. La patiente n°2 a dû stopper les AINS pour cause d'hémorragie digestive. Depuis, une recrudescence de la douleur s'est fait ressentir, preuve que les AINS à doses journalières sont efficaces pour minimiser la douleur et la raideur. Cependant, chez tous les patients, ce traitement de première intention a été associé à un traitement de fond, majoritairement de la Sulfasalazine. Dans trois cas sur quatre, le traitement a été arrêté, soit pour cause d'effets indésirables trop importants (patiente n°4), soit pour cause d'inefficacité à long terme (patientes n°2 et 3), preuve que son efficacité peut-être modifiée selon l'avancée de la maladie. La patiente n°2 a également essayé les deux autres traitements de fond, à savoir le MTx à l'efficacité limitée et le Léflunomide qui s'est avéré inefficace. La patiente n°4 a vu l'intensité de ces poussées diminuer par des infiltrations de cortisone.

En ce qui concerne le traitement par anti-TNF- α , seules les patientes n°2 et 3 ont été traitées. La patiente n°2 ne peut cependant pas juger de leur efficacité car elle a très vite développé un carcinome indifférencié costovertébral et le traitement a donc dû être interrompu en urgence et ne peut en aucun cas être repris. L'efficacité des anti-TNF- α a été longue à se mettre en place pour la patiente n°3 (4 à 6 mois). L'étanercept n'a pas été efficace à long terme étant donné qu'au bout de deux ans la patiente a dû changer d'anti-TNF- α . Il semblerait que pour l'instant l'Adalimumab lui convienne mieux, car au bout de deux ans de traitement, elle peut espacer le nombre de piqûres de deux semaines à un mois, hors période de poussées. Toutefois, aucune rémission complète n'est apparue.

Du point de vue des patients, la SA est une maladie très invalidante au quotidien, les gestes sont ralentis, la douleur et la fatigue qu'elle entraîne ne sont pas faciles à gérer. Elle demande une

réorganisation totale du quotidien, en fonction des capacités physiques de chacun et de la fatigue. L'apparition de nouvelles poussées ne prévient pas. Elle est d'autant plus pénible à gérer qu'elle ne se voit pas et qu'il est difficile pour l'entourage de comprendre ce que le patient ressent réellement. Celui-ci peut alors se replier sur lui-même. Il est cependant important qu'il soit soutenu et qu'il exprime ce qu'il ressent. Participer à des réunions et côtoyer d'autres personnes dans le même cas, peut l'aider à aller mieux et à combattre la maladie.

2. TRAITEMENT PAR BIOTHERAPIES : LES PATIENTS SONT-ILS SUFFISAMMENT INFORMES ?

J'ai mis en place, avec l'aide du Dr Bonnet, un questionnaire sur les biothérapies anti-TNF- α , distribué pendant un mois en HDJ aux patients spondylarthritiques recevant leur perfusion de REMICADE®. Le Dr Bonnet m'a ensuite transmis les 28 réponses reçues.

Avant l'instauration d'un traitement anti-TNF- α , le rhumatologue doit présenter aux patients les avantages et les inconvénients de la biothérapie. Ce questionnaire a pour but de voir si les patients connaissent les effets de leur biothérapie et les attitudes à adopter dans diverses situations.

(Les bonnes réponses sont cochées)

1- Connaissez-vous le nom de votre maladie ? OUI NON

Réponse : « SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE »

2- Connaissez-vous le nom de votre biothérapie ? OUI NON

Si oui laquelle est-ce ?

Réponse : « Infliximab REMICADE »

3- A quelle fréquence votre traitement vous est-il administré ?

Réponse :

4- Avec mon traitement je peux associer :

- Des antalgiques OUI NON
- Des anti-inflammatoires OUI NON
- De la cortisone OUI NON

5- Est-ce que vos vaccinations sont à jour ? OUI NON

6- Quel(s) vaccin(s) est (sont) il(s) possible(s) de faire sous traitement ?

- BCG (Tuberculose) OUI NON
- ROR (Rougeole, Oreillons, Rubéole) OUI NON
- Grippe OUI NON
- DTPCa OUI NON
- Pneumocoque OUI NON

7- Grossesse et biothérapies :

Je peux tomber enceinte sous traitement OUI NON

Je dois arrêter mon traitement pour envisager d'avoir un enfant

OUI NON

Si je ne désire pas d'enfants, je dois prendre une contraception efficace pendant la durée du traitement OUI NON

8- En cas d'angine et de fièvre :

J'attends que cela passe OUI NON

Je prends des antibiotiques dans ma pharmacie personnelle OUI NON

J'appelle mon médecin traitant OUI NON

Je suspends mon traitement par perfusion le temps de l'infection OUI NON

9- En cas de rendez-vous chez le dentiste :

Je préviens mon dentiste que je suis sous biothérapie OUI NON

Les soins dentaires usuels (détartrage, caries) sont possibles OUI NON

Le dentiste peut effectuer une extraction dentaire OUI NON

10- En cas d'opération chirurgicale programmée :

Je préviens mon chirurgien que je suis sous biothérapie OUI NON

Je ne peux pas faire ma perfusion juste avant l'opération OUI NON

L'intervention est définitivement contre-indiquée OUI NON

11- Mon traitement par perfusion :

- Agit sur l'inflammation OUI NON

- Réduit la douleur OUI NON

- Réduit les gonflements OUI NON
- Agit sur la raideur matinale OUI NON
- Agit sur mon sommeil OUI NON

- Agit sur les problèmes oculaires ou cutanés associés à la maladie OUI NON

12- Cochez la bonne réponse :

- Les infections sont plus fréquentes sous biothérapie OUI NON
- Je peux arrêter ma biothérapie lorsque je n'ai plus de douleurs OUI NON
- Je peux continuer le sport même sous traitement OUI NON
- L'apparition d'une toux, d'un essoufflement, d'une fièvre nécessite une intervention médicale OUI NON

Tous les patients semblaient connaître le nom de leur maladie mais seulement la moitié des patients ont répondu correctement.

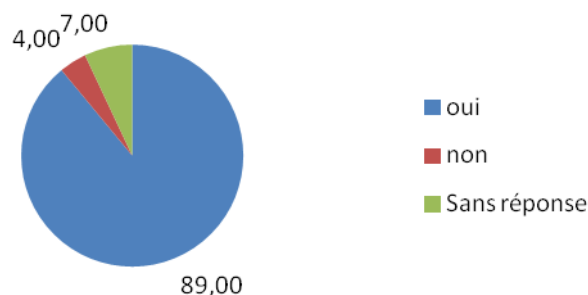
23 patients connaissaient le nom de leur biothérapie, un patient a répondu qu'il était sous anti-TNF- α , un autre patient, que le Docteur Bonnet a dû voir en consultation, a répondu qu'il était sous ENBREL® et 3 patients ne semblent pas connaître le nom de leur traitement.

En ce qui concerne le délai entre deux perfusions, il est variable. Chaque patient a un délai qui lui est propre, et ceci en fonction de la sévérité de la maladie.

2.1. Quelles associations médicamenteuses possibles ?

La question suivante était relative aux traitements pouvant ou non être associés aux anti-TNF- α . Le patient peut, en cas de douleurs, prendre des antalgiques comme le paracétamol, des AINS que le médecin traitant pourra lui prescrire ou encore une corticothérapie, si cela est nécessaire. Lorsque les traitements anti-TNF- α s'avèrent efficaces, la corticothérapie pourra être progressivement arrêtée.

L'association entre un anti-TNF et des antalgiques est-elle possible?

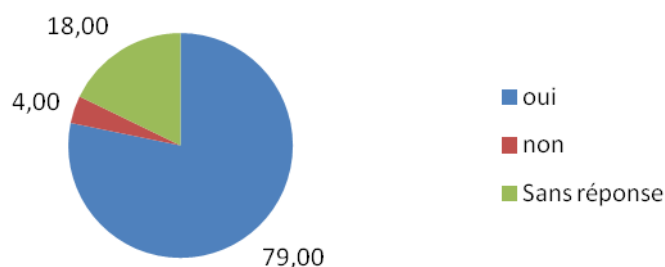


89 % des patients (25/28) pensent que l'association avec des antalgiques est possible.

4 % des patients (1/28) pensent que l'association est impossible.

7 % des patients (2/28) ne se prononcent pas.

L'association entre anti-TNF et AINS est-elle possible?

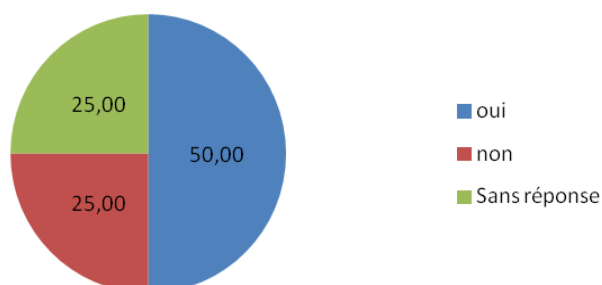


79 % des patients (22/28) pensent que l'association avec des AINS est possible.

4 % des patients (1/28) pensent qu'elle est impossible.

18 % des patients (5/28) ne se sont pas prononcés.

L'association entre anti-TNF et corticoïdes est-elle possible?



50 % des patients (14/28) pensent que l'association est possible.

25 % des patients (7/28) pensent qu'elle est impossible ou ne se prononcent pas.

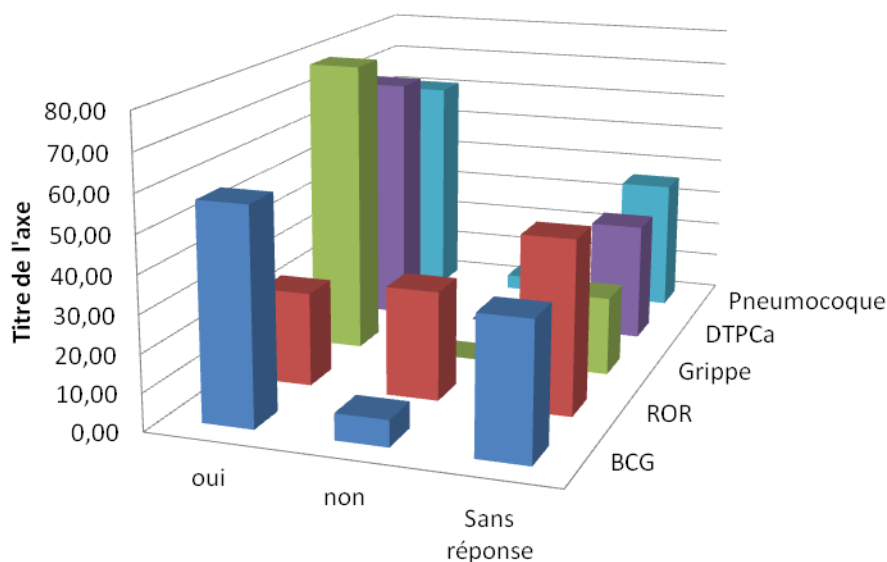
Une grande majorité des patients sait que l'utilisation d'antalgiques comme le paracétamol est possible. Les indécis sont en nombre croissant en ce qui concerne l'association avec les AINS et les corticoïdes. Nous pouvons supposer qu'un nombre conséquent de patients a déjà eu recours à des AINS en période de poussées, mais très peu ont vu leur biothérapie associée à des corticoïdes.

2.2. Anti-TNF α et vaccinations

Avant l'instauration d'un traitement par anti-TNF- α , le rhumatologue vérifie que les vaccinations du patient sont à jour et le prévient des différentes vaccinations possibles sous traitement (Test IDR pour la tuberculose, sérologie VHB, pneumocoque, grippe...). Il est important de mettre à jour les vaccinations notamment chez les sujets à risque car les anti-TNF- α dépriment l'immunité, d'où une plus grande susceptibilité aux infections.

5 patients sur les 23 pensent que leurs vaccinations ne sont pas à jour.

Quel(s) vaccin(s) est (sont) il(s) possible(s) de faire sous traitement par anti-TNF?



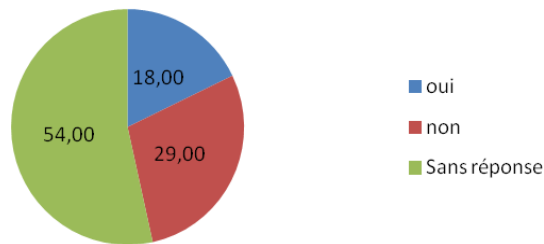
	oui	non	Sans réponse
■ BCG	57,00	7,00	36,00
■ ROR	25,00	29,00	46,00
■ Grippe	79,00	0,00	21,00
■ DTPCa	68,00	0,00	32,00
■ Pneumocoque	61,00	4,00	36,00

En ce qui concerne les vaccinations possibles sous traitement, dans chaque cas, un tiers des patients ne sait pas si le vaccin est autorisé. Plus de la moitié des patients pensent qu'il est possible de se faire vacciner contre la tuberculose et un quart se ferait vacciner ou revacciner contre le ROR alors que ces vaccinations sont définitivement contre-indiquées car elles sont composées de bactéries ou de virus vivants. Les trois autres vaccinations sont autorisées car les vaccins sont composés de virus inactivés ou de particules bactériennes inactives mais immunogènes. Une majorité de patients sait que la vaccination anti-grippale est possible et est fortement recommandée chaque année. Pour le DTPCa et le Pneumocoque les 2/3 des patients ont répondu correctement.

2.3. Anti-TNF α et grossesse

N'ayant pas de preuve concrète d'une réelle innocuité des anti-TNF- α sur le fœtus, une contraception efficace doit être prise pendant toute la durée du traitement. La survenue d'une grossesse sous traitement nécessite généralement l'arrêt de ce dernier. Si une patiente sous anti-TNF- α désire tomber enceinte, elle devra en parler à son rhumatologue et arrêter sa biothérapie pendant la durée de sa grossesse et de l'allaitement. Il est en effet plus sage d'arrêter le traitement pendant la grossesse en raison du risque accru d'infections materno-fœtales et du passage transplacentaire des anti-TNF- α . Dans de rares cas, si aucune alternative thérapeutique ne peut être trouvée, le traitement peut-être poursuivi sous contrôle médical strict et la dernière injection doit être faite au début du troisième trimestre de grossesse. Si ce dernier est poursuivi jusqu'à l'accouchement, l'enfant devra être considéré comme immunodéprimé et ce, jusqu'à l'âge de 6 mois.

Est-il possible de tomber enceinte sous anti-TNF?

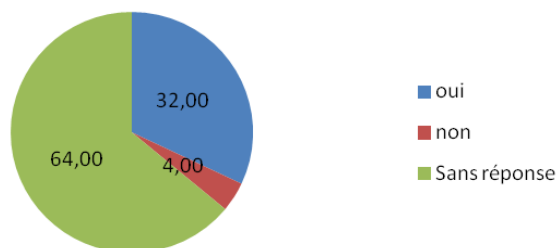


18 % des patients (5/28) ont répondu qu'une grossesse était compatible avec des anti-TNF- α .

29 % des patients (8/28) pensent que celle-ci est incompatible avec le traitement.

54 % (15/28) ne se prononcent pas.

Faut-il arrêter le traitement par anti-TNF si l'on souhaite une grossesse?

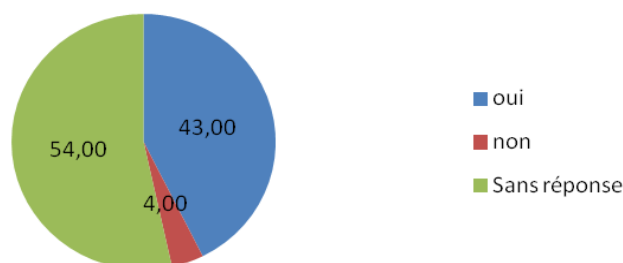


32 % des patients (9/28) pensent qu'il faut arrêter son traitement pour tomber enceinte.

4 % des patients (1/28) pensent que le traitement peut-être poursuivi.

64 % (18/28) ne se prononcent pas.

Une contraception efficace doit-être prise pendant la durée du traitement par anti-TNF?



43 % des patients (12/28) pensent qu'une contraception efficace est nécessaire sous traitement

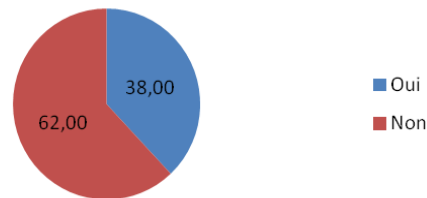
4 % des patients (1/28) ne pensent pas avoir besoin de contraception.

54 % des patients (15/28) ne se prononcent pas.

Au vu des réponses à la première et dernière question, nous pouvons faire l'hypothèse que les 54 % des patients ne s'étant pas prononcés sont des hommes.

Les 48 % restant étant des femmes, nous devons recalculer les pourcentages.

Est-il possible de tomber enceinte sous anti-TNF?



38 % des patientes (5/13) pensent qu'une grossesse est possible sous anti-TNF- α .

62 % des patientes (8/13) pensent que celle-ci est incompatible avec le traitement.

Faut-il arrêter le traitement anti-TNF si l'on désire une grossesse?

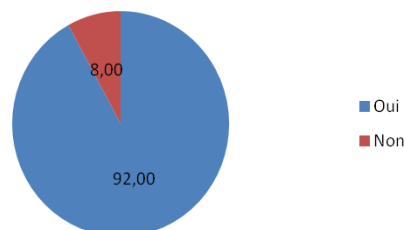


69 % des patientes (9/13) pensent qu'il faut arrêter son traitement pour tomber enceinte.

8 % des patientes (1/13) pensent que le traitement peut-être poursuivi.

23 % des patientes (3/13) ne se prononcent pas.

Une contraception efficace doit-elle être prise pendant la durée du traitement par anti-TNF?



92% des patientes (12/13) pensent qu'une contraception efficace est nécessaire sous traitement

8% des patientes (1/13) ne pensent pas avoir besoin de contraception.

Une grande majorité des patientes sait qu'une grossesse n'est pas compatible avec un traitement anti-TNF α et qu'une contraception efficace doit être prise pendant toute la durée du traitement. Cependant, il reste encore plusieurs cas qui pensent le contraire.

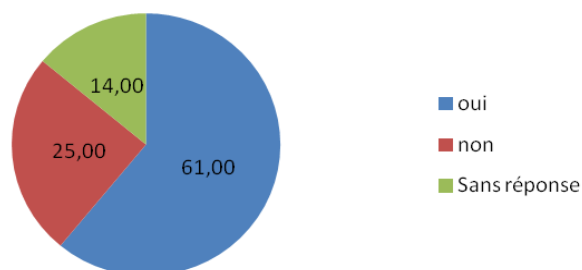
2.4. Anti-TNF- α et soins dentaires et chirurgicaux

Tout patient sous anti-TNF- α reçoit, lors de l'instauration de son traitement, une carte de surveillance qu'il doit présenter à chaque consultation avec un professionnel de santé, même dans des cas d'urgences. Cette carte comprend le nom de son traitement, les informations de sécurité d'emploi et les coordonnées du médecin prescripteur. Les soins usuels dentaires n'imposent pas l'arrêt du traitement par anti-TNF- α , le dentiste décide si une couverture antibiotique est nécessaire. Par contre, en cas de risque infectieux, (extraction dentaire, chirurgie...) le traitement anti-TNF- α doit être stoppé et c'est au dentiste ou au chirurgien de décider de la date d'arrêt, et en accord avec le médecin prescripteur de la biothérapie, du délai d'arrêt du traitement.

Les questions 9 et 10 du questionnaire sont dédiées aux soins dentaires et chirurgicaux.

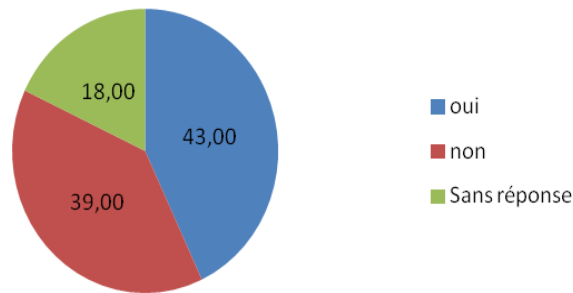
Tous les patients savent qu'ils doivent prévenir le dentiste ou le chirurgien qu'ils sont sous biothérapie et ils pensent tous que les soins dentaires usuels sont possibles.

Lorsque je suis sous anti-TNF, le dentiste peut-il effectuer une extraction dentaire?



En ce qui concerne l'extraction dentaire, les 2/3 des patients (17/28) pensent que le dentiste peut effectuer cette intervention sans risque. 1/4 des patients (7/28) savent que cette intervention est contre-indiquée et présente un risque infectieux. Enfin 14% des patients (4/28) ne savent pas si l'intervention est possible.

Je ne peux pas recevoir mon traitement anti-TNF juste avant une opération chirurgicale



43 % des patients (12/28) pensent qu'ils ne peuvent pas recevoir leur perfusion avant une opération chirurgicale.

39 % des patients (11/28) pensent qu'ils peuvent recevoir leur traitement.

18 % (5/28) ne se sont pas prononcés.

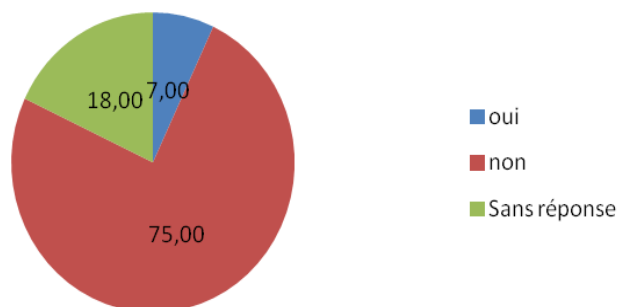
Nous pouvons analyser ses réponses de 2 manières. Les réponses OUI et NON peuvent très bien aboutir au même résultat :

Oui c'est vrai je ne peux pas recevoir mon traitement...

Non je ne peux pas recevoir mon traitement...

Pour être certains de bien interpréter les réponses des patients, il aurait mieux valu écrire Vrai ou Faux à la place de Oui ou Non.

Lorsque je suis sous anti-TNF, une intervention chirurgicale est définitivement contre-indiquée

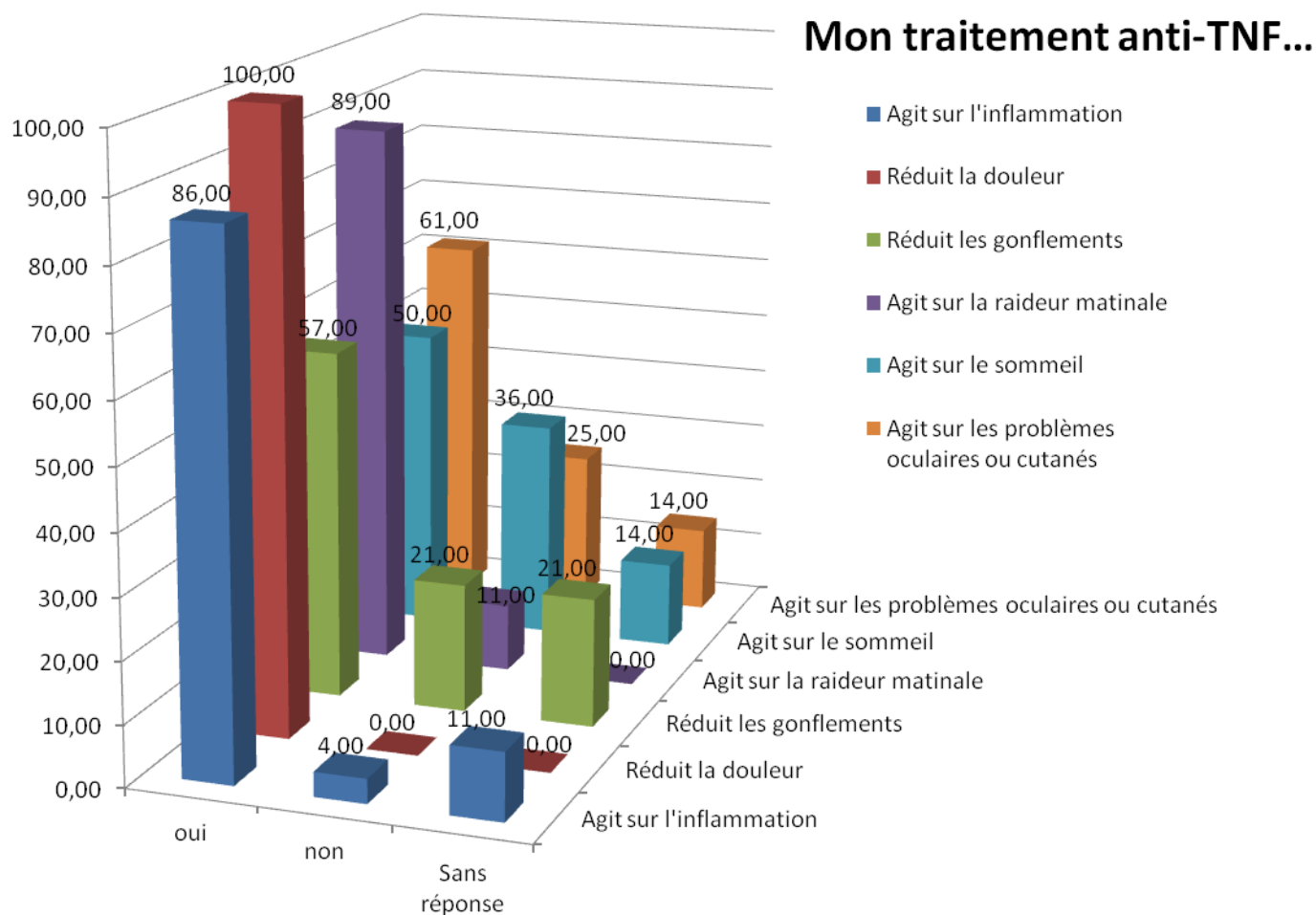


7% des patients (2/28) pensent que le traitement anti-TNF contre-indique toute intervention chirurgicale. $\frac{3}{4}$ des patients savent qu'au contraire ce n'est parce qu'ils sont sous traitement qu'ils ne peuvent pas se faire opérer. 18% ne se prononcent pas.

2.5. Bénéfices des Anti-TNF α

En bloquant la production de TNF- α , cytokine pro-inflammatoire, les anti-TNF- α permettent, en théorie, de réduire l'inflammation et, par conséquent, de diminuer la douleur, les gonflements, la raideur matinale. Ils sont également efficaces pour lutter contre les manifestations extra-articulaires comme le psoriasis, les MICI, les uvéites...

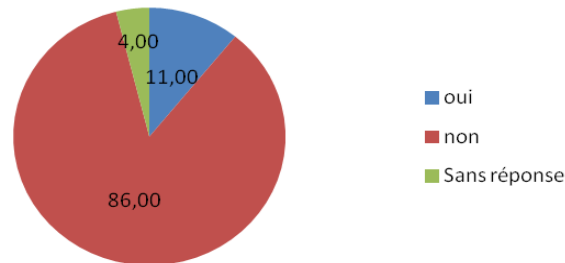
Il en découle, une meilleure qualité de vie, avec un sommeil amélioré et une sensation de fatigue diminuée.



Pour cette question, nous pensons que les patients ont répondu en fonction des bénéfices que leur traitement anti-TNF α a eu sur eux, plutôt qu'en fonction de l'aspect théorique que le traitement est censé avoir. Nous pouvons remarquer que, chez tous les patients, les anti-TNF- α ont réduit la douleur ressentie et que, pour une grande majorité (24-25/28), ils permettent de lutter efficacement contre l'inflammation et la raideur matinale. Seulement la moitié des patients ont vu les gonflements articulaires diminuer, et leur sommeil s'améliorer. En ce qui concerne les problèmes

oculaires et cutanés, tous les patients ne sont pas concernés, 61 % (17/28) pensent que les anti-TNF- α permettent de lutter contre le psoriasis et les uvéites, 25 % (7/28) pensent le contraire et 14 % (7/28) ne se prononcent pas.

Peut-on arrêter son anti-TNF lorsque l'on n'a plus de douleurs?

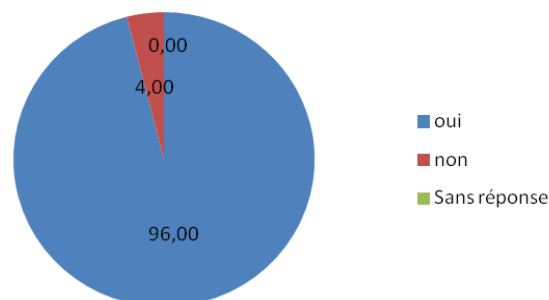


L'absence de douleurs ne signifie pas que la maladie soit en rémission. Le but du traitement est de lutter contre l'inflammation et d'espacer si possible les poussées. L'absence de douleurs signifie que le patient n'est pas en période de poussée mais l'arrêt de son traitement n'exclut pas que ces dernières reviennent. L'arrêt d'une biothérapie doit être décidé en accord avec le médecin prescripteur.

86 % (24/28) des patients savent que même si leurs douleurs sont momentanément terminées ou réduites, ils ne peuvent arrêter leur traitement.

11% (3/28) pensent, qu'au contraire, s'ils n'ont plus de douleurs, c'est que la maladie est guérie et qu'ils peuvent arrêter leur traitement.

Peut-on continuer le sport sous traitement?



4% (1/28) ne se sont pas prononcés.

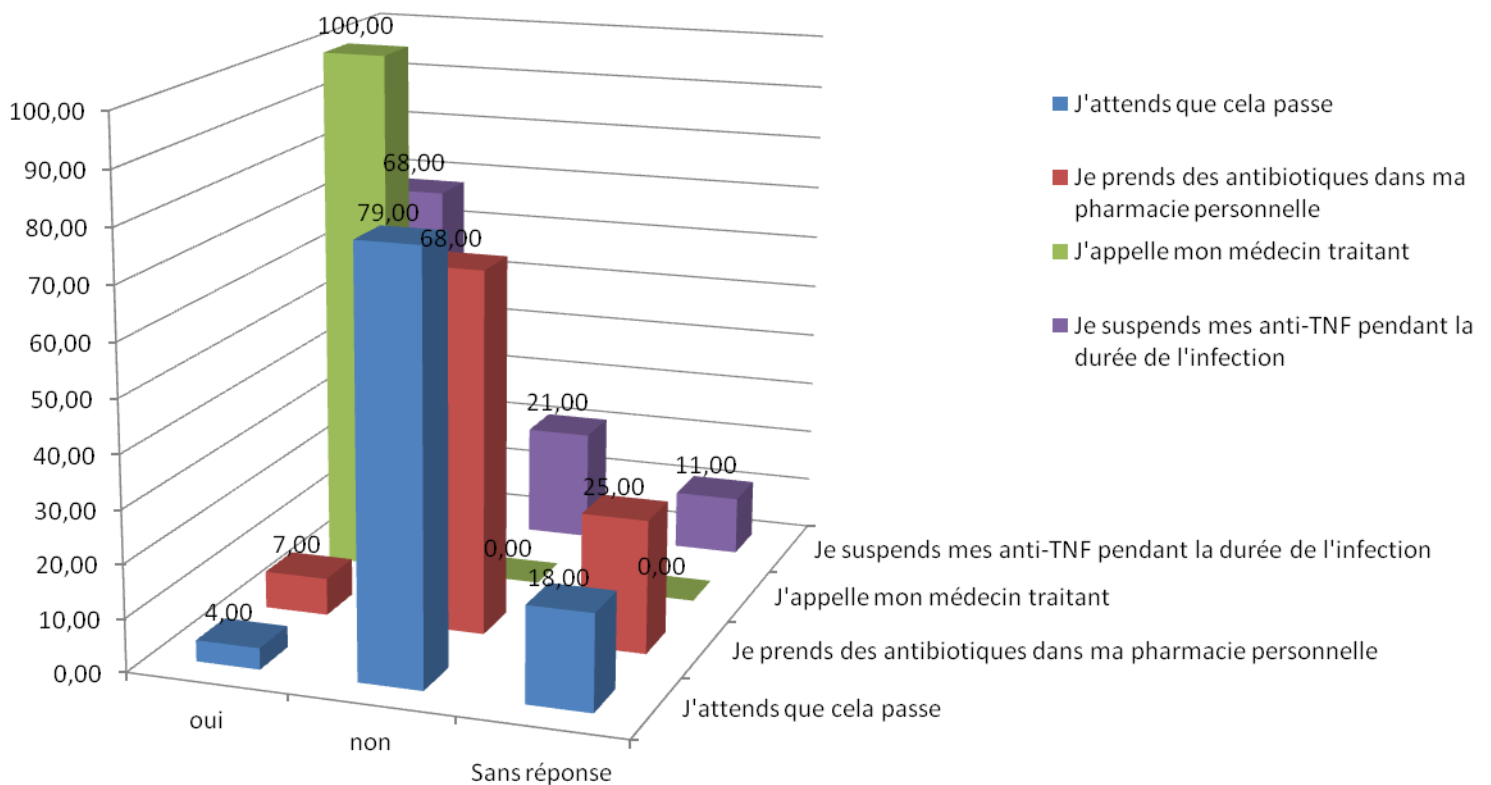
Les anti-TNF- α ne contre-indiquent pas la pratique d'une activité physique, cependant celle-ci doit être adaptée aux capacités de chaque patient. Certains sports sont toutefois à limiter (sports de contact). L'apparition d'une douleur est le moyen qu'a trouvé notre corps pour nous dire de ralentir.

96% (27/28) des patients savent que le sport n'est pas contre-indiqué avec leur traitement anti-TNF α .

2.6. Anti-TNF α et infections

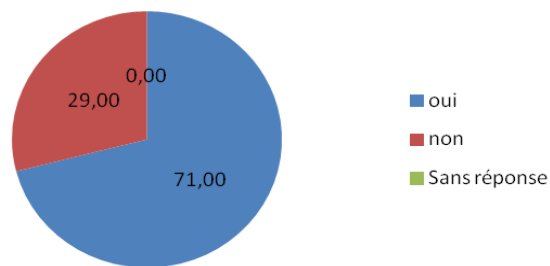
Toutes blessures à risque infectieux ou toute infection nécessitent l'arrêt de la biothérapie anti-TNF- α pendant toute la durée de l'infection. En effet, ces molécules en bloquant le TNF- α , bloque également l'action du système immunitaire permettant de lutter efficacement contre les infections. Les patients sont donc plus sensibles aux infections.

En cas d'angine et de fièvre...



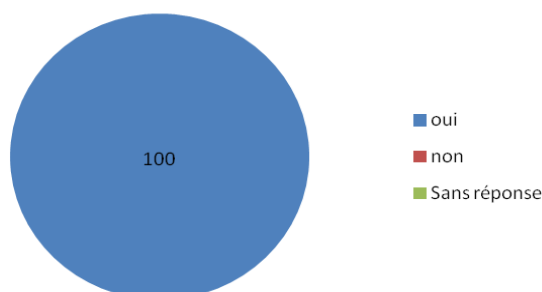
En cas d'angine et de fièvre, tous les patients ont le réflexe d'appeler leur médecin traitant, ce qui est contradictoire avec les réponses à la question précédente où seulement 79 % des patients (22/28) n'attendaient pas de voir l'évolution de la maladie avant de faire quelque chose. 7% (2/28) des patients promeuvent l'automédication et prennent des antibiotiques présents dans leur pharmacie personnelle, tandis que 25 % (7/28) hésitent à en prendre. Seulement 68 % des patients (19/28) savent qu'ils doivent arrêter leur traitement anti-TNF- α en cas d'infections. 21% (6/28) pensent que ce n'est pas nécessaire et 11 % (3/28) n'en savent rien.

Les infections sont-elles plus fréquentes sous anti-TNF?



71 % des patients (20/28) savent que leur traitement anti-TNF- α réduit leur immunité et qu'ils sont donc plus sensibles aux infections. 29 % (8/28) n'en savent rien.

Une toux, un essoufflement, une fièvre nécessitent-ils l'arrêt de l'anti-TNF?



Résultat contradictoire avec les précédents, tous les patients pensent qu'il faut arrêter leur biothérapie lorsqu'une toux, un essoufflement ou de la fièvre surviennent.

Avant l'instauration de leur biothérapie, le médecin prescripteur détaille aux patients son action, ses effets indésirables et leur remet une carte de surveillance. En adhérant à l'AFS, le patient reçoit de la documentation sur sa maladie et les différents traitements proposés.

Selon les résultats de ce questionnaire, il semble qu'une proportion non négligeable de patients ait une connaissance limitée de leur maladie et des effets du traitement anti-TNF- α . Celle-ci augmente en fonction de la complexité du sujet.

Malgré une documentation abondante et les explications fournies par les praticiens, peut-être certains patients éprouvent-ils des difficultés à s'approprier leur maladie et les traitements qui s'y rattachent.

Il est important que le patient sache quelle attitude adopter dans chaque situation.

J'ai donc conçu (avec les corrections apportées par le Dr Bonnet) une plaquette explicative énonçant l'essentiel, pour le patient, à retenir sur sa biothérapie anti-TNF- α . (Document en Annexe)

CONCLUSION

La SA est une maladie invalidante, qui se manifeste le plus souvent par des douleurs nocturnes au niveau lombaire, thoracique et articulaire. Son évolution par poussées conduit à un enraidissement progressif de la colonne par ossification des espaces intervertébraux, entraînant à terme la fusion des vertèbres en position courbée en avant. En conséquence, le sujet doit réorganiser son quotidien, adapter ses activités en fonction de ses capacités, ce qui n'est pas forcément facile à admettre pour lui et pour ses proches. Toutefois, il est nécessaire que celui-ci soit bien entouré pour qu'il accepte pleinement les effets psychologiques de la maladie.

Comme sa physiopathologie n'a pas encore été élucidée, les traitements employés actuellement ne suffisent pas à soulager durablement la douleur et à arrêter l'évolution de la maladie. De nouvelles recherches sont actuellement en cours pour essayer de comprendre les phénomènes immunitaires survenant dans cette pathologie et trouver des thérapies adéquates, agissant durablement sur l'inflammation et limitant les expansions osseuses.

Un diagnostic précoce et par conséquent, une mise en place rapide des traitements pourraient retarder l'évolution de la maladie. L'utilisation d'outils plus adaptés au diagnostic précoce s'avère donc indispensable.

Les connaissances actuelles montrent une très grande variabilité de formes de SA, que ce soit au niveau physiopathologique ou symptomatique. Cette variabilité est probablement responsable des différences de réponses aux traitements, d'où l'intérêt d'approfondir les connaissances sur ses mécanismes, afin de pouvoir établir des diagnostics individuels plus précis, et ainsi, pouvoir déterminer rapidement le traitement le plus adapté. Ceci pourrait également permettre le développement de traitement spécifique pour la SA, plutôt que d'utiliser des médicaments initialement créés pour d'autres pathologies.

Soins dentaires, chirurgie et anti-TNFa

- ✓ Je préviens mon dentiste et mon chirurgien que je suis sous traitement anti-TNF.
- ✓ Les **soins usuels dentaires** (caries, détartrage) n'imposent pas l'arrêt de mon traitement. Le dentiste me prescrira s'il le juge nécessaire des antibiotiques.
- ✓ Les **soins à risque infectieux** (extraction dentaire, opérations chirurgicales...) imposent l'arrêt préalable de ma biothérapie.
- ✓ Le dentiste ou le chirurgien décide de la date et en accord avec votre spécialiste, du délai d'arrêt de votre traitement.

Grossesse et anti-TNFa

- ✓ Prise d'une contraception efficace dès le début du traitement
 - ✓ La survenue d'une grossesse sous traitement nécessite en général l'arrêt immédiat de ce dernier. Le médecin devra déclarer le cas à la pharmacovigilance.
 - ✓ Si vous désirez un enfant :
- Prenez rapidement contact avec votre spécialiste**
- ♀ : Arrêt du traitement avant de tomber enceinte
 - ♂ : Pas d'arrêt systématique, vous devez en parler à votre médecin.
 - ✓ Allaitement impossible sous traitement

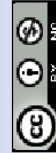
L'essentiel à retenir sur ma biothérapie Anti-TNFa

Infliximab REMICADE®
 Adalimumab HUMIRA®
 Etanercept ENBREL®
 Certolizumab pegol CIMZIA®
 Golimumab SIMPONI®

Cachet de l'officine



Auteur : Frédérique ASTIER



Ne pas jeter sur la voie publique

TNF α , qu'est-ce que c'est ?

Le TNF α est une molécule naturellement présente dans l'organisme. Libéré par des cellules du système immunitaire, il intervient notamment dans les processus inflammatoires.

Au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques (Polyarthrite rhumatoïde, Spondylarthrite ankylosante...), un **taux élevé de TNF α** est anormalement libéré, entraînant une **inflammation articulaire et parfois extra-articulaire** (œil, intestins, peau...). L'organisme est dépassé et n'arrive pas à réguler le taux de TNF α et à bloquer son action néfaste.

Les traitements anti-TNF α

Egalement appelés « biothérapies » ils dérivent de molécules biologiques naturelles et bloquent le TNF α .

Répercussions :

☺	Réduit	En bloquant le TNF α , les anti-TNF α réduisent l'action du système immunitaire d'où :	☹
- Inflammation - Douleur - Gonflements - Raideur	- Manifestations extra-articulaires : Cutanées (Psoriasis) Intestinales Oculaires (Uvéites)	UN RISQUE INFECTIEUX AUGMENTÉ!!!	

- ✓ **Toute suspicion d'infection ou blessures à risque infectieux nécessitent la suspension de votre traitement pendant la durée de l'infection !**

L'injection est différée après la guérison de l'infection

Les différentes molécules

Anticorps dirigés contre le TNF α :

- **Infliximab REMICADE :**
Perfusion IV hospitalière toutes les 6 à 8 semaines
- **Adalimumab HUMIRA :**
Auto-injection SC tous les 15 jours
- **Certolizumab pegol CIMZIA :**
Auto-injection SC tous les 15 jours
- **Golimumab SIMPONI :**
Auto-injection SC tous les mois

Récepteur soluble du TNF α :

- **Etanercept ENBREL :**
Auto-injection SC tous les 8 jours

Qui prescrit ?

- Les spécialistes rhumatologues, médecins internistes, dermatologues, gastro-entérologues et pédiatres.
- Prescription initiale hospitalière de 1 an maximum sur une ordonnance de médicaments d'exceptions.
- Renouvellement par un spécialiste sur une ordonnance de médicaments d'exceptions.
- Délivrance dans une pharmacie de ville

Quels médicaments peuvent-être associés ?

- Des antalgiques (Paracétamol)
- Des anti-inflammatoires
- De la cortisone
- Un traitement de fond (Léflunomide, Méthotrexate...)

Vaccination et anti-TNF α

- ✓ Avant la mise en place du traitement, le rhumatologue vérifie que vos vaccinations sont à jour et que vous ayez été vacciné contre la tuberculose (BCG)
- ✓ Si vous êtes amené à vous faire vacciner pendant la durée de votre traitement, sachez que certains vaccins sont **interdits**

Vaccins autorisés (INACTIVES)	Vaccins non-autorisés (VIVANTS)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Grippe saisonnière et H1N1 ✓ DTPCa ✓ Hépatite A et B ✓ Méningocoque ✓ Pneumocoque ✓ Fièvre typhoïde 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ BCG ✓ ROR ✓ Fièvre jaune ✓ Varicelle

BIBLIOGRAPHIE

1. Braun, J. and J. Sieper, *Ankylosing spondylitis*. Lancet, 2007. **369**(9570): p. 1379-90.
2. Ehrenfeld, M., *Geoepidemiology: the environment and spondyloarthropathies*. Autoimmun Rev, 2010. **9**(5): p. A325-9.
3. Mansour, M., et al., *Ankylosing spondylitis: a contemporary perspective on diagnosis and treatment*. Semin Arthritis Rheum, 2007. **36**(4): p. 210-23.
4. Toussirot, E. and D. Wendling, *[The immunogenetics of ankylosing spondylitis]*. Rev Med Interne, 2006. **27**(10): p. 762-71.
5. Pertuiset, E., *[Diagnosis of early spondyloarthritis]*. Rev Med Interne, 2008. **29**(7): p. 596-605.
6. Zochling, J. and E.U. Smith, *Seronegative spondyloarthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2010. **24**(6): p. 747-56.
7. Sieper, J., et al., *Concepts and epidemiology of spondyloarthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006. **20**(3): p. 401-17.
8. Halary, C., *La spondylarthrite ankylosante: une maladie, ses traitements*. 2007. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de Limoges: Faculté de Limoges. p. 159.
9. Pertuiset, E., *Diagnosis of early spondyloarthritis*. Rev Med Interne, 2008. **29**(7): p. 596-605.
10. Dougados, M. and D. Baeten, *Spondyloarthritis*. Lancet, 2011. **377**(9783): p. 2127-37.
11. Breban, M., et al., *The genetics of spondyloarthropathies*. Joint Bone Spine, 2006. **73**(4): p. 355-62.
12. Pham, T., *Pathophysiology of ankylosing spondylitis: what's new?* Joint Bone Spine, 2008. **75**(6): p. 656-60.
13. Vegvari, A., et al., *The genetic background of ankylosing spondylitis*. Joint Bone Spine, 2009. **76**(6): p. 623-8.
14. Breban, M., ed. *La spondylarthrite*. ed. P. Science. 2004, John Libbey Eurotext: Paris. 223 pages.
15. Moalic, V., *Immunogénétique de la spondylarthrite ankylosante*. Immuno-analyse et biologie spécialisée, 2010. **25**: p. 123-128.

16. Hajjaj-Hassouni, N. and R. Burgos-Vargas, *Ankylosing spondylitis and reactive arthritis in the developing world*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008. **22**(4): p. 709-23.
17. Miceli-Richard, C., *HLA-B27 et spondylarthropathies*. Revue du rhumatisme monographies, 2010. **77**(2010): p. 288-292.
18. Khan, M.A., et al., *The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes*. Autoimmun Rev, 2007. **6**(3): p. 183-9.
19. Uchanska-Ziegler, B., et al., *HLA class I-associated diseases with a suspected autoimmune etiology: HLA-B27 subtypes as a model system*. Eur J Cell Biol, 2011.
20. Chatzikyriakidou, A., P.V. Voulgari, and A.A. Drosos, *What is the role of HLA-B27 in spondyloarthropathies?* Autoimmun Rev, 2011. **10**(8): p. 464-8.
21. Institute, A.N.R. *HLA nomenclature*. [en ligne]. Londres : Anthony Nolan Research Institute, 2011, mise à jour le 6-04-2011, Disponible sur : <http://hla.alleles.org/alleles/class1.html>. (consulté le 17-08-2011)
22. Penttinen, M.A., et al., *Enhanced intracellular replication of Salmonella enteritidis in HLA-B27-expressing human monocytic cells: dependency on glutamic acid at position 45 in the B pocket of HLA-B27*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(7): p. 2255-63.
23. Berthelot, J.M., et al., *New pathogenic hypotheses for spondyloarthropathies*. Joint Bone Spine, 2002. **69**(2): p. 114-22.
24. Reveille, J.D. and F.C. Arnett, *Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management*. Am J Med, 2005. **118**(6): p. 592-603.
25. Braem, K. and R.J. Lories, *Insights into the pathophysiology of ankylosing spondylitis: Contributions from animal models*. Joint Bone Spine, 2011.
26. Durmus, D., et al., *Clinical significance of MEFV mutations in ankylosing spondylitis*. Joint Bone Spine, 2009. **76**(3): p. 260-4.
27. Akar, S., et al., *M694V mutation may have a role in susceptibility to ankylosing spondylitis*. Rheumatol Int, 2009. **29**(10): p. 1259-60.
28. Claudepierre, P. and M.C. Voisin, *The entheses: histology, pathology, and pathophysiology*. Joint Bone Spine, 2005. **72**(1): p. 32-7.
29. Lories, R.J. and F.P. Luyten, *Bone morphogenetic protein signaling and arthritis*. Cytokine Growth Factor Rev, 2009. **20**(5-6): p. 467-73.
30. Conigliaro, P., et al., *Emerging role for NK cells in the pathogenesis of inflammatory arthropathies*. Autoimmun Rev, 2011. **10**(10): p. 577-81.
31. Pollanen, R., et al., *Microbial antigens mediate HLA-B27 diseases via TLRs*. J Autoimmun, 2009. **32**(3-4): p. 172-7.

32. Smith, J.A., E. Marker-Hermann, and R.A. Colbert, *Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006. **20**(3): p. 571-91.
33. Samson, M., et al., *T(H)17 lymphocytes: induction, phenotype, functions, and implications in human disease and therapeutic*. Rev Med Interne, 2010. **32**(5): p. 292-301.
34. Davis, J.C., Jr., *Understanding the role of tumor necrosis factor inhibition in ankylosing spondylitis*. Semin Arthritis Rheum, 2005. **34**(4): p. 668-77.
35. Schett, G. and M. Rudwaleit, *Can we stop progression of ankylosing spondylitis?* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2010. **24**(3): p. 363-71.
36. Lories, R.J., K. de Vlam, and F.P. Luyten, *Are current available therapies disease-modifying in spondyloarthritis?* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2010. **24**(5): p. 625-35.
37. J. Sibilila, T.P., C. Sordet , B. Jaulhac , P. Claudepierre, *Spondylarthrite ankylosante et autres spondylarthropathies*. EMC-Medecine, 2005. **2**(5): p. 488-511.
38. Gille, U. *Fichier:Gray 111 - Vertebral column-coloured.png*. [en ligne] Wikimedia Commons, 2006. Disponible sur : http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Gray_111_-_Vertebral_column-coloured.png. (consulté le 22/11/11)
39. Keat, A., *Ankylosing spondylitis*. Medicine (Baltimore), 2010. **38**(4): p. 185-189.
40. El Maghraoui, A., *Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications*. European Journal of Internal Medicine, 2011. In Press, Corrected Proof: p. 7 pages.
41. Bertin, P., Dufauret-lombard, C., Vergne-Salle, P., Bonnet, C., Cugy, E., Bigourie, M-L., ed. *"Ma spondylarthrite, mes questions"*. "Paroles de malades : Des mots sur des maux". 2011, Edition spondylarthrite infos: Tulle. 64 pages.
42. Feldtkeller, E., et al., *Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis*. Rheumatol Int, 2006. **26**(3): p. 234-9.
43. Baskan, B.M., et al, *The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis*. Rheumatol Int, 2010. **30**: p. 375-381.
44. Khedr, E.M., et al., *Neurological complications of ankylosing spondylitis: neurophysiological assessment*. Rheumatol Int, 2009. **29**(9): p. 1031-40.
45. Rudwaleit, M. and W.J. Taylor, *Classification criteria for psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2010. **24**(5): p. 589-604.
46. Rostom, S., M. Dougados, and L. Gossec, *New tools for diagnosing spondyloarthropathy*. Joint Bone Spine, 2010. **77**(2): p. 108-14.
47. Wendling, D., et al., *Spondylarthrite, spondylarthropathies : critères de diagnostic et de classification*. Revue du rhumatisme monographies, 2010. **77**(1): p. 43-47.
48. Toussirot, E. *Evaluation des spondylarthropathies in RéfleXions rhumatologiques*. Tome 13, n°116. [en ligne] Paris : JBH Santé, 2009, Disponible sur : <http://www.jbhsante.com/uploads/RR116fev.pdf>. (Consulté le 06/12/2011)

49. Maksymowych, W.P. and R. Landewe, *Imaging in ankylosing spondylitis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006. **20**(3): p. 507-19.
50. Feydy, A., and al, *Imagerie dans la spondylarthrite ankylosante : critères et indices*. Revue du rhumatisme monographies, 2010. **77**(1): p. 59-66.
51. Chary-Valckenaere, I., M.A. d'Agostino, and D. Loeuille, *Role for imaging studies in ankylosing spondylitis*. Joint Bone Spine, 2011. **78**(2): p. 138-43.
52. de Vlam, K., *Soluble and tissue biomarkers in ankylosing spondylitis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2010. **24**(5): p. 671-82.
53. Bodnar, N., et al., *Anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) and anti-65kDa heat shock protein (anti-hsp65): New biomarkers in ankylosing spondylitis*. Joint Bone Spine, 2011.
54. Lepka, F., Claudepierre, *Critères de réponse dans les spondylarthropathies : définition d'une répondeur*. Revue du rhumatisme monographies, 2010. **77**(1): p. 52-58.
55. Kumar, A.a.a., *Assessment of serum nitrite as biomarker of disease activity in ankylosing spondylitis*. Indian Journal of Rheumatology, 2009. **4**(2): p. 47-50.
56. Wanchu, A., *Nitric oxide in ankylosing spondylitis: a new disease biomarker?* Indian Journal of Rheumatology, 2009 **4**(2): p. 45-46.
57. HAS. Service des bonnes pratiques professionnelles et Service évaluation économique et santé publique : *Diagnostic, prise en charge thérapeutique et suivi des spondylarthrites* Recommandations suspendues en attente d'actualisation. [en ligne]. La Plaine Saint-Denis: HAS, 2008, Mise à jour en Décembre 2008. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/spondylarthrites -
recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/spondylarthrites-_recommandations.pdf). (Consulté le 12/12/11)
58. Vital Durand D., L.J.C., ed. *Guide pratique des médicaments : DOROSZ*. Vol. 29. 2010, Maloine: Paris.
59. Lanfant-Weybel, K., T. Lequerre, and O. Vittecoq, *[Anti-TNF alpha in the treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis]*. Presse Med, 2009. **38**(5): p. 774-87.
60. Pham, T., et al., *Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update*. Joint Bone Spine, 2007. **74**(6): p. 638-46.
61. Maksymowych, W.P., *Major advances in ankylosing spondylitis: more to come*. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, 2004. **1**(3): p. 383-387.
62. Caramaschi, P., et al., *Anti-TNFalpha blockers, autoantibodies and autoimmune diseases*. Joint Bone Spine, 2009. **76**(4): p. 333-42.
63. Bodur, H., et al., *Infliximab-induced lupus-like syndrome in a patient with ankylosing spondylitis*. Rheumatol Int, 2009. **29**(4): p. 451-4.

64. Saougou, I., et al., *Maintained clinical response of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: a 6-year long-term study*. Joint Bone Spine, 2010. **77**(4): p. 325-9.
65. Tenga, G., et al., *A 3 mg/kg starting dose of infliximab in active spondyloarthritis resistant to conventional treatments is efficient, safe and lowers costs*. Joint Bone Spine, 2011. **78**(1): p. 50-5.
66. Boyce, E.G., J. Halilovic, and O. Stan-Ugbene, *Golimumab: Review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor-alpha inhibitor*. Clin Ther, 2010. **32**(10): p. 1681-703.
67. Braun, J.a.a., *Golimumab significantly improves productivity in patients with active ankylosing spondylitis: results from the phase 3 go-raise study*. Value in Health, 2008. **11**(6): p. A354.
68. Lekpa, F.K., et al., *Lack of efficacy of abatacept in axial spondylarthropathies refractory to tumor-necrosis-factor inhibition*. Joint Bone Spine, 2012. **79**(1): p. 47-50.
69. Wendling, D. and C. Prati, *Biologic agents for treating ankylosing spondylitis: beyond TNFalpha antagonists*. Joint Bone Spine, 2011. **78**(6): p. 542-4.
70. Molto, A. and A. Olive, *Anti-IL-1 molecules: new comers and new indications*. Joint Bone Spine, 2009. **77**(2): p. 102-7.
71. Tanaka, T., M. Narazaki, and T. Kishimoto, *Anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases*. FEBS Lett, 2011. **585**(23): p. 3699-709.
72. Brulhart, L., et al., *Tocilizumab in a patient with ankylosing spondylitis and Crohn's disease refractory to TNF antagonists*. Joint Bone Spine, 2010. **77**(6): p. 625-6.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	5
ABREVIATIONS.....	7
SOMMAIRE.....	14
INTRODUCTION.....	16
PREMIERE PARTIE : LA MALADIE.....	17
1. EPIDEMIOLOGIE.....	17
2. ETIOLOGIE.....	20
2.1. Les facteurs génétiques.....	20
2.1.1. HLA-B27.....	21
2.1.1.1. Structure.....	21
2.1.1.2. Pénétrance faible du HLA-B27.....	23
2.1.1.3. Polymorphisme.....	24
2.1.1.4. Rôle du HLA-B27.....	24
2.1.1.5. L'apport des modèles animaux.....	31
2.1.2. Autres facteurs génétiques.....	32
2.1.2.1. Le récepteur de l'interleukine 23.....	35
2.1.2.2. Le gène ARTS1.....	36
2.1.2.3. Le cluster de l'interleukine 1.....	37
2.1.2.4. Le gène MEFV.....	37
2.2. Facteurs environnementaux.....	38
3. PHYSIOPATHOLOGIE.....	39
3.1. L'inflammation.....	39
3.2. Mécanisme inflammatoire et destruction osseuse.....	42
3.2.1. Le rôle des TLR.....	42
3.2.2. Le rôle des Lymphocytes Th17.....	43
3.2.3. Le rôle du TNF α	46
3.3. La synthèse osseuse excessive.....	46

3.4. Lien entre inflammation et synthèse osseuse	48
4. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	49
4.1. Les manifestations rhumatismales	49
4.1.1. Les atteintes axiales ou syndrome pelvirachidien.....	50
4.1.2. Les atteintes périphériques.....	52
4.2. Les manifestations extra-articulaires.....	52
4.2.1. Les atteintes génito-urinaires	52
4.2.2. L'atteinte oculaire	52
4.2.3. L'atteinte cutanée.....	53
4.2.4. L'atteinte cardiaque.....	53
4.2.5. L'atteinte pulmonaire.....	54
4.2.6. L'atteinte rénale	54
4.2.7. Les manifestations intestinales.....	54
4.2.8. Le retentissement osseux dans la SA	55
4.2.9. L'atteinte neurologique et musculaire.....	57
5. DIAGNOSTIC.....	58
5.1. Les Critères de diagnostic	58
5.2. L'Imagerie.....	64
5.2.1. La radiographie standard.....	64
5.2.2. La TDM ou Tomodensitométrie	67
5.2.3. La scintigraphie osseuse.....	67
5.2.4. L'échographie	67
5.2.5. L'IRM ou Imagerie par Résonance Magnétique.....	68
5.3. Les critères biologiques.....	72
5.3.1. Les critères biologiques de diagnostic	72
5.4. Les critères d'activité	74
DEUXIEME PARTIE : LES TRAITEMENTS.....	80
1. LES TRAITEMENTS NON-PHARMACOLOGIQUES	80
2. LES MEDICAMENTS UTILISES EN PREMIERE INTENTION.....	81
3. LES MEDICAMENTS UTILISES EN SECONDE INTENTION.....	82
3.1. Les traitements de fond conventionnels : Les DMARD	82
3.2. Les biothérapies : Traitement par anti-TNF α	84
3.2.1. Critères d'utilisation des anti-TNF α dans la SA.....	85

3.2.2. Contre-indications au traitement par anti-TNF α	86
3.2.3. Le choix de la molécule.....	86
3.2.4. Les effets indésirables et le bilan pré-thérapeutique.....	87
3.2.4.1. Les effets indésirables.....	87
3.2.4.2. Le Bilan pré-thérapeutique.....	89
3.2.5. Les critères d'évaluation de la réponse thérapeutique.....	89
3.2.6. L'efficacité d'un traitement par anti-TNF α	90
3.2.6.1. L'efficacité à court terme.....	90
3.2.6.2. L'efficacité à moyen terme.....	91
3.2.6.3. L'efficacité à long terme.....	91
3.2.6.3.1. Exemple du maintien de la réponse à 6 ans :.....	92
3.2.6.3.2. Efficacité d'une dose réduite d'infliximab :.....	92
3.2.6.4. L'efficacité sur les manifestations extra-articulaires.....	93
3.2.7. Les limites du traitement par anti-TNF α	93
3.2.8. Le nouvel anti-TNF α	94
3.3. Les autres biothérapies.....	95
3.3.1. L'abatacept.....	95
3.3.2. Les anti-IL-1.....	95
3.3.3. Les anti-IL-6.....	96
3.3.4. Les biothérapies utilisées dans l'axe IL-23/IL-17.....	98
TROISIEME PARTIE : CAS CLINIQUES	99
1. LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE ET SON TRAITEMENT : CE QU'EN PENSENT LES PATIENTS.	100
2. TRAITEMENT PAR BIOTHERAPIES : LES PATIENTS SONT-ILS SUFFISAMMENT INFORMES ?.....	103
2.1. Quelles associations médicamenteuses possibles ?.....	107
2.2. Anti-TNF α et vaccinations.....	109
2.3. Anti-TNF α et grossesse.....	110
2.4. Anti-TNF α et soins dentaires et chirurgicaux.....	113
2.5. Bénéfices des Anti-TNF α	115
2.6. Anti-TNF α et infections.....	117
CONCLUSION	120
ANNEXES	121
BIBLIOGRAPHIE	123

TABLE DES MATIERES 128

TABLE DES ILLUSTRATIONS 132

TABLE DES TABLEAUX..... 134



TABLE DES ILLUSTRATIONS

- Illustration 1 : Gradient décroissant Nord/Sud de la prévalence de la SA et de la fréquence du HLA-B27.[6, 7, 9] 19
- Illustration 2 : Structure tridimensionnelle de la molécule HLA-B27. Organisation en hétérodimère avec une chaîne lourde à trois domaines $\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$ et une chaîne légère $\beta 2$ microglobuline [17]. 22
- Illustration 3 : Schéma de la présentation d'un peptide antigénique de 9 acides aminés par la molécule HLA-B27 au récepteur des lymphocytes T (TCR). Les résidus P2, P3 et P9 sont les points d'ancrage du peptide, respectivement au niveau des poches B, D et C/F du sillon formé par les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ de la molécule HLA-B27.[14] 23
- Illustration 4 : Fonctions intra et extracellulaires du HLA-B27 et son implication potentielle dans le déclenchement de la SA. (a) Transcription par les ribosomes du macrophage de la chaîne lourde du HLA-B27, assemblage avec la chaîne légère $\beta 2$ microglobuline puis prise en charge du peptide antigénique transporté par la protéine TAP (Transporter associated with Antigen Processing) au niveau du réticulum endoplasmique. Le complexe trimoléculaire est exprimé à la surface cellulaire et le peptide antigénique est présenté au TCR des LTCD8+ (a1) ou au KIR des NK (a2). (b) Anomalie de repliement de la chaîne lourde du HLA-B27 lors de l'assemblage avec la $\beta 2$ microglobuline et formation d'homodimères. Ceux-ci s'accumulent et entraînent un stress cellulaire pro-inflammatoire (b1) ou sont exprimés à la surface cellulaire et présentent de façon non conventionnelle des peptides antigéniques ou sont reconnus comme antigènes eux-mêmes par les LTCD4+ et cellules NK (b2). (c) Altération intracellulaire de la formation de peptide antigénique ou de leur prise en charge par HLA-B27 due aux virus ou bactéries intracellulaires qui modifient la réponse immunitaire. (d) Le complexe trimoléculaire présente un peptide antigénique aux LTCD4+ ; ou la chaîne lourde libre d'HLA-B27 ou les homodimères sont reconnus comme peptides antigéniques par le TCR ; ou des fragments d'HLA-B27 sont présentés comme antigènes par les molécules HLA de classe II au TCR des LTCD4+[24]. 30
- Illustration 5 : Schéma récapitulatif de l'axe IL-23/IL-17. CPA = cellule présentatrice d'antigène ; IL-23, IL-17, IL-1, IL-6 = interleukines 23, 17, 1, 6 ; IL-23R = récepteur de l'interleukine 23 ; TNF α = tumor necrosis factor α ; LT CD4+= lymphocyte T CD4+ ; Th17= lymphocyte T helper 17 ; TLR4 =Toll-like receptor 4 ; RC+ = rétrocontrôle positif..... 36

Illustration 6 : Schéma de l'anatomie d'une articulation normale [29].	40
Illustration 7 : Différenciation des lymphocytes Th0 en Th17. CD=cellule dendritique, IL-1 β , 6, 17A, 17F, 21, 22, 23= interleukines 1 β , 6, 17A, 17F, 21, 22, 23, IL 21R et IL 23R= Récepteurs des interleukines 21 et 23, PAMPs= pathogen associated molecular patterns, TGF- β =transforming growth factor β , TLR= toll like receptor [33].	44
Illustration 8 : Schéma récapitulatif du rôle joué par l'IL-17 dans les mécanismes inflammatoire et de destruction articulaire. IL-1 β , 6, 17, 23 = Interleukines 1 β , 6, 17, 23 ; IL23R= Récepteur de l'interleukine 23 ; MMP = matrix metalloprotease ; NO = monoxyde d'azote ; PNN = Polynucléaires neutrophiles ; RANK/RANKL = Receptor activator of NF κ B/ligand ; TNF α = Tumor necrosis factor α [33].	45
Illustration 9 : Schéma de la colonne vertébrale. C1 à C7 : rachis cervical composé des vertèbres cervicales 1 à 7; Th1 à Th12 : rachis thoracique ou dorsal composé des vertèbres thoraciques 1 à 12 ; L1 à L5 : rachis lombaire composé des vertèbres lombaires 1 à 5; os sacrum de S1 à S5 et le coccyx [38](Domaine public).	50
Illustration 10 : Algorithme de Rudwaleit et al permettant de définir une spondylarthrite axiale chez les patients souffrant de lombalgie chronique [46, 48].	63
Illustration 11 : Clichés radiographiques du bassin, montrant une sacro-iliite de stade 4 (disparition totale de l'articulation ou ankylose).	65
Illustration 12 : IRM des articulations sacro-iliaques en séquences STIR. Présence de sacro-iliite bilatérale (taches blanches de part et d'autre des articulations sacro-iliaques).	70
Illustration 13 : L'indice BASDAI. Le patient y répond en marquant d'un trait ses réponses à chacune des questions et en se référant aux dernières 48h ou à la dernière semaine. Le score final est calculé en faisant la moyenne des réponses 5 et 6 additionnée des réponses aux quatre premières questions. Il varie de 0 à 10 ou de 0 à 100 [48, 54].	75
Illustration 14 : Score BASFI varie de 0 à 100 et est obtenu en faisant la moyenne des réponses aux 10 questions.	77

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Sex-ratio dans la SA [6].	17
Tableau 2 : Récapitulatif des prévalences et incidences de la SA dans le monde, ainsi que de la fréquence du HLA-B27. (1) = [9] ; (2) = [6] ; (3) = [7].	19
Tableau 3 : Récapitulatif des hypothèses pouvant expliquer le rôle joué par le HLA-B27 dans la SA [14].	29
Tableau 4 : Récapitulatif des différents facteurs génétiques, autres que le HLA-B27, susceptibles d'être associés à la SA [10].	34
Tableau 5 : Critères de New York modifiés [45, 47].	59
Tableau 6 : Les critères de classification des spondylarthropathies d'Amor[46, 47].	60
Tableau 7 : Les critères de classification des spondylarthropathies de l'ESSG[46].	61
Tableau 8 : Critères ASAS de classification de spondylarthrite axiale.	64
Tableau 9 : Scores ASDAS calculés par l'addition des 5 valeurs. Les valeurs correspondantes aux douleur axiale, raideur matinale, douleur périphérique / gonflement articulaire, fatigue et évaluation globale du patient sont obtenues grâce à une échelle visuelle analogique [48, 54].	76
Tableau 10 : Score BASMI obtenu par addition des 5 mesures.	78
Tableau 11 : Les recommandations de la société française de rhumatologie pour l'emploi des anti-TNF α dans le traitement de la SA [59, 60].	85
Tableau 12 : Les contre-indications absolues et relatives au traitement par anti-TNF α [60]	86
Tableau 13 : Evaluation de la réponse thérapeutique au cours de 6 années de traitement par infliximab [64].	92
Tableau 14 : Tableau récapitulatif des témoignages de quatre patients sur leur maladie...	101

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RESUME : La spondylarthrite ankylosante est un rhumatisme inflammatoire chronique appartenant au groupe des spondylarthropathies. C'est une maladie touchant le sujet jeune et préférentiellement le sexe masculin. Elle est très invalidante, évolue par poussées, et se manifeste par une inflammation du rachis et des enthèses, suivie par une croissance osseuse excessive. Sa physiopathologie, encore méconnue, ferait intervenir des facteurs génétiques, comme le HLA-B27 dont le rôle n'a pas été élucidé, et des facteurs environnementaux. Initialement basé sur la détection radiographique d'une sacro-iliite, le diagnostic était posé trop tardivement par rapport à l'apparition des premiers symptômes. L'arrivée de nouveaux critères permettra une prise en charge plus précoce. Les AINS sont employés en première intention pour traiter la douleur, mais en cas d'intolérance ou de contre-indication, un traitement de fond sera ensuite utilisé. Les anti-TNF- α ne seront instaurés, que lorsque les traitements conventionnels s'avèreront inefficaces. Cependant, ils ne semblent pas limiter la progression structurale de la maladie. De nouvelles biothérapies, luttant contre ce phénomène, devront voir le jour très prochainement.

MOTS-CLES : Spondylarthrite ankylosante, HLA-B27, Anti-TNF- α , sacro-iliite

TITLE: Ankylosing spondylitis and the role of immunotherapy in the treatment

ABSTRACT: Ankylosing spondylitis is a chronic inflammatory rheumatism which belongs to the spondylarthritis group. This disease affects young people, and preferentially men. It is very incapacitating. It evolves by attacks, and is characterized by an inflammation of the spine and the entheses, followed by excessive bone growth. Its pathogenesis, still unclear, may involve genetic factors, like HLA-B27 whose role remains unknown, and environmental factors. Initially based on the radiographic detection of sacroiliitis, it was diagnosed too late after the apparition of the first symptoms. The emergence of new diagnostic criteria will permit an earlier support of the patients. NSAIDs are used first to relieve pain, but in case of intolerance or contraindication, DMARDs may be used. Anti-TNF- α therapies will only be used if conventional treatments are ineffective. However, they do not seem to stop the structural progression of the disease. New biotherapies, acting against this phenomenon, may appear very soon.

KEYWORDS: Ankylosing spondylitis, HLA-B27, Anti-TNF- α , sacroiliitis

Discipline : PHARMACIE

Faculté de Pharmacie

2, rue du Docteur Marcland 87025 LIMOGES Cedex