

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Efficacité de la biothérapie chez les patients atteints de spondylarthrite en fonction de l'âge de début de la maladie

Registre national RBSMR (A propos de 194 cas)

MÉMOIRE PRÉSENTÉ PAR :

DOCTEUR JEBBOURI YOUSSEF

Né le 20 AOUT 1987 à MIDELT

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : RHUMATOLOGIE

Sous la direction de :

Professeur : HARZY Taoufik
Rapporteur : Pr. HASSIKOU Hasna

Médecin Colonel H. HASSIKOU
Professeur de Rhumatologie
Chef de Service de Rhumatologie
Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknès
INPE : 101123479

PR. HARZY TAOUFIK
Chef de Service
de Rhumatologie
CHU De FES
INPE : 101 071 603

SESSION JUIN-2023



DEDICACES

*A ceux qui me sont les plus chers
A ceux qui ont toujours cru en moi
A ceux qui m'ont toujours encouragé
Je dédie ce mémoire ...*



À l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père ABDELLEAH, que Dieu le protège et le guéri.

À la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère LALLA FATIMA.

À mon épouse Siham, qui n'a cessé de m'encourager et de me soutenir tout au long de ma formation, que Dieu la préserve pour moi et pour nos enfants.

À mes frères et à ma sœur Soumia, Puisse dieu, nous garder, à jamais, unis et entourés de tendresse, joie et Prospérité.

À ma belle-mère Hafida et mes beaux-frères.

À la mémoire de mon beau père, Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde.

À mes oncles et mes tantes. Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

À tous les cousins, les voisins, les collègues et les amis que j'ai connu jusqu'à maintenant.

Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

REMERCIEMENTS

*A notre cher maître Monsieur le professeur
Taoufik Harzy*

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère et profonde gratitude.

*A notre chère maître Madame la
Professeure HASNA HASSIKOU*

*Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction,
et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide
qui nous a reçu en toute circonstance avec
sympathie, sourire et bienveillance.*

*Vos compétences professionnelles incontestables
ainsi que vos qualités humaines vous valent
l'admiration et le respect de tous.*

*Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture
dans l'exercice de la profession.*

*Veillez, chère Maître, croire l'expression de ma haute considération, de
ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.*

A notre chère Professeur Nessrine AKASBI

Nous avons eu le privilège d'être un de vos élèves.

*Nous avons toujours admiré la simplicité et la facilité de votre abord et
largement*

Bénéficié de l'étendue de votre savoir et de vos hauts talents pédagogiques.

Vos

*Hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sérieux ont
toujours*

*Suscité notre profond respect. Veuillez trouver dans ce travail, les marques de
notre profonde gratitude et l'expression d'une reconnaissance infinie.*

A notre chère Professeur Imane EL MEZOUAR

*On n'oubliera jamais vos conseils, vos soucis de transmettre les
Connaissances, votre bienveillance et simplicité.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre haute considération,
De notre sincère reconnaissance et profond respect.*

*A l'aimable Mme Mouna et Mr Attar
Majors du service service de rhumatologie du
CHU de Fès et de l'hôpital militaire Moulay
Ismail Meknes*

*Je vous remercie tout particulièrement pour votre aide, votre
gentillesse et votre bonté exceptionnelle.*

*A toute l'équipe paramédicale du service de rhumatologie du
CHU de Fès et de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknes*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus
sincères et ma profonde gratitude.*

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.*

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	Error! Bookmark not defined.
LISTE DES ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION	17
PATIENTS ET METHODES	20
I. Le type d'étude	21
II. Le déroulement de l'étude	21
III. Critères d'inclusion	21
IV. Critères d'exclusion	22
V. Méthodologie	22
A. Recueil des données	22
B. Analyse statistique	25
RESULTATS	26
I. Étude descriptive de la population étudiée	27
1. Caractères sociodémographiques de la population	27
1.1. L'âge	27
1.2. Le sexe	28
1.3. État matrimonial	30
1.4. Le niveau éducationnel.....	30
1.5. Type de couverture sociale.....	32
2. Les antécédents	32
3. Les caractéristiques cliniques de la spondylarthrite	33
3.1. Atteinte articulaire	33
3.2. manifestations extra-articulaires.....	37
4. Le bilan biologique	38
5. Données radiologiques	40
5.1. Radiographie standard	40
5.1.1. Atteinte de la sacro-iliaque	40
5.1.2. Atteinte périphérique	42
5.2. Échographie-Radiographie	44
5.3. Imagerie par résonance magnétique	44
5.4. Ostéodensitométrie	46

6. Critères d'évaluation de la SPA	46
6.1. L'activité de la maladie (BASDAI/ASDAS)	46
6.2. Le retentissement fonctionnel (BASFI)	47
6.3. Les facteurs de sévérité	47
7. Prise en charge thérapeutique	48
7.1. Traitement pharmacologique	48
7.1.1. Traitement symptomatique de première intention	48
7.1.2. Traitement de fond	50
7.1.1.1. Traitement conventionnel	50
7.1.1.2. Biothérapies	51
7.1.3. Effets indésirables des biologiques	53
7.1.4. Efficacité des biothérapies	53
7.2. Traitement non pharmacologique	54
7.2.1. Rééducation fonctionnelle	54
7.2.2. Traitement chirurgical	54
II. Etude analytique : « Comparaison des 2 groupes atteints de SA sous biothérapie : groupe A avec un âge de début de la maladie > 16 ans et groupe B avec un âge de début ≤16 ans »	54
A. Paramètres socio-démographiques	55
B. Paramètres spécifiques de la SpA	55
DISCUSSION	61
I. DEFINITION	62
II. PHYSIOPATHOLOGIE	64
III. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUE	73
1. Âge	73
1.1. L'âge du diagnostic	73
1.2. L'âge de début	73
2. Le sexe	74
3. Le statut marital	77
4. Les antécédents	78
IV. Diagnostic positif	79
A. Données cliniques	79

B. Atteinte extra-articulaire.....	86
C. Données biologiques :	91
D. Données radiologiques	94
V. Prise en charge thérapeutique de la SpA	102
1. Moyens pharmacologiques.....	105
2. Moyens chirurgicaux.....	131
3. Moyens non pharmacologiques	132
CONCLUSION	134
RESUME	136
BIBLIOGRAPHIE	139

LISTE DES ABREVIATIONS

SA	: Spondylarthrites
HLA-B27	: Human leucocyte antigen B27
ASAS	: Assessment of Spondyloarthritis International Society
HTA	: Hypertension artérielle
HBP	: Hypertrophie bénigne de prostate
SpA	: Spondylarthrite ankylosante
AR	: Arthrites réactionnelles
RP	: Rhumatisme psoriasique
MICI/RCO	: maladie inflammatoire chronique des intestins/rectocolite hémorragique
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASDAS	: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASFI	: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
CRP	: Protein C Reactive
VS	: Vitesse de sédimentation
HDL	: High Density Lipoprotein
LDL	: Low Density Lipoprotein
IL	: Interleukin

INTRODUCTION

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

La maladie est souvent à début juvénile, et son évolution est marquée par l'ankylose résultant d'une ossification des enthèses et aboutissant à une raideur rachidienne ainsi qu'un retentissement fonctionnel majeur.

Les SpA ne comportent pas uniquement des manifestations rhumatismales, elles peuvent également présenter des complications extra-articulaires dont certaines peuvent engager le pronostic fonctionnel et même vital.

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

Les biothérapies sont une classe de médicaments qui ont révolutionné le traitement de la spondylarthrite. Elles sont utilisées pour traiter les formes les plus graves de la maladie qui ne répondent pas aux traitements conventionnels tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticostéroïdes. Les biothérapies

agissent en ciblant des protéines spécifiques du système immunitaire qui sont responsables de l'inflammation et de la destruction des articulations.

Au fil des années, de nombreuses études ont été menées pour évaluer l'efficacité des biothérapies dans le traitement de la spondylarthrite. Les résultats ont été très encourageants, avec une amélioration significative des symptômes chez la plupart des patients traités. Cependant, comme pour tout traitement médical, il existe des risques et des effets secondaires associés aux biothérapies.

A la lumière de ce travail, on propose une étude observationnelle multicentrique basée sur les données du registre RBSMR, portant sur 194 patients atteints de spondylarthrite répertoriés en deux groupes : l'un avec âge de début de la maladie ≤ 16 ans, et l'autre > 16 ans qui sont vus ou hospitalisés au sein des 10 différents services de rhumatologie des centres hospitalo-universitaires du Maroc sur une période étalée entre mai 2017 et janvier 2019. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de la biothérapie dans la spondylarthrite en fonction de l'âge de début de la maladie.

PATIENTS ET METHODES

I. Le type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale, observationnelle et multicentrique basée sur les données du registre marocain des thérapies biologiques dans les maladies rhumatismales (RBSMR). Les 194 patients, inclus de mai 2017 à janvier 2019, étaient tous des patients adultes (âge > 18 ans), présentant une SPA, selon les critères de classification ASAS pour SPA 2009. L'efficacité thérapeutique a été évaluée par ASDAS-CRP, à 1 an, 2 ans puis 3 ans entre deux groupes : SPA à début de la maladie ≤ 16 ans et SPA à début de la maladie > 16 ans. Une réponse thérapeutique a été définie par un ASDAS-CRP inférieur à 1,3

II. Le déroulement de l'étude

Au départ, les données de 194 patients enregistrées dans le RBSMR ont été collectées. Nous avons commencé par rassembler toutes les données sociodémographiques, cliniques et paracliniques des patients atteints de spondylarthrite, avant de les répartir en deux groupes distincts en fonction de l'âge de début de la maladie : l'un avec un âge inférieur ou égal à 16 ans, et l'autre avec un âge supérieur à 16 ans.

III. Critères d'inclusion

Nous avons retenu les patients dont l'âge actuel est ≥ 18 ans, répondant aux critères diagnostiques ASAS ou critères New-York modifiés de la SpA, vus ou hospitalisés et traités aux différents services de Rhumatologie des centres hospitalo-universitaires du Maroc : Agadir, Casablanca, Fès, Marrakech, Meknès, Rabat, Salé et Oujda.

IV. Critères d'exclusion

On a exclu tous les patients ne répondant pas aux critères choisis.

V. Méthodologie

A. Recueil des données

Le recueil des données a compris :

i. Les caractères sociodémographiques (SD)

Le sexe, l'âge de début, le tabagisme, l'activité physique (sédentaire ou pas), le niveau éducationnel (scolarisés et non scolarisés) la profession et l'état matrimonial (célibataire ou marié).

ii. Antécédents

- ▲ Les antécédents personnels (tabagisme, hypertension artérielle, diabète, ostéoporose, tuberculose, psoriasis, hépatite, dépression, cancer...).
- ▲ Les antécédents familiaux (spondylarthropathies, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Behçet).
- ▲ Les antécédents gynécologiques (ménopause).

On a collecté également l'historique thérapeutique des patients (la prise actuelle d'antalgiques, d'AINS, de corticostéroïdes ainsi que la dose cumulée de corticothérapie depuis le début de la maladie ; le nom de la biothérapie utilisée , la date de début, la date de fin et le motif d'abandon).

iii. Caractéristiques de la SPA

a. Caractéristiques cliniques

Les manifestations cliniques des patients recueillis sont réparties entre syndrome pelvi-rachidien, syndrome articulaire périphérique, atteinte enthésopathique périphérique et syndrome extra-articulaire.

b. Activité de la maladie

Le score de BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) pour l'activité comprend : La fatigue, la rachialgie, les douleurs articulaires, les enthésites et la raideur matinale.

La SPA est considérée comme active si le BASDAI était ≥ 4 (sur une échelle de 0 à 10).

L'ASDAS est un score composite secondairement développé pour remédier aux insuffisances du BASDAI.

L'ASAS a validé officiellement les seuils d'activité de la maladie: un ASDAS inférieure à 1,3 définit une faible activité de la maladie, entre 1,3 et 2,1, l'activité est modérée, entre 2,1 et 3,5 l'activité est élevée.

c. Retentissement fonctionnel

Le retentissement fonctionnel de la SPA a été évalué selon le score de BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Un retentissement fonctionnel est considérable si BASFI ≥ 4 .

d. Sévérité de la maladie

Une spondylarthrite est considérée sévère ou grave lorsqu'elle répond à l'un des critères suivants :

- ▲ Age jeune de début < 16 ans ;
- ▲ Une arthrite destructrice, plus particulièrement une coxite radiologique ;
- ▲ Une pathologie sévère extra-articulaire associée (MICI) ou l'uvéite à répétition.
- ▲ Le syndrome inflammatoire biologique

i. Bilans biologiques

- ▲ Les marqueurs inflammatoires, à savoir la CRP et la VS.
- ▲ La glycémie à jeun.
- ▲ Ionogramme sanguin comportant le calcium et le phosphore.
- ▲ L'hémoglobininémie.
- ▲ Un bilan lipidique avec mesure de cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL cholestérol et triglycérides.
- ▲ Un typage antigène HLA-B27.
- ▲ Bilan hépatique avec mesure d'Aspartate aminotransférases (ASAT), d'Alanine aminotransférases (ALAT) et de bilirubine totale.
- ▲ Bilan phospho-calcique.

e. Données radiologiques

Radiographie du bassin face, radiographie de la charnière dorsolombaire face et profil, du rachis cervical, radiographie thoracique et radiographie des articulations symptomatiques.

Les résultats de l'échographie des enthèses ont été recueillis.

Les résultats de la TDM et de l'IRM des sacro-iliaques et lombaire étaient notés.

f. Traitement

Les différents traitements des patients ont été recueillis :

- ▲ Le traitement symptomatique : AINS.
- ▲ Les traitements de fond : La sulfasalazine, le méthotrexate et les biomédicaments (anti-TNF alpha).

B. Analyse statistique

Les données ont été saisies et codés sur un fichier Microsoft Excel puis analysées à l'aide du logiciel SPSS version 20 en utilisant les tests de comparaison de moyenne et de pourcentage (test T de student et test de khi-2) et cela en suivant deux étapes :

- ♣ La première étape : C'est une étude descriptive de la population étudiée et des différentes données.
- ♣ La deuxième étape : C'est une étude analytique à l'aide d'une analyse bivariée entre les deux groupes ; le groupe ayant un âge de début de la maladie ≤ 16 ans et le deuxième groupe avec un âge de début > 16 ans, ensuite une analyse multivariée permettant de comparer l'efficacité des biologiques entre les deux groupes.
- ♣ Le seuil de significativité a été de $p < 0,05$.

RESULTATS

I. Étude descriptive de la population étudiée

Cent quatre-vingt-quatorze patients atteints de spondylarthrite ont été colligés des différents centres de rhumatologie dans le cadre du RBSMR, et répartis en deux groupes : un groupe A de 38 patients (19,6%) avec un âge de début de la maladie ≤ 16 ans et un groupe B de 156 patients (80,4%) dont l'âge de début > 16 ans.

La répartition selon l'âge de début de la maladie est représentée sur la figure

1.

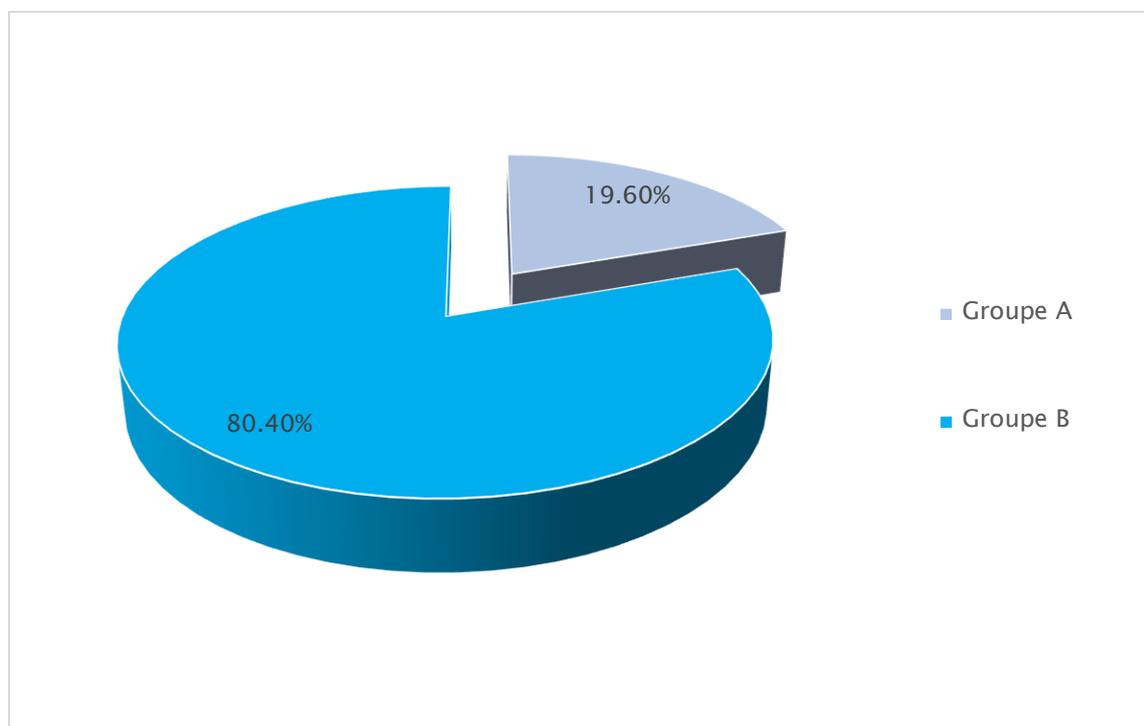


Figure 1 : Répartition de groupes d'études (n=194)

1. Caractères sociodémographiques de la population

1.1. L'âge

Un total de 194 patients atteints de SPA sous biothérapies a été recruté.

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 40,22 +/- 13,64 avec des âges extrêmes de 18 et 69 ans.

- ▲ 76 patients (39,17%) sont dans la tranche entre 18 et 34 ans.
- ▲ 64 patients (32,98%) entre 35 et 49 ans.
- ▲ 54 patients (27,83%) ont plus de 50 ans.

La répartition selon la tranche d'âge est représentée sur la figure 1.

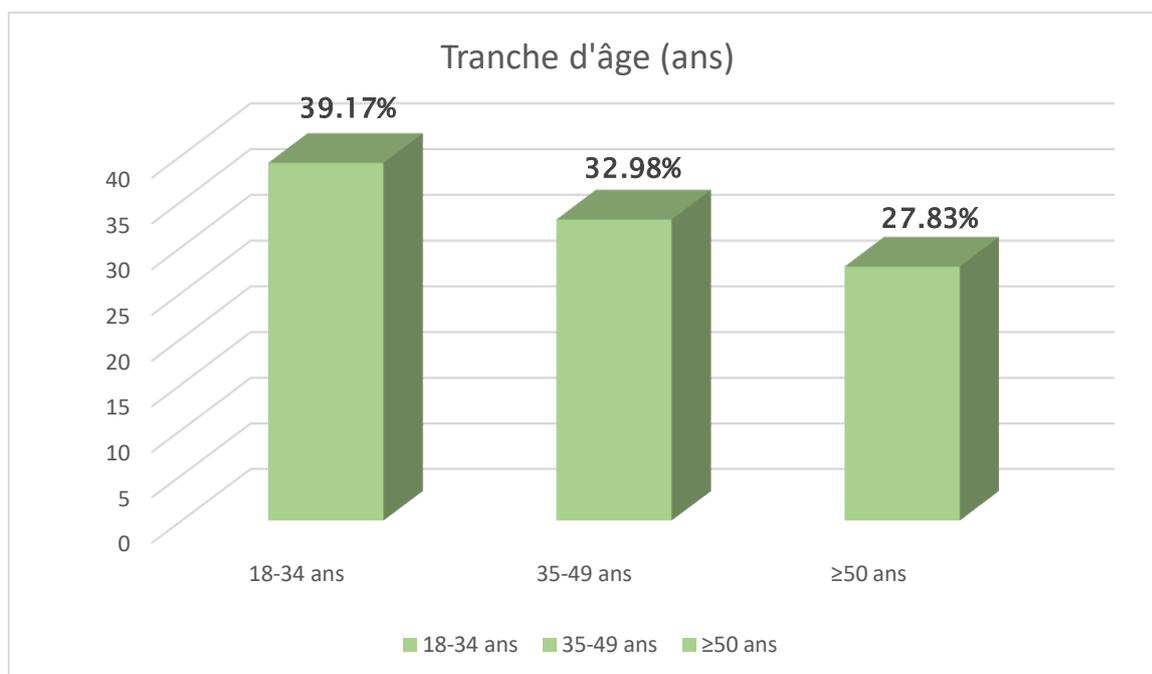


Figure 2 : Répartition de la spondylarthrite selon l'âge (n=194)

Nous nous sommes intéressés à la comparaison de l'âge moyen en fonction de l'âge de début de la maladie (tableau I).

Tableau I : Répartition de l'âge moyen en fonction de l'âge de début de la maladie

Groupes d'étude	Age moyen
Groupe A (âge de début ≤ 16 ans)	25,39 ans
Groupe B (âge de début > 16 ans)	43,84 ans

1.2. Le sexe

Dans notre étude on note une prédominance masculine avec 123 hommes (63,4%) et 71 femmes (36,6%). Le sexe ratio (H/F) est de 1,73.

La répartition selon le sexe est schématisée sur la figure 3.

Efficacité de la biothérapie chez les patients atteints de spondylarthrite en fonction de l'âge de début de la maladie

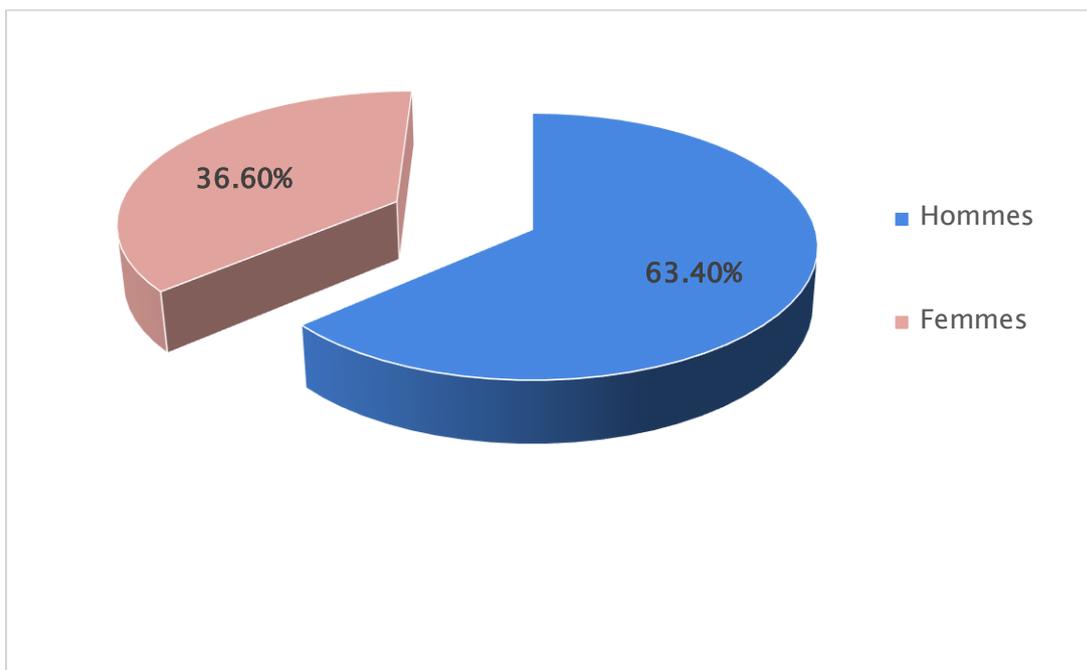


Figure 3 : Répartition de la spondylarthrite selon le sexe (n=194)

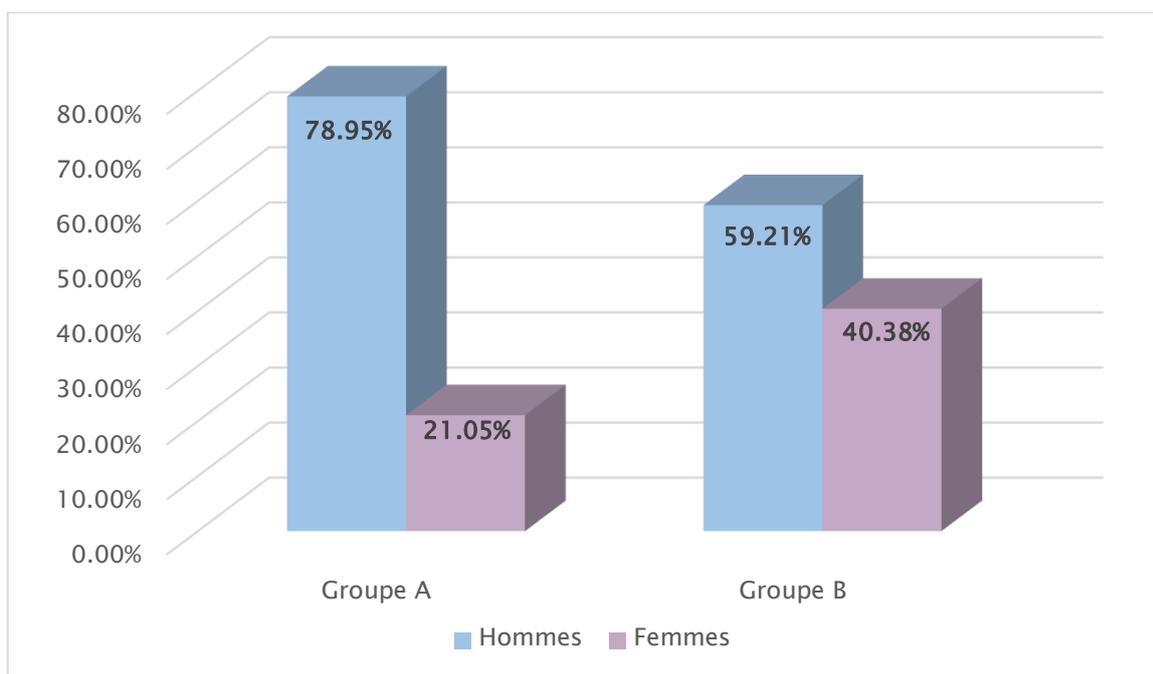


Figure 4 : Répartition de la spondylarthrite selon le sexe et en fonction de l'âge de début de la maladie

1.3. État matrimonial

En ce qui concerne l'état matrimonial de nos patients :

- ▲ 81 patients (41,75%) sont célibataires.
- ▲ 106 patients (54,64%) sont mariés.
- ▲ 6 patients (3,09%) sont divorcés.
- ▲ 1 patient (0,5%) est veuf.

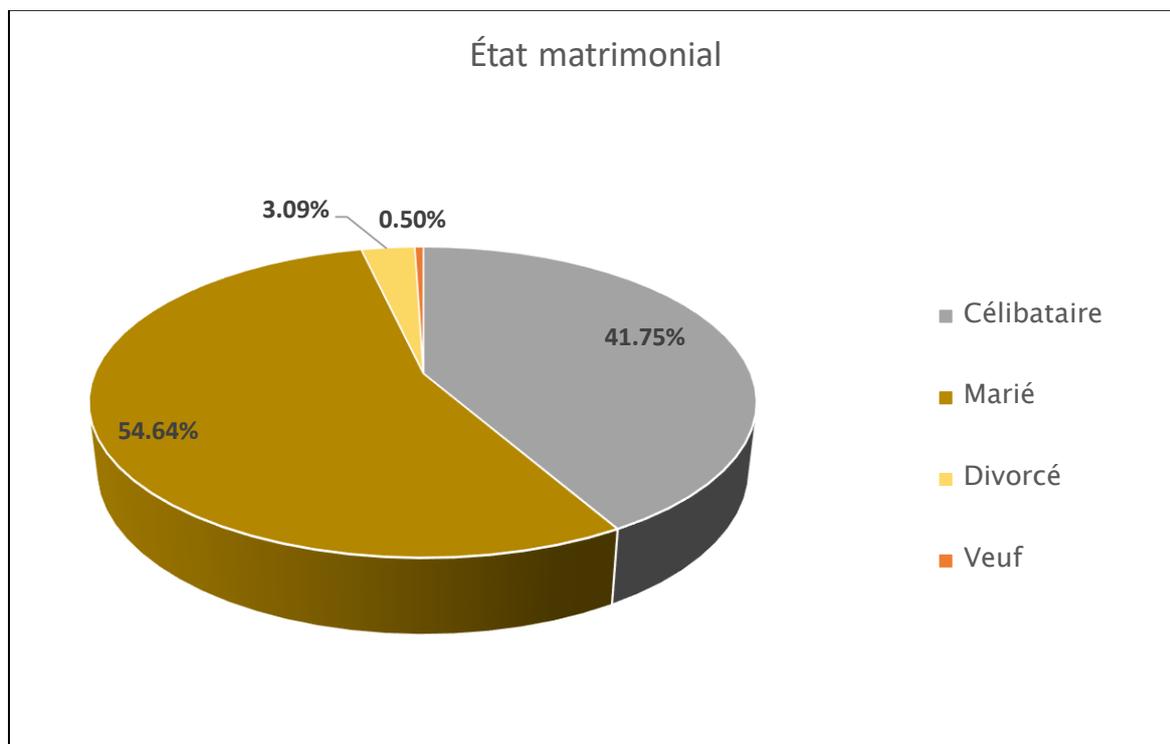


Figure 5 : Répartition de SA selon l'état matrimonial (n=194)

1.4. Le niveau éducationnel

Concernant le niveau éducationnel de nos patients :

- ▲ 24 patients (13,08%) sont analphabètes.
- ▲ 60 patients (32,6%) ont un niveau d'étude primaire.
- ▲ 61 patients (33,15%) ont un niveau d'étude secondaire.
- ▲ 39 patients (21,19%) ont un niveau d'enseignement supérieur.

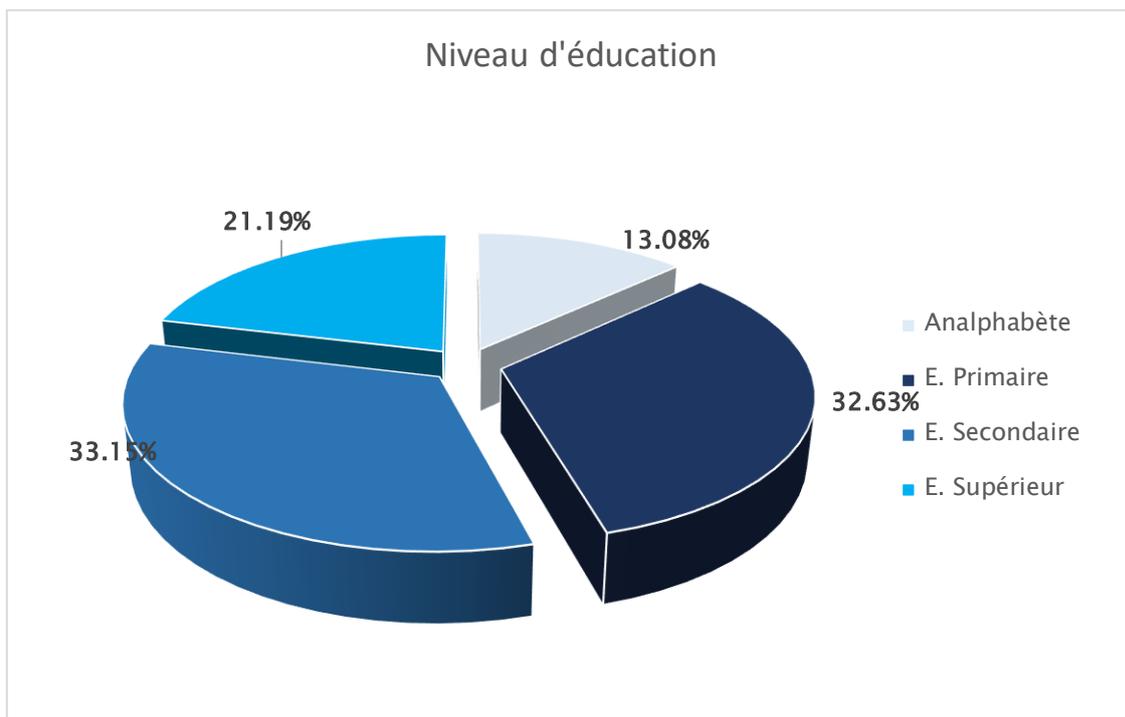


Figure 6 : Répartition de SPA selon le niveau d'éducation

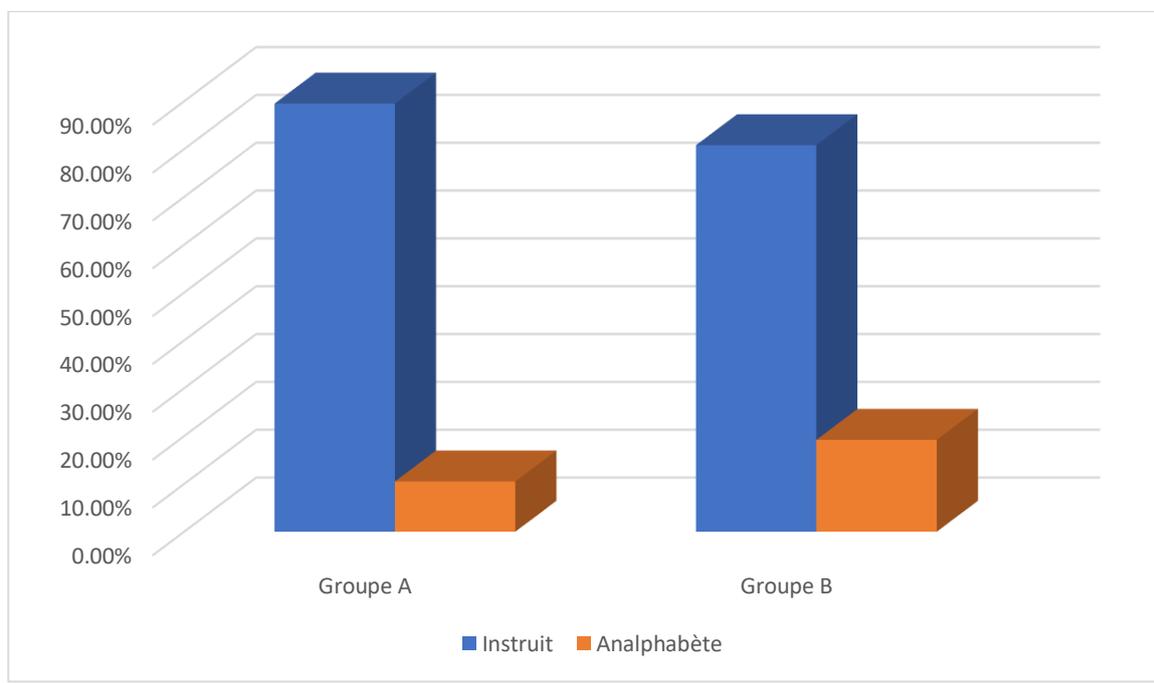


Figure 7 : Répartition de SPA selon le niveau d'éducation et en fonction de l'âge de début de la maladie (n=194)

1.5. Type de couverture sociale

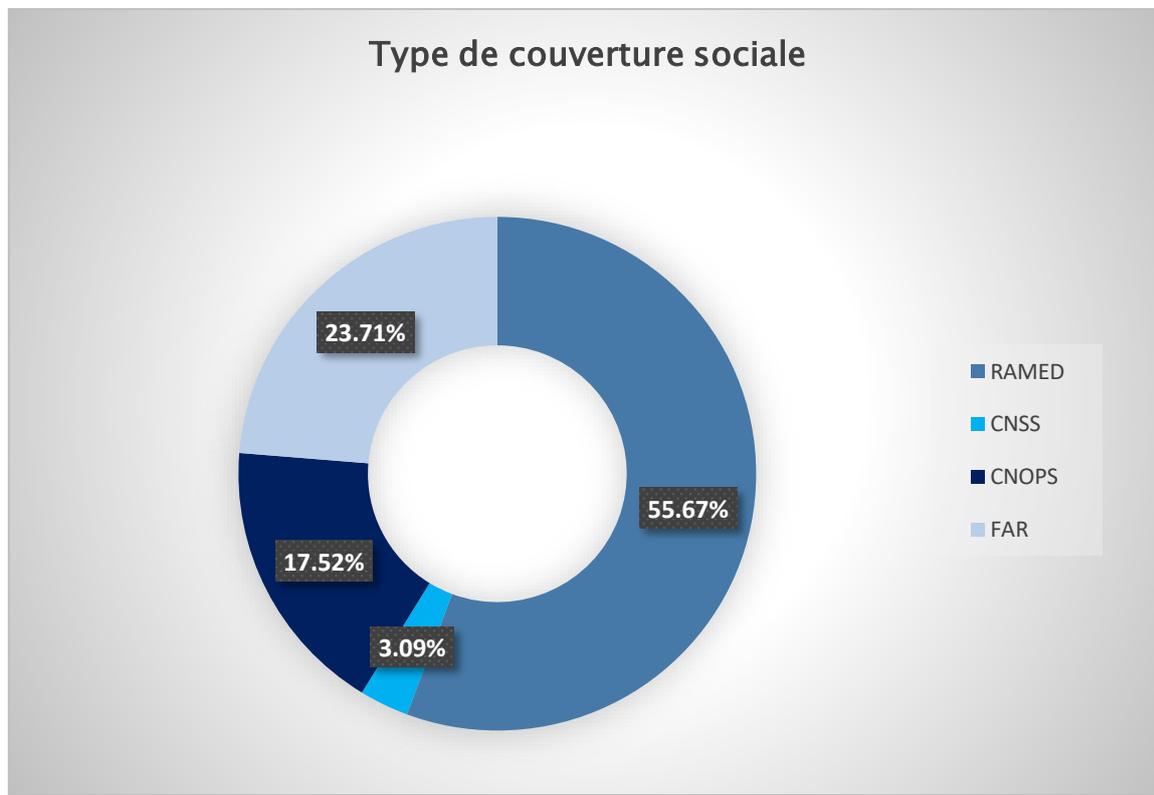


Figure 8 : Répartition des cas selon le type de la couverture sociale (n=194)

2. Les antécédents

Sur un total de cent quatre-vingt-quatorze patients, 99 patients (51,03%) n'ont aucun ATCD pathologique.

Les antécédents médicaux chez les 95 patients restants sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau II : Répartition selon les antécédents médicaux (n=95)

Antécédents	Nombre (n)	Pourcentage %
Tabagisme	22	11,34
Diabète	10	5,15
HTA	11	5,67
Ostéoporose	23	11,7
Tuberculose	13	6,70
Dépression	5	2,58
Cardiopathie ischémique	2	1,03
AVCI	2	1,03
Hépatite B/C	2	1,03
Ulcère	5	2,58
Total	95	48,45

Des rhumatismes dans la famille ont été notés chez 30,62% de nos patients.

L'histoire médicamenteuse des patients est représentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau III : Répartition des ATCDs médicaux (n=40)

Antécédents médicaux	Nombre
ADO/Insuline	10
Anti-dépresseur	4
Anti-HTA	8
Antiagrégant plaquettaire	2
Statine	2
Anti-ostéoporotique	14

3. Les caractéristiques cliniques de la spondylarthrite

3.1. Atteinte articulaire

3.1.1. Syndrome pelvi-rachidien (axial)

Cent quatre-vingt-six patients (95,87%) ont présenté une atteinte axiale.

L'indice de Schöber, traduisant la raideur lombaire est limité chez 54,6% des cas soit 106 patients ont un indice de Schöber inférieure à 10+3 cm.

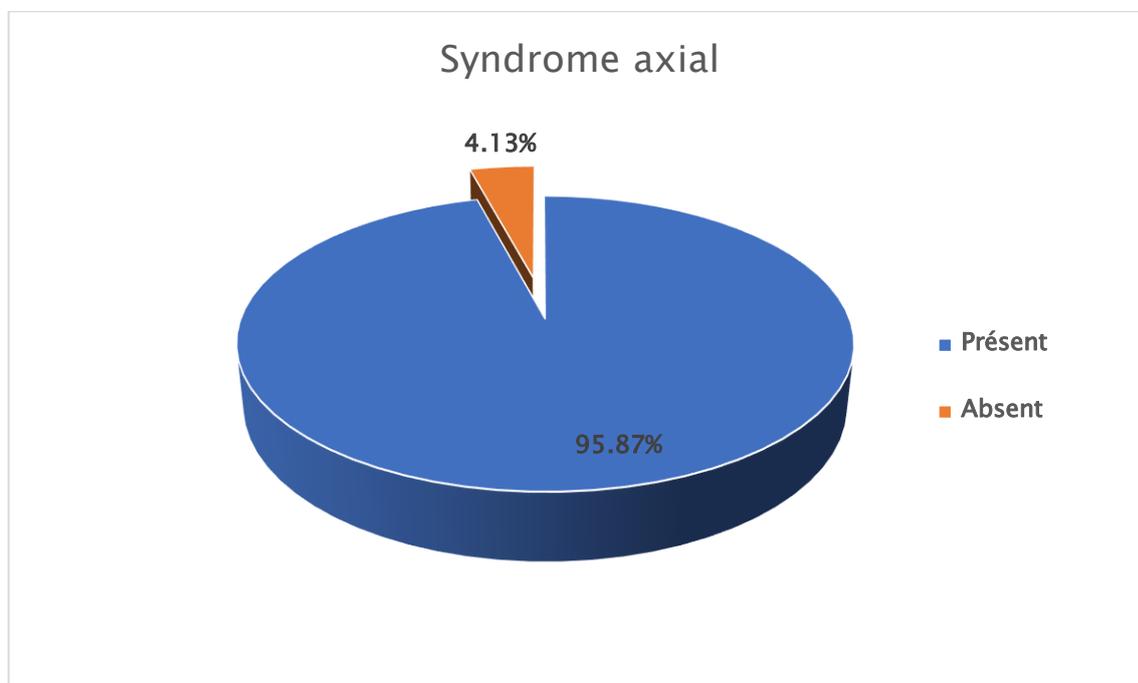


Figure 9 : Répartition selon la présence du syndrome axial (n=194)

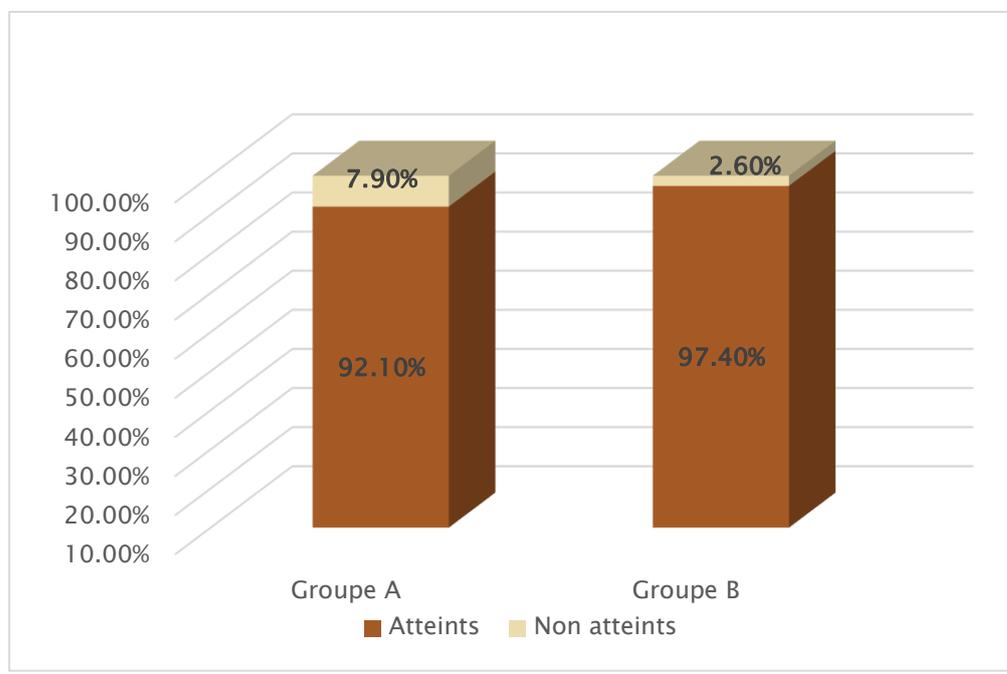


Figure 10 : Répartition de l'atteinte axiale de la SPA selon les groupes d'études (n=194)

3.1.2. Syndrome articulaire périphérique

L'atteinte périphérique était présente chez 68,56% des cas (n=133).

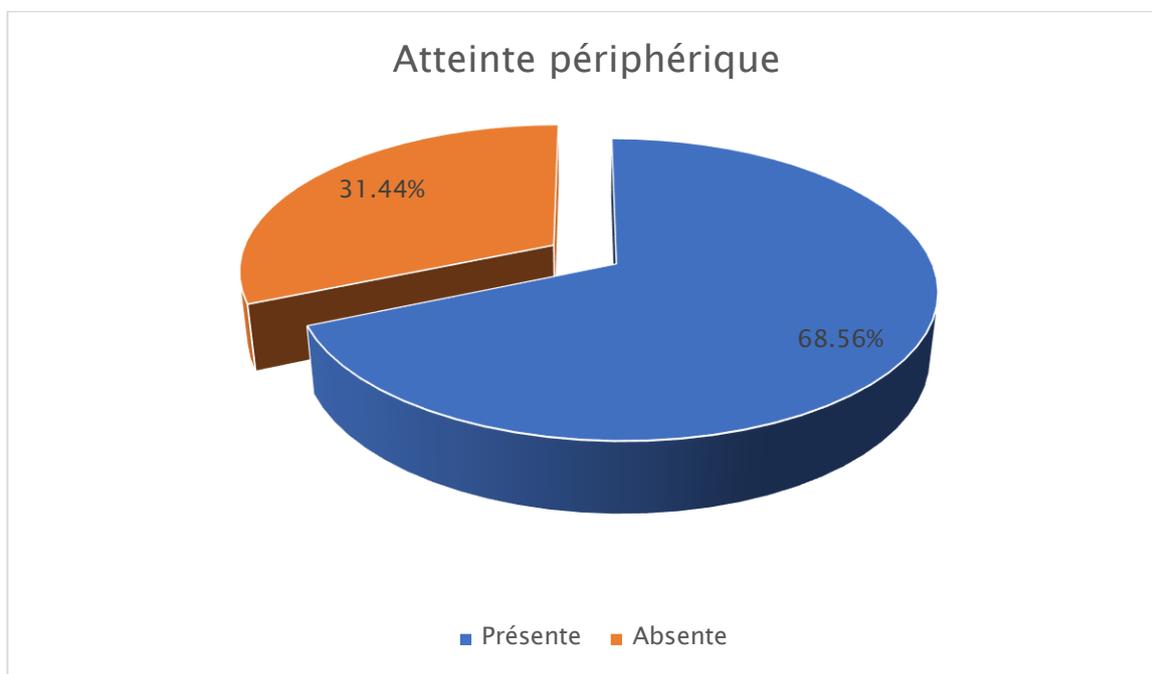


Figure 11 : Répartition selon l'atteinte périphérique (n=194)

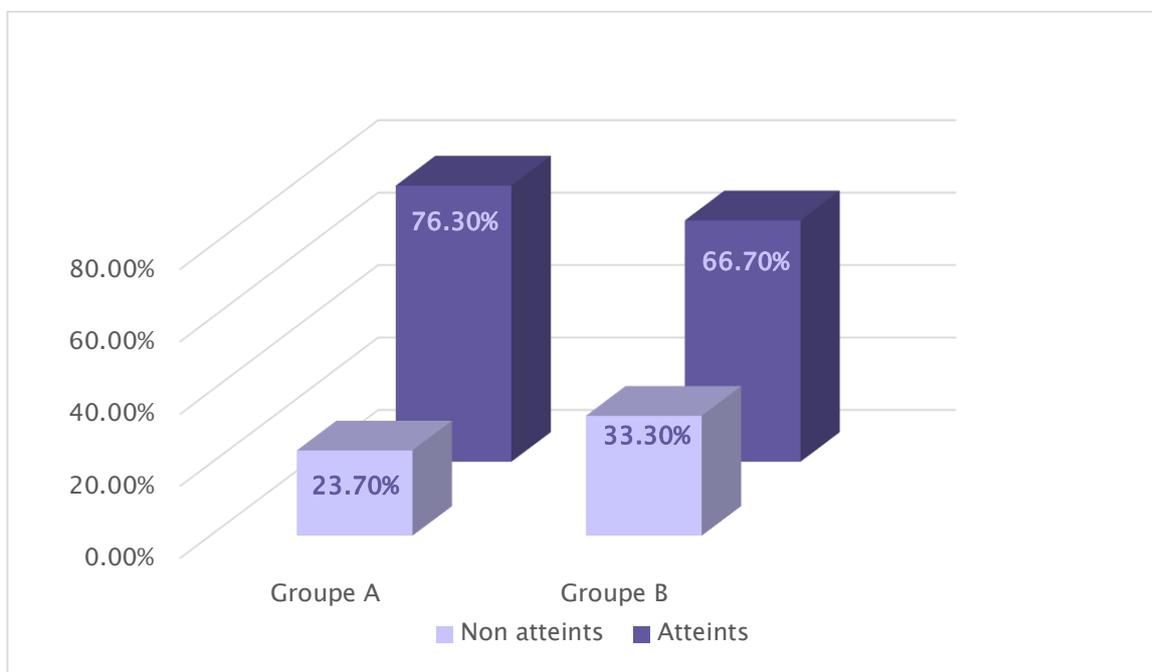


Figure 12 : Répartition de l'atteinte périphérique selon l'âge de début de la maladie (n=194)

3.1.3. Atteinte enthésique

Cent-seize patients (59,8%) souffraient d'enthésopathie.

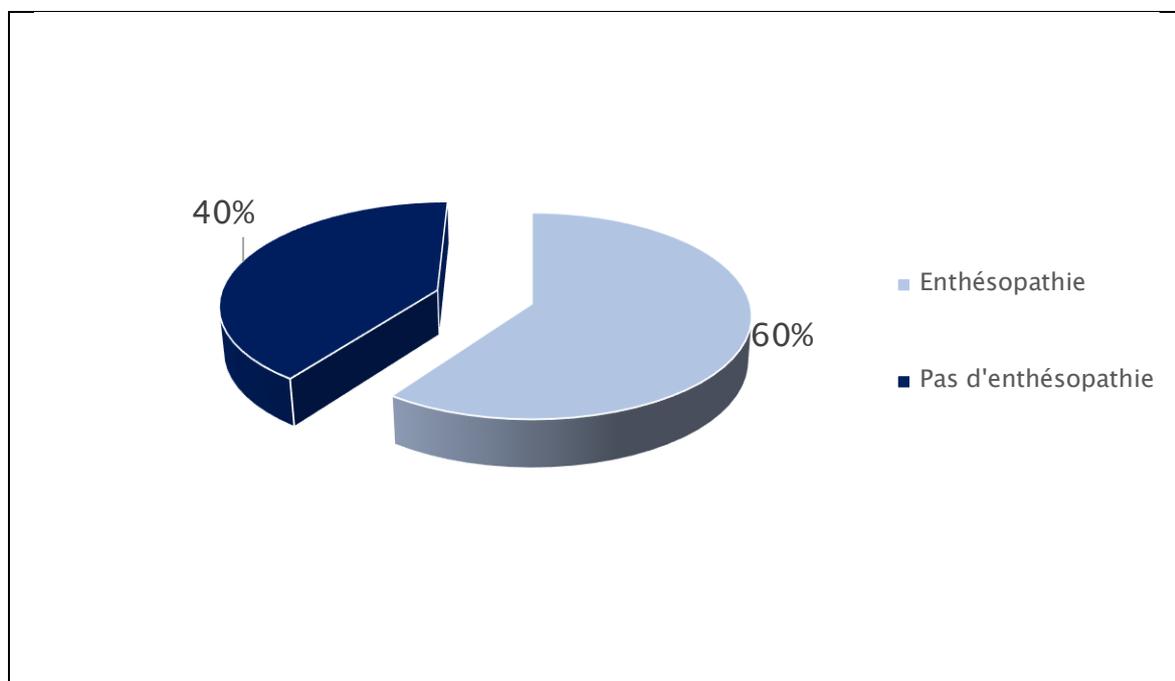


Figure 13 : Répartition des enthésiopathies périphériques (n=194)

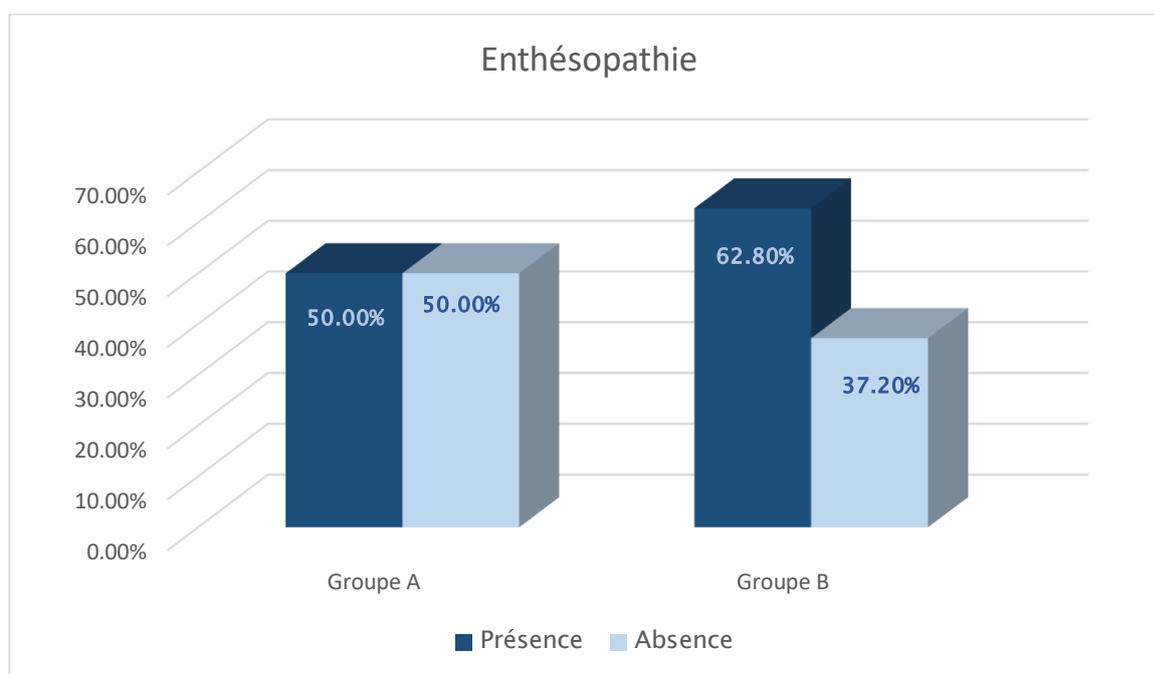


Figure 14 : Répartition des enthésopathies périphériques selon l'âge de début de la maladie (n=194)

3.2. Les manifestations extra-articulaires

Dans notre population, 133 patients (68,56%) n'ont pas présenté d'atteinte extra articulaire, alors que 61 patients (31,44%) en avaient :

- ▲ 27 patients (13,92%) ont eu une atteinte oculaire (uvéite antérieure aigue).
- ▲ 13 patients (6,7%) ont eu une atteinte cutanée (un psoriasis cutané).
- ▲ 21 patients (10,82%) ont eu une manifestation digestive (MICI).

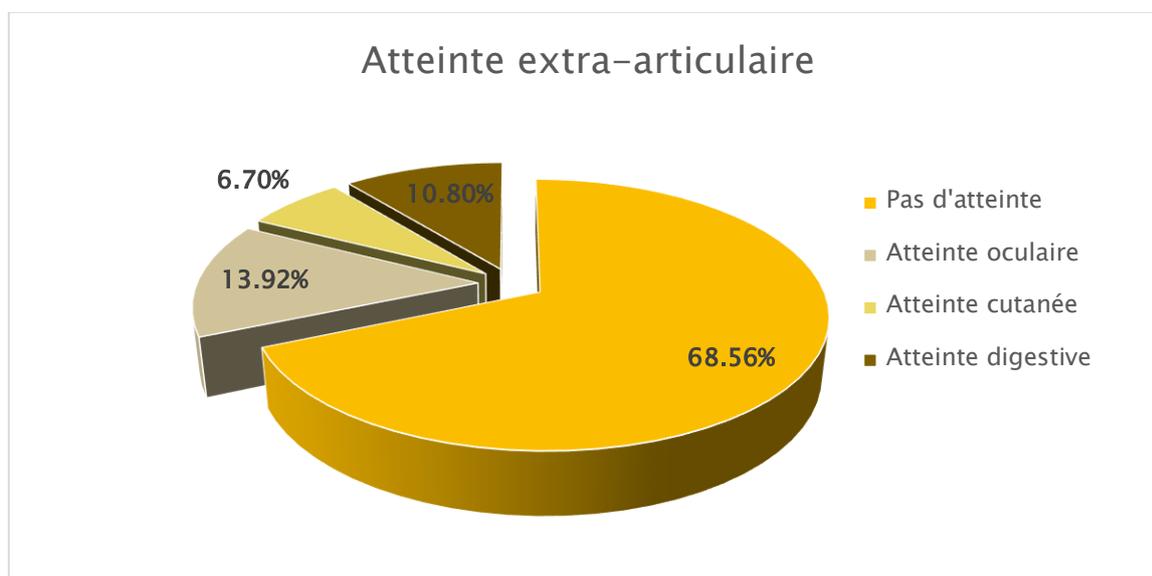


Figure 15 : Répartition des atteintes extra-articulaires (n=194)

Nous nous sommes intéressés à la comparaison de la répartition de l'atteinte extra-articulaire en fonction de l'âge de début de la maladie (tableau IV).

Tableau IV : Répartition de l'atteinte extra-articulaire en fonction de l'âge de début de la maladie

Atteinte extra-articulaire	Uvéite antérieure aigue	Psoriasis cutanée	MICI	Absence d'atteintes	Total
Groupe A	3(7,9%)	2(5,26%)	2(5,26%)	31(81,58%)	38(100%)
Groupe B	24(15,36%)	11(7,06%)	19(12,2%)	102(65,38%)	156(100%)
Total (n)	27	13	21	133	-

4. Le bilan biologique

4.1. Hémogramme

Le taux d'hémoglobine moyen est de 12,64 +/- 1,95 mg/dl avec des extrêmes allant de 4,63 à 17,20. Une anémie a été retrouvée chez 73 parmi 180 patients (37,62%),

- ▲ 107 patients n'avaient pas d'anémie.
- ▲ 50 patients avaient une anémie microcytaire hypochrome.
- ▲ 23 patients avaient une anémie normocytaire normochrome.

4.2. Vitesse de sédimentation et Protéine C Réactive

La vitesse de sédimentation moyenne a été de 38,85 +/- 27,55 mm par heure avec des extrêmes de 2 à 113.

113 patients (58,25%) de notre population ont un syndrome inflammatoire avec VS supérieure à 25 mm/h chez la majorité des patients.

La moyenne de la protéine C Réactive a été de 32,88 +/- 38,67 mg/l avec des extrêmes de 0 à 334. A noter que 69,94 % des patients soit (n=128) avaient une CRP >6 mg/l.

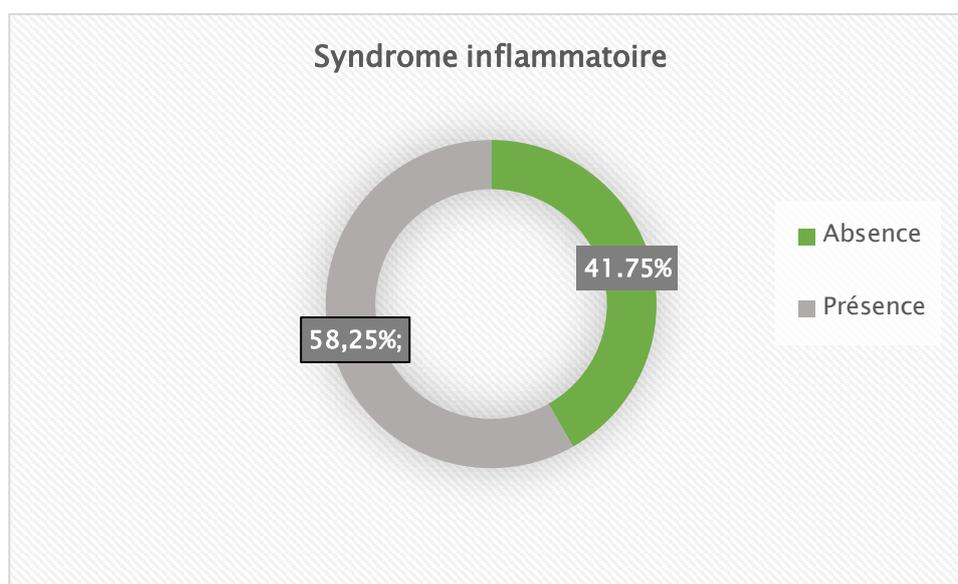


Figure 16 : Résultats du syndrome inflammatoire

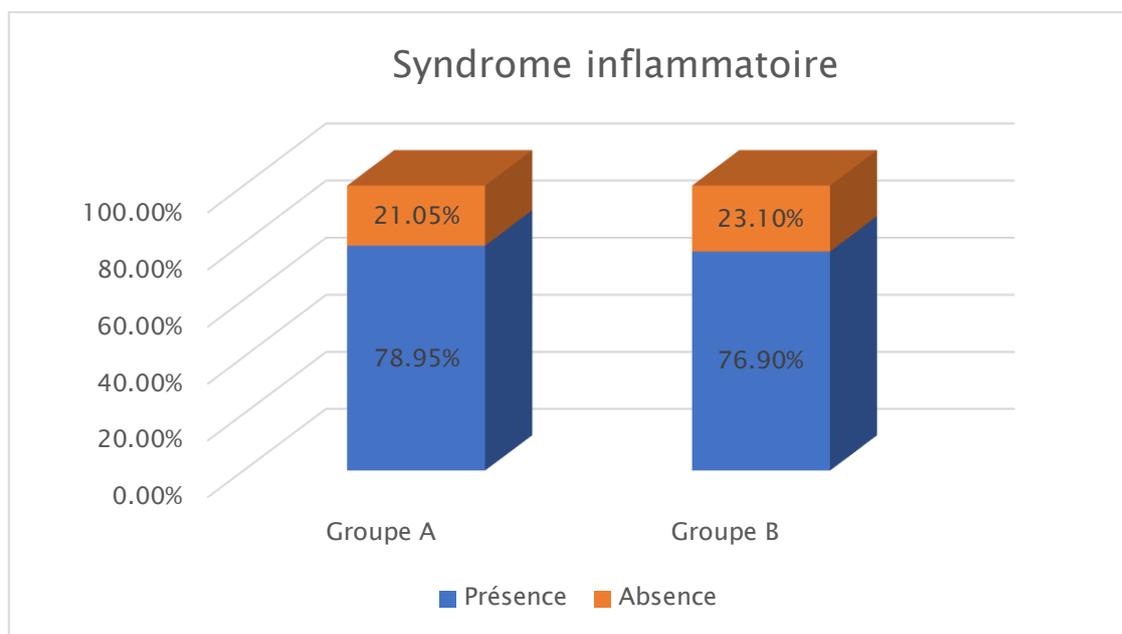


Figure 17 : Répartition du syndrome inflammatoire en fonction de l'âge de début de la maladie

4.3. Bilan phosphocalcique

Les moyennes et les écart types du bilan phosphocalcique sont résumés dans le tableau V.

Tableau V : Données du bilan phosphocalcique

Bilan	Nombre	Moyenne	Ecart type
Calcémie (mg/l)	111	3,32	8,66
Phosphorémie (mg/l)	97	1,6	3,97

4.4. HLA-B27

Dans notre population, la recherche d'antigènes HLAB-27 a été réalisée chez 53 patients (27,32%), et a été positive chez 35 patients.

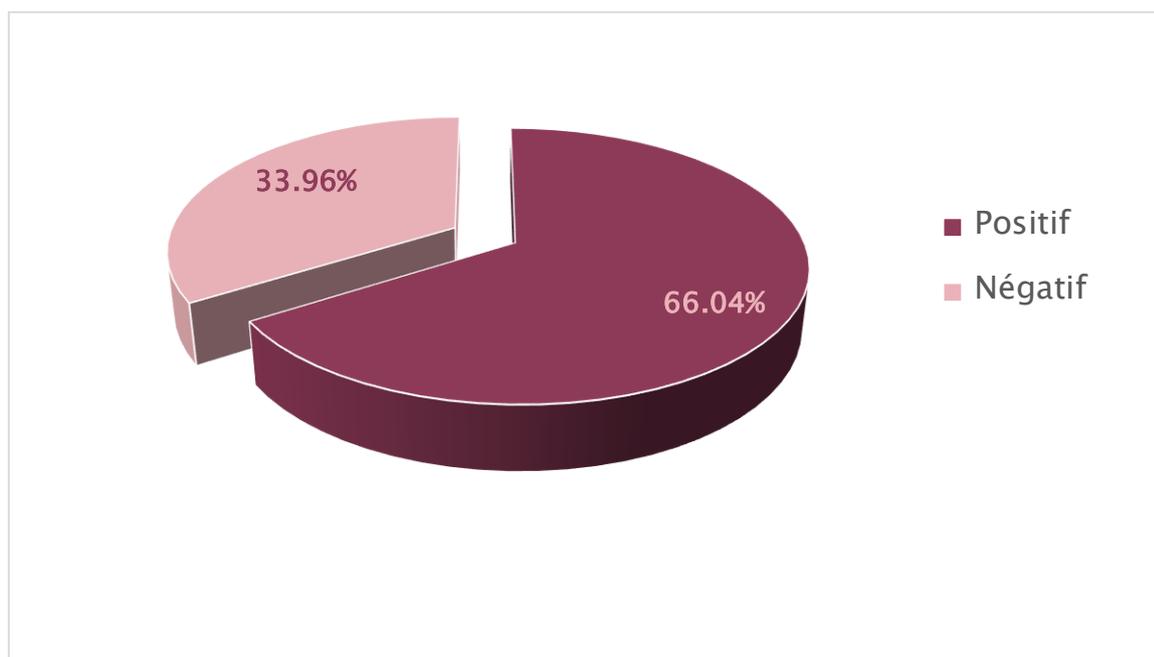


Figure 18 : Profil HLA B27 (n=53)

Nous nous sommes intéressés à la comparaison de la répartition de l'antigène HLAB-27 en fonction de l'âge de début de la maladie (tableau VI).

Tableau VI : Répartition de la recherche d'antigènes HLAB-27 en fonction de l'âge de début de la maladie

HLAB-27	Réalisé (n=53)		Non réalisé (n=141)
	Positif	Négatif	
Groupe A	8 (21,05%)	3 (7,89%)	27 (71,06%)
Groupe B	27 (17,3%)	15 (9,62%)	114 (73,08%)

5. Données radiologiques

5.1. Radiographie standard

5.1.1. Atteinte de la sacro-iliaque

Une sacro-iliite a été observée chez 170 patients (87,63%).

Les différents stades selon FORESTIER ainsi que la bilatéralité de la sacro iliite sont schématisés dans le tableau VII :

Efficacité de la biothérapie chez les patients atteints de spondylarthrite en fonction de l'âge de début de la maladie

Tableau VII : Répartition selon le stade de la sacro-iliite et sa bilatéralité (n=194)

Stade de la sacro-iliite	Effectif	Pourcentage %	Bilatéralité n (%)	Unilatéralité n (%)	
				Droit	Gauche
Absente	24	12,37	-		
Stade 1	5	2,58	3(1,54%)	-	2
Stade 2	24	12,37	16(8,25%)	4	4
Stade 3	83	42,78	67(34,54%)	12	4
Stade 4	58	29,90	51(26,3%)	2	5
Total	194	100	139(71,65%)	18	17

Tableau VIII : Répartition selon le stade de la sacro iliite et en fonction de l'âge de début de la maladie (n=194)

Stade de la sacro-iliite	Effectif (%)		Bilatéralité		Unilatéralité			
	A	B	A	B	Droit		Gauche	
Groupes					A	B	A	B
Absente	3(7,9%)	21(13,46%)	-	-				
Stade 1	2(5,26%)	3(1,9%)	1	2	-	-	1	1
Stade 2	5(13,16%)	19(12,18%)	1	15	1	3	3	1
Stade 3	17(44,74%)	66(42,32%)	13	54	3	9	1	3
Stade 4	11(28,94%)	47(30,14%)	9	40	0	2	2	5
Total	38(100%)	156(100%)	24	113	4	14	7	10



Photo 1 : Radiographie standard du bassin de face objectivant une sacro iliite stade 3 bilatérale



Photo 2 : Radiographie standard du bassin de face montrant une sacro-iliite stade 4 bilatérale

5.1.2. Atteinte périphérique

Soixante-dix-neuf patients (40,72%) ont eu une coxite radiologique. Elle était unilatérale gauche dans 6,7% des cas, unilatérale droite dans 2,06% et bilatérale dans 29,9% des cas (figure 19).

Efficacité de la biothérapie chez les patients atteints de spondylarthrite en fonction de l'âge de début de la maladie

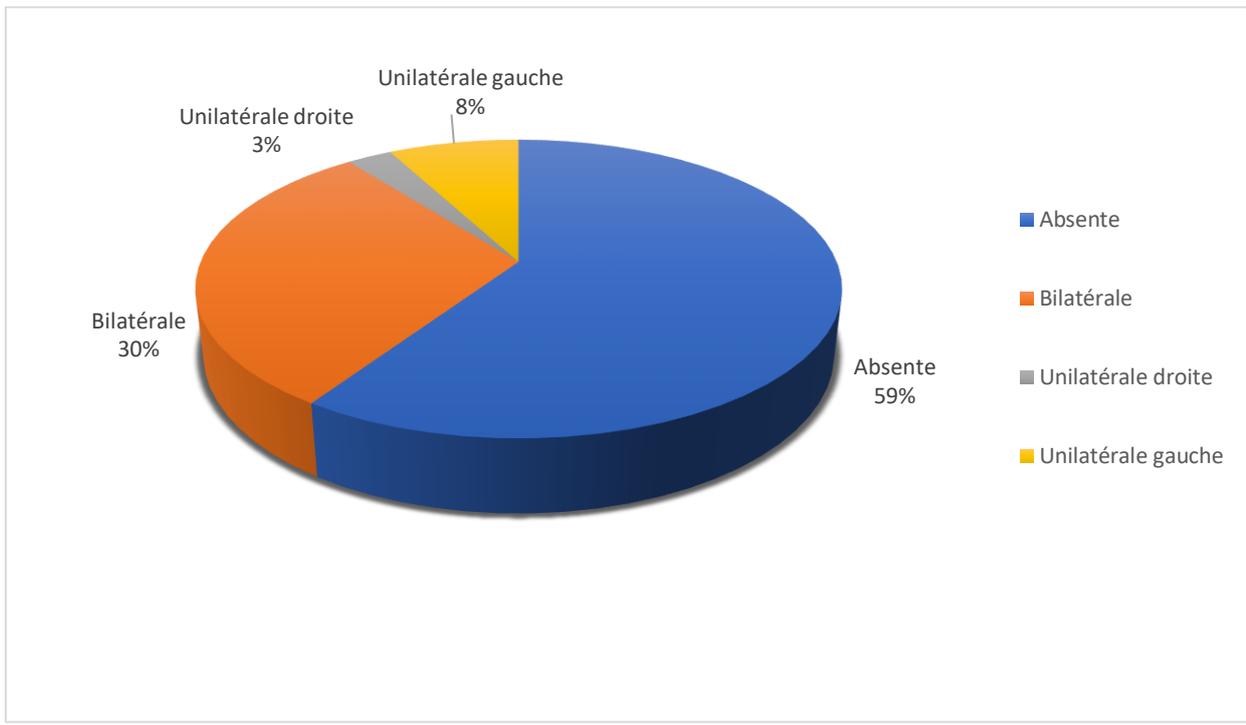


Figure 19 : Répartition selon la présence de la coxite radiologique et sa bilatéralité

(n=194)

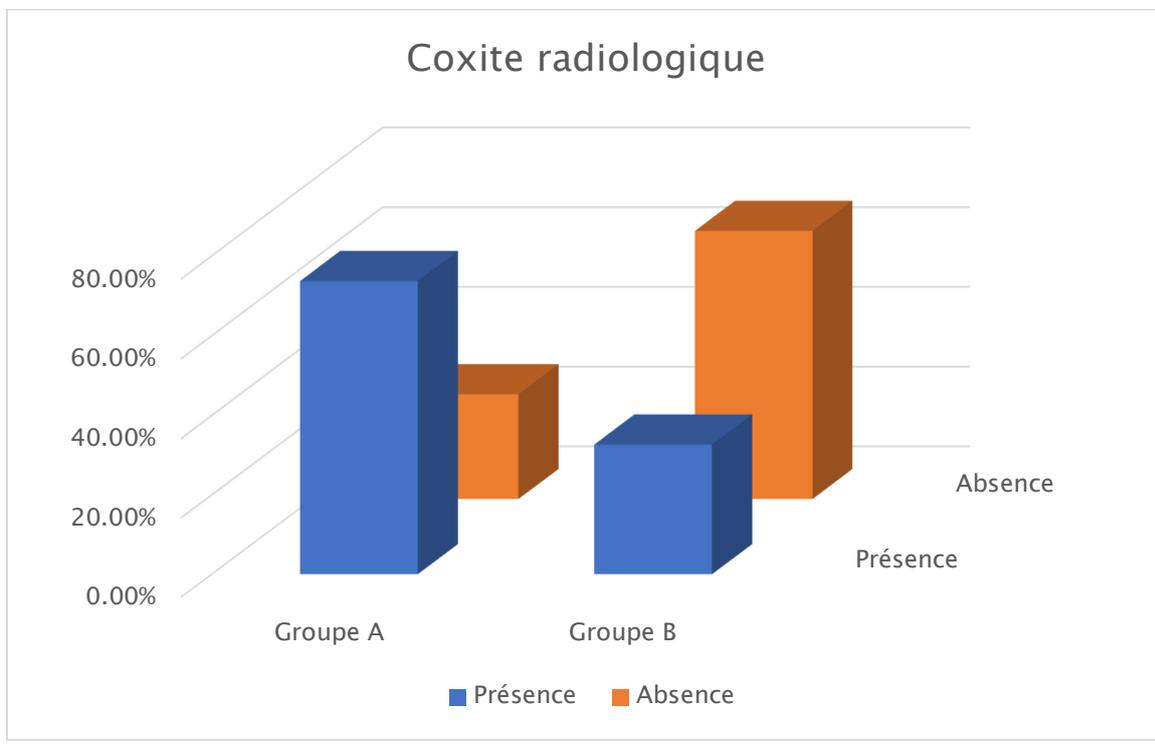


Figure 20 : Répartition selon la présence de la coxite radiologique et en fonction de l'âge de début de la maladie

5.2. Échographie–Radiographie

Une coxite échographique a été objectivée chez 21 patients soit 19,81% des 106 échographies faites.

Elle était unilatérale droite chez 3 patients (2,83%), unilatérale gauche chez 4 patients (3,8%) et bilatérale chez 13 patients (12,26%). (Figure 17)

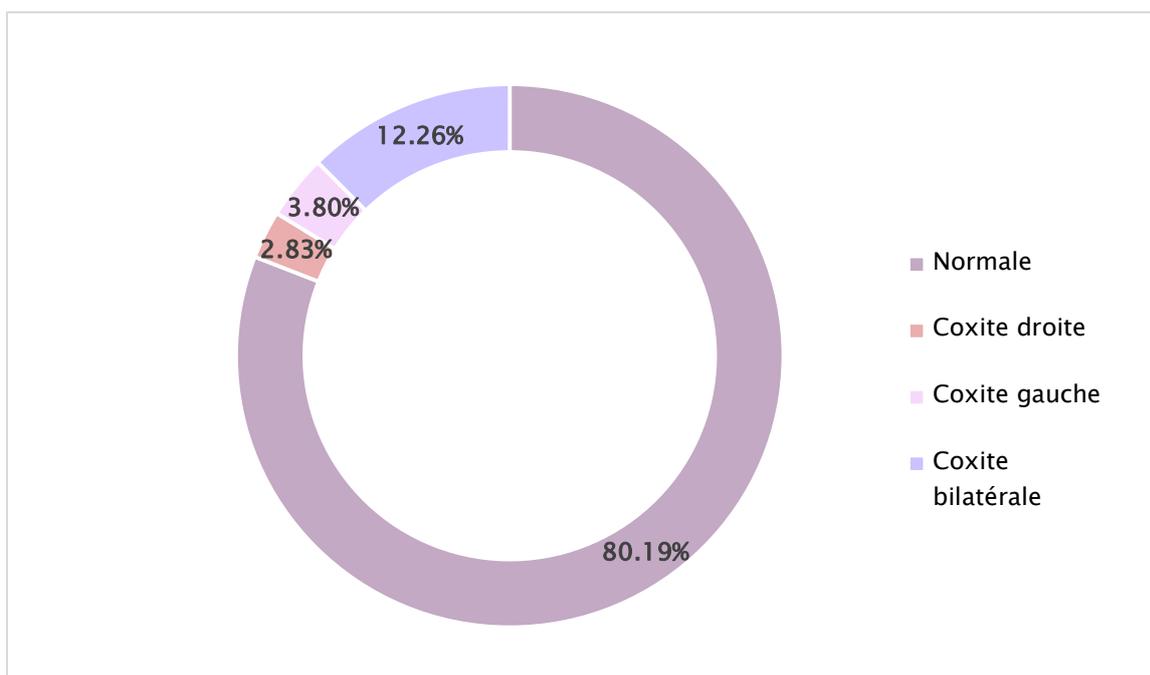


Figure 21 : Répartition selon la présence de la coxite échographique et sa bilatéralité (n=106)

5.3. Imagerie par résonance magnétique

L'IRM des sacro-iliaques a été faite chez 51 patients (26,3%).

Elle a objectivé des signes inflammatoires au niveau des sacro-iliaques chez 45 patients soit 88,23% des IRM faites.

Efficacité de la biothérapie chez les patients atteints de spondylarthrite en fonction de l'âge de début de la maladie

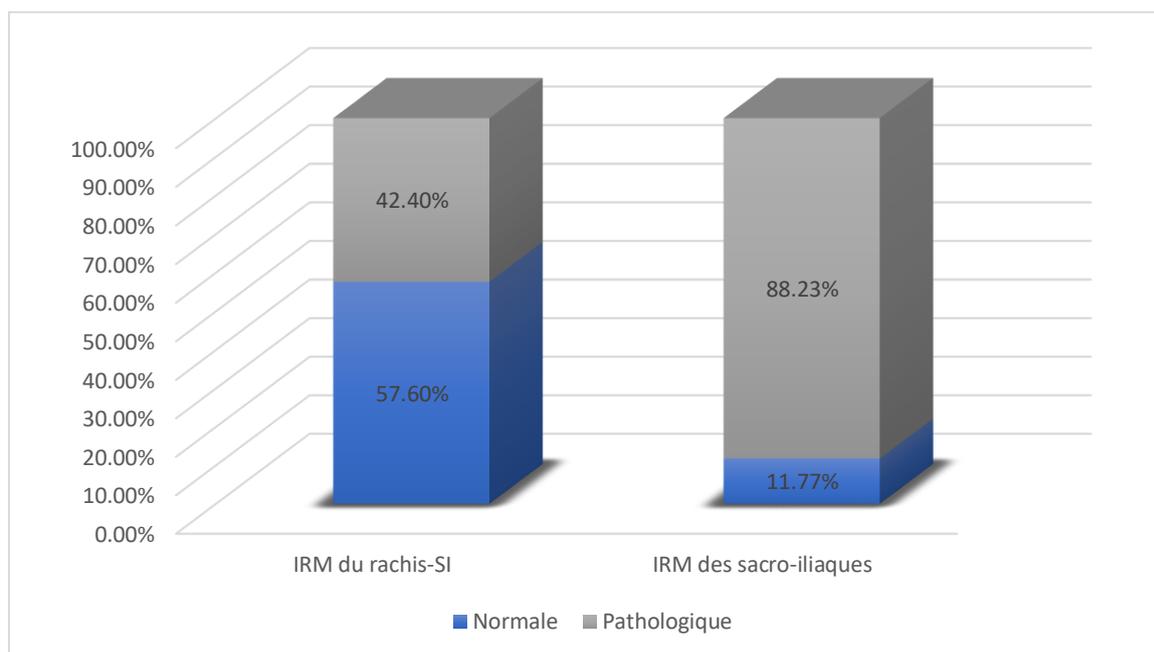


Figure 22 : Répartition selon la présence des signes en faveur de la SpA à l'IRM



Photo 3 : IRM des sacro-iliaques, séquence T1, coupe coronale, montrant un hyposignal de l'os sous chondral des berges iliaques et sacrées des deux sacro iliaques



Photo 4 : IRM des sacro iliaques, séquence T2, coupe coronale, montrant un hypersignal de l'os sous chondral des berges sacrées et iliaques de la sacro iliaque droite

5.4. Ostéodensitométrie

L'ostéodensitométrie a été réalisée chez 64 patients (32,99%), l'ostéodensitométrie est revenue normal chez 42 patients (65,6%) et chez 22 patients (34,4%) a objectivé une ostéoporose.

6. Critères d'évaluation de la SPA

6.1. L'activité de la maladie (BASDAI/ASDAS)

Cent-vingt-six patients (64,95%) se sont présentés avec une maladie active au moment du diagnostic, 33 patients (17,01%) n'ont pas une maladie active et l'activité n'as pas été identifié chez 35 patients (18,04%).

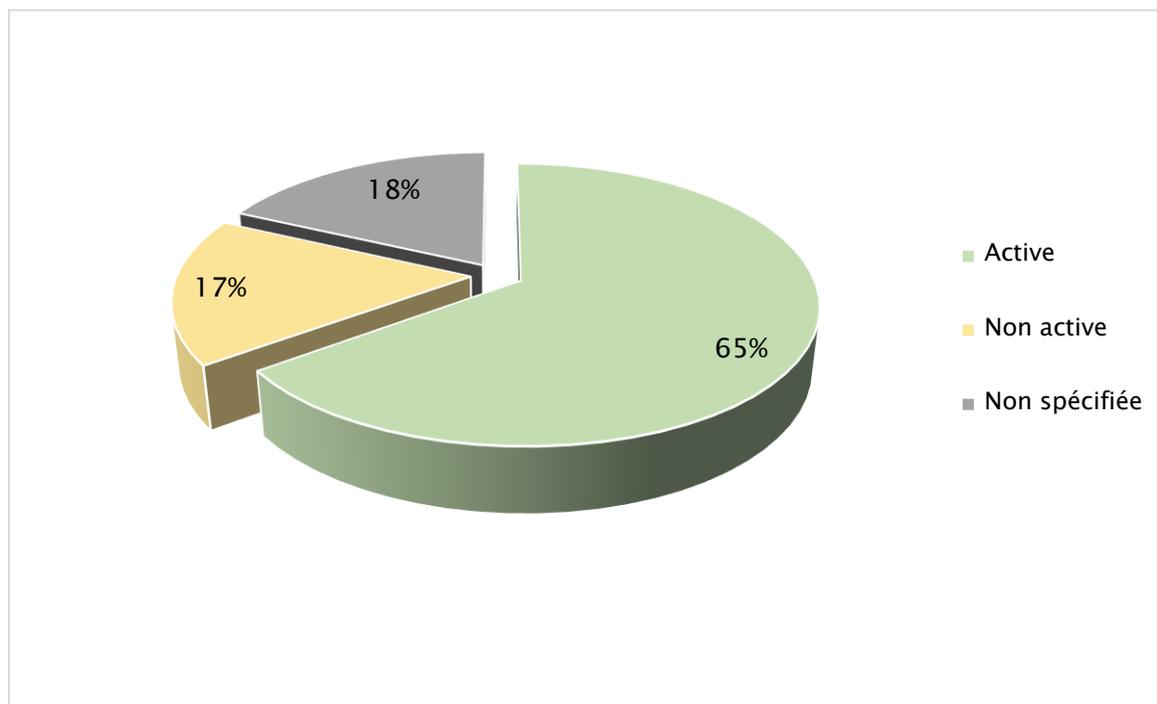


Figure 23 : Répartition selon l'activité de la maladie (n=194)

Le BASDAI moyen est de 4,88 +/- 1,82 avec des extrêmes de 0 à 9 sur une échelle de 0 à 10.

L'ASDAS CRP moyen est de 3,4 +/- 1,44 avec des extrêmes de 0,0 à 7,5 sur une échelle de 0 à 10.

6.2. Le retentissement fonctionnel (BASFI)

Le BASFI moyen est de 5,36 +/- 2,19 avec des extrêmes de 0,0 à 10 sur une échelle de 0 à 10.

6.3. Les facteurs de sévérité

❖ L'âge jeune du début ≤ 16 ans :

Trente-huit patients (19,6%) ont eu un début juvénile de la maladie avec des extrêmes de 12 et 16 ans, et 156 patients (80,4%) ont développé la maladie après l'âge de 16 ans.

L'âge moyen de début de la maladie est de 38,36 +/- 14,11 ans avec des extrêmes de 12 à 69.

❖ **La présence d'une coxite :**

Soixante-dix-neuf patients (40,72%) ont présenté une coxite radiologique.

❖ **La présence d'une uvéite :**

Vingt-sept patients ont eu une uvéite (13,92%).

❖ **Le syndrome inflammatoire biologique :**

Cent treize patients avaient un syndrome inflammatoire (58,19%).

La répartition selon les signes de gravité est représentée sur la figure 20.

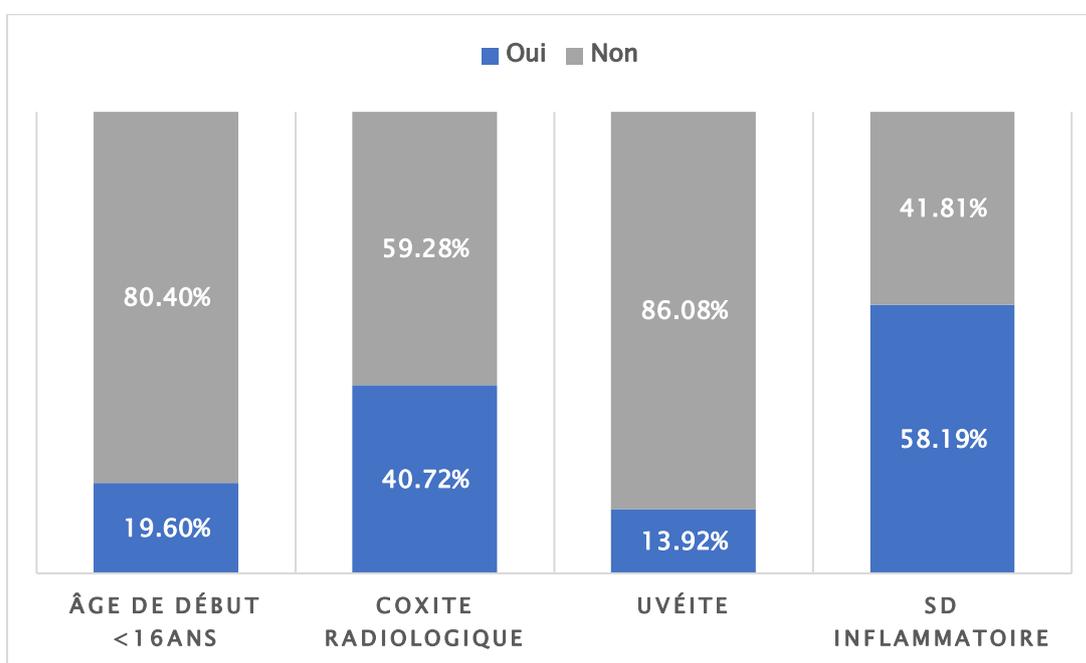


Figure 24 : Répartition selon les signes de gravité de la SA (n=194)

7. Prise en charge thérapeutique

7.1. Traitement pharmacologique

7.1.1. Traitement symptomatique de première intention

❖ Anti-inflammatoires non stéroïdiens et antalgiques :

Les AINS représentaient 53,09 % des prescriptions, le paracétamol 7,2 % et les antalgiques pallier II représentaient 5,3 %. Les AINS les plus prescrits étaient l'indométacine (15,5 %) et le diclofénac sodique (14,8 %). Le méloxicam, le célécoxib

et le diclofénac potassique arrivaient à la troisième position avec un pourcentage de prescription de 5% pour chacune des molécules (Figure 25).

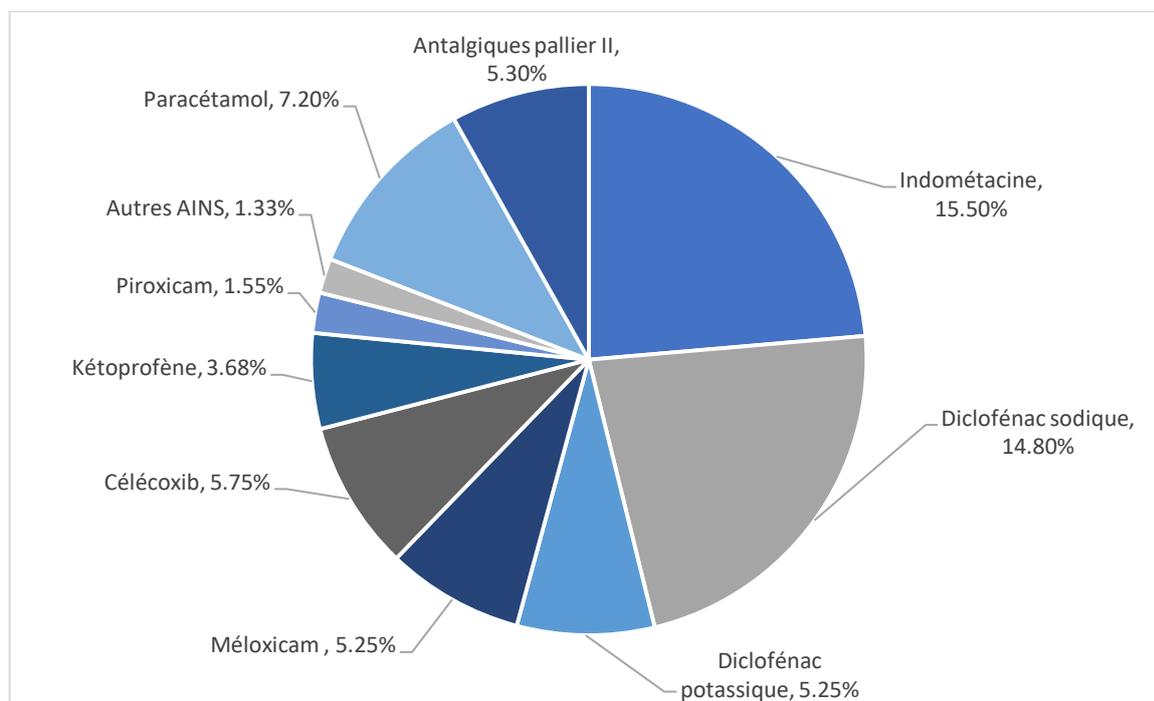


Figure 25 : Pourcentage des différentes molécules utilisées comme traitement symptomatique.

❖ Corticoïdes :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent le traitement de première ligne des spondylarthropathies. Les corticoïdes sont rarement utilisés, d'une part, en raison de leurs effets secondaires, ralentissement de la croissance staturopondérale dans la SPA juvénile, d'autre part, parce qu'ils ne semblent pas avoir d'efficacité nettement supérieure à celles des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Quarante-trois patients (22,16%) ont reçu une corticothérapie.

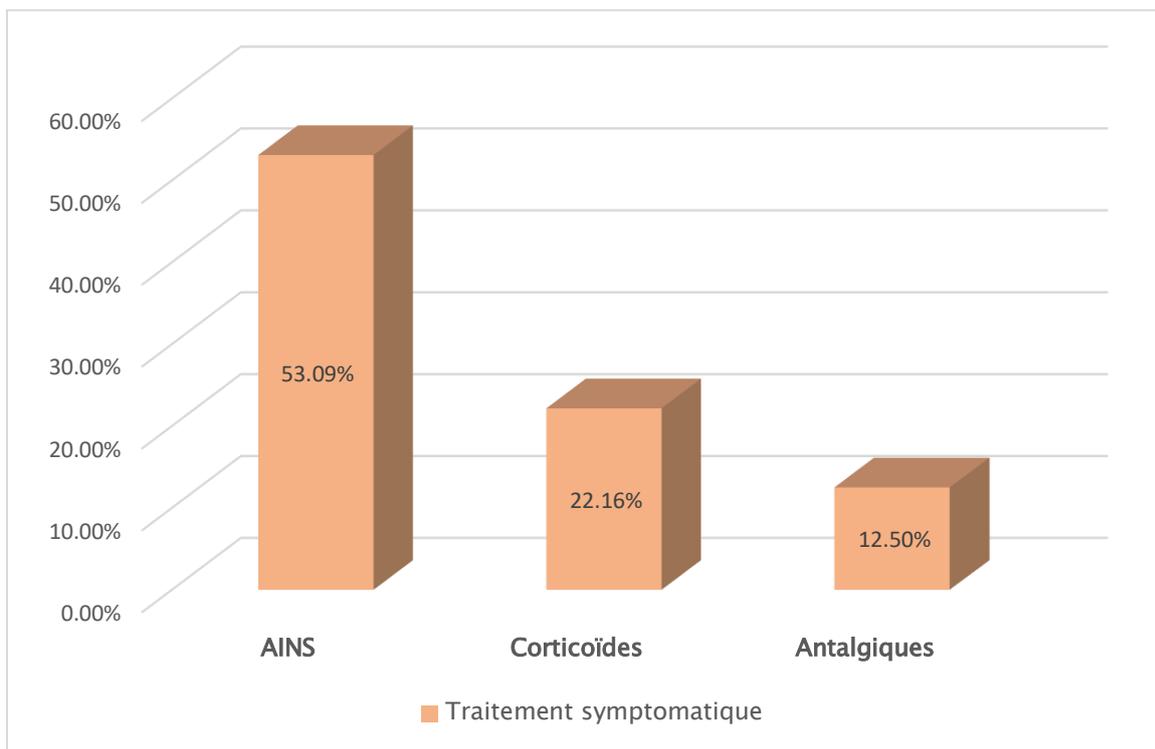


Figure 26 : Répartition selon la prise du traitement symptomatique (n=197)

7.1.2. Traitement de fond

7.1.1.1. Traitement conventionnel

Cent-sept patients (55,15%) ont reçu un traitement conventionnel, réparti comme suit (figure 27) :

- ▲ Cinquante-sept patients (53,3%) ont reçu la salazopyrine.
- ▲ Quarante patients (37,4%) ont été mis sous méthotrexate.
- ▲ Huit patients (7,4%) ont reçu le Léflunomide.
- ▲ Deux patients (1,9%) ont été mis sous azathioprine.

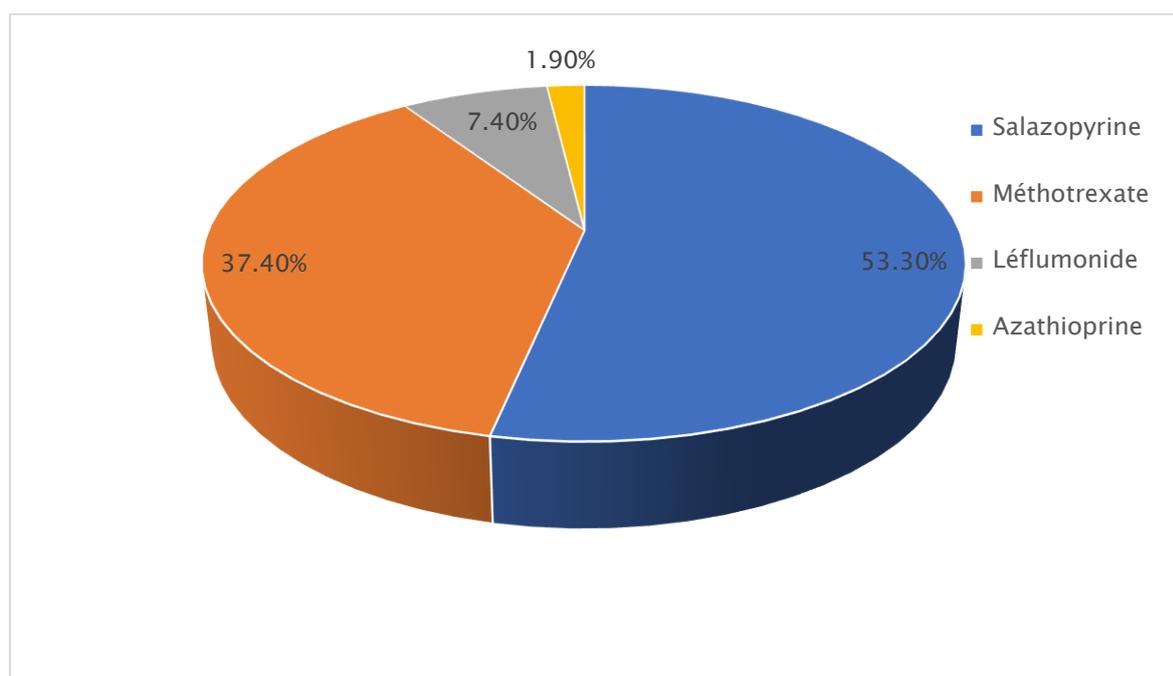


Figure 27 : Répartition selon la prise du traitement conventionnel (n=107)

7.1.1.2. Biothérapies

Dans notre population, 194 patients soit 100 % étaient mis sous biothérapies. (Figure 28)

La durée moyenne du traitement biologique en cours était de 21 mois dont 60% en initiation. Les biologiques utilisés dans la SPA étaient par ordre de fréquence décroissant comme suit: l'Etanercept (33,2%), l'adalimumab (30,1%), l'infliximab (24,5%) le golimumab (9,9%) et le secukinumab (1,0%).

- ✓ Etanercept (Enbrel[®]) a été utilisé chez 64 patients (33,2%).
- ✓ Adalimumab (Humira[®]) a été utilisé chez 58 patients (30,1%).
- ✓ Infliximab (Remicade[®]) a été utilisé chez 24 patients (12,43%).
- ✓ Infliximab (Remsima[®]) a été utilisé chez 25 patients (12,95%).
- ✓ Golimumab (Simponi[®]) a été utilisé chez 19 patients (9,86%).
- ✓ Secukinumab (Cosentyx[®]) a été utilisé chez 3 patients (1,55%).

Efficacité de la biothérapie chez les patients atteints de spondylarthrite en fonction de l'âge de début de la maladie

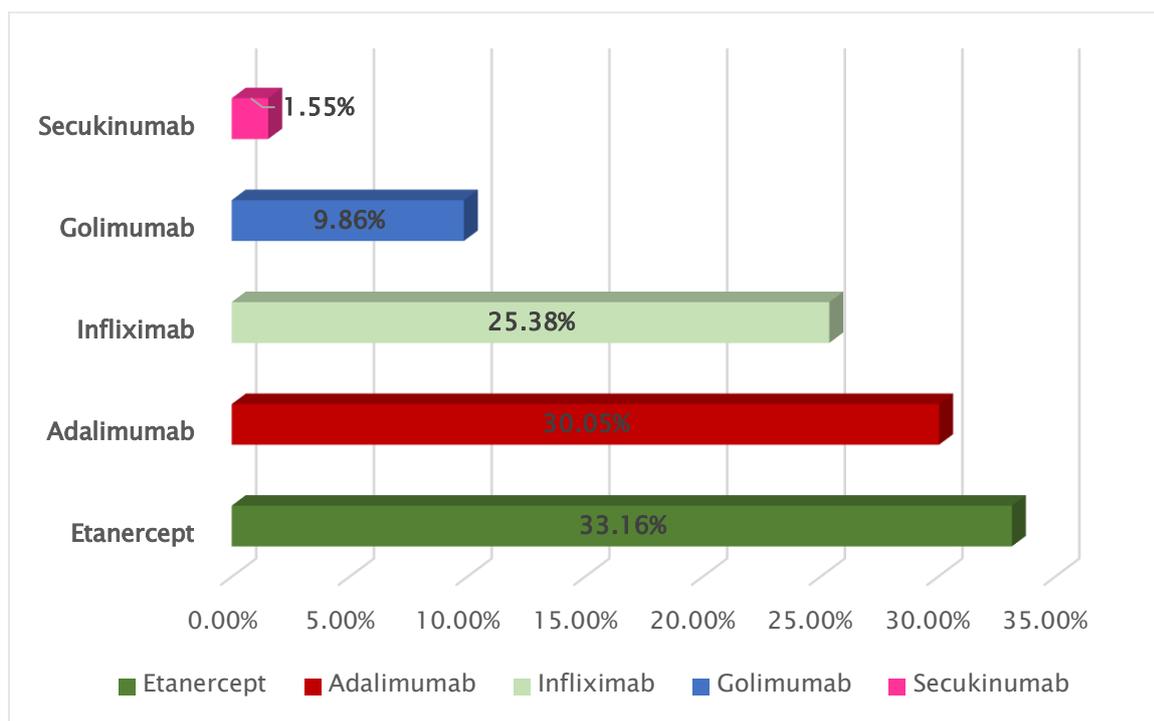


Figure 28 : Répartition des biothérapies reçus chez nos patients (n=194)

Nous nous sommes intéressés à la comparaison de la répartition de la prise de la biothérapie en fonction de l'âge de début de la maladie. (Tableau IX)

Tableau IX: Répartition des biothérapies reçus chez nos patients en fonction de l'âge de début de la maladie

Biothérapie	Groupe A	Groupe B
Etanercept	13 (34,2%)	51 (32,7%)
Adalimumab	14 (36,8%)	45 (28,8%)
Infliximab	8 (21,05%)	41(26,3%)
Golimumab	3 (7,95%)	16 (10,3%)
Secukinumab	0	3 (1,9%)

7.1.3. Effets indésirables des biologiques

Trente-quatre patients (17,5%) ont présenté des effets indésirables suite à l'introduction des biothérapies.

- ✓ 16 cas d'infections non spécifiques (groupe A: 5/ groupe B: 11).
- ✓ 5 cas d'infection ORL (groupe A: 1/groupe B: 4)
- ✓ 4 infections respiratoires communes (groupe A: 2/groupe B: 2)
- ✓ 2 patients de groupe B ont présenté une réaction cutanée diffuse et un cas de folliculite.
- ✓ 3 cas d'infection urinaire (groupe A: 1/groupe B: 2)
- ✓ 4 cas de Tuberculose maladie chez le groupe B dont 1 cas de tuberculose pulmonaire et 2 cas de tuberculose extra-pulmonaire.
- ✓ 2 cas chez le groupe A d'intolérance digestive de type nausées et vomissements.

7.1.4. Efficacité des biothérapies

Nous nous sommes intéressés à la comparaison des paramètres d'efficacité des anti-TNF alpha entre les deux groupes de patients spondylarthritiques (SpAJ et SpAA) à l'initiation du traitement et chaque six mois pendant toute la durée de l'étude.

❖ Age de début de la maladie ≤ 16 ans :

Tableau X : Les paramètres d'efficacité des anti-TNF alpha chez les patients avec

SpA juvenile

	M0	M6	M12	M18	M24	M30	M36
BASDAI	4,13	2,58	2,61	2,6	2,53	3,01	2,77
BASFI	4,8	4,03	3,78	3,59	3,03	4,14	3,71
ASDAS CRP	3,37	2,11	1,93	1,95	2,1	1,86	1,8
CRP	40,27	19,42	17,72	17,79	14,50	22,64	18,04

❖ Age de début de la maladie >16 ans :

Tableau XI : Les paramètres d'efficacité des anti-TNF alpha chez les patients avec SpA adulte

	M0	M6	M12	M18	M24	M30	M36
BASDAI	5,05	2,86	2,63	2,83	2,60	2,66	2,50
BASFI	5,49	3,15	2,89	3,17	2,93	2,83	2,82
ASDAS CRP	3,4	2,13	1,93	2,21	1,93	1,98	1,84
CRP	31,07	11,69	13,96	14,37	11,74	12,03	10,63

7.2. Traitement non pharmacologique

7.2.1. Rééducation fonctionnelle

7.2.2. Traitement chirurgical

Dans le groupe B, six patients ont bénéficié d'une prothèse de la hanche, tandis que dans le groupe A, deux patients ont subi une intervention de prothèse totale de la hanche (PTH).

II. Etude analytique : « Comparaison des 2 groupes atteints de SA sous biothérapie : groupe A avec un âge de début de la maladie > 16 ans et groupe B avec un âge de début ≤16 ans»

L'analyse bi-variée a consisté en la comparaison de tous les paramètres sociodémographiques, cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques recueillis entre le groupe de patients ayant un âge de début de la maladie >16 ans et le groupe de patients ayant un âge de début de la maladie ≤16 ans afin de déterminer

s'il existe un lien significatif entre l'âge de début de la maladie et la réponse au traitement.

A. Paramètres socio-démographiques

En analyse bi-variée, il existe une association statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'âge moyen ($p=0,000$) des patients ($p=0,036$) et le sexe ($p=0,036$).

Tableau 12: Comparaison entre les paramètres sociodémographiques et l'âge de début de la maladie chez les patients atteints de la SA en analyse bi-variée

	Groupe B : Age de début > 16 ans	Groupe A : Age de debut < 16ans	P
Age moyen	43,84 ans	25,39 ans	0,000
Sexe masculin	94 (59,9%)	29 (78,4%)	0,036
Sexe féminin	63 (40,1%)	8 (21,6%)	
Etat célibataire	47 (30,13%)	34 (89,47%)	0,233
Etat marié	109 (69,87%)	4 (10,53%)	0,233
Analphabète	30 (19,23%)	4 (10,53%)	0,515
Instruit	126 (80,77%)	34 (89,47%)	0,515

B. Paramètres spécifiques de la SpA

i. Caractéristiques cliniques

1. Antécédents

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant la prévalence des ATCD personnels et familiaux de rhumatisme inflammatoire chronique entre les deux groupes.

2. Durée moyenne d'évolution

La durée moyenne d'évolution de la SpA chez le groupe A était plus élevée (14 ans) par rapport au groupe B (11 ans et 4 semaines). Ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs ($p= 0,054$).

3. Manifestations cliniques

L'analyse bi-variée a démontré qu'il n'y a pas d'association significative entre les manifestations cliniques de la SA et l'âge de début de la maladie.

4. Manifestations extra-articulaires

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant la prévalence des manifestations extra-articulaires entre les deux groupes.

Tableau 13 : Comparaison entre les paramètres cliniques et l'âge de début de la maladie chez les patients atteints de la SA en analyse bi-variée

	Groupe B	Groupe A	P
ATCD personnels	93(59,61%)	10(26,31%)	0,377
ATCDs familiaux	19(12,2%)	7(18,42%)	0,377
Durée d'évolution maladie	589,39 semaines	732,74 semaines	0,054
Atteinte axiale	152 (97,4%)	35 (92,10%)	0,130
Atteinte périphérique	104(66,70%)	29(76,30%)	0,153
Atteinte enthésique	98 (62,80%)	19 (50%)	0,457
Atteinte extra-articulaire	54 (34,62%)	7 (18,42%)	0,300
Uvéite antérieure	24 (15,4%)	3 (7,9%)	0,089
Psoriasis cutané	11 (7%)	2 (5,26%)	1,00
MICI	19 (12,18%)	2 (5,26%)	0,375

ii. Caractéristiques biologiques

L'analyse bi-variée a démontré qu'il n'y a pas d'association significative entre les caractéristiques biologiques de la SA et l'âge de début de la maladie.

Tableau 14 : Comparaison entre les paramètres biologiques et l'âge de début de la maladie chez les patients atteints de la SA en analyse bi-variée

	Groupe B	Groupe A	P
Glycémie	0,9	0,85	0,434
Hémoglobine	12,6	12,77	0,641
VS	38,75	39,24	0,740
CRP	31,07	40,27	0,168
CA	3,57	2,32	0,559
Ph	1,85	1,14	0,567
HLA B-27	27 (17,3%) OUI	8 (21,05%)	0,957

iii. Caractéristiques radiologiques

Selon l'analyse bi-variée des caractéristiques radiologiques, il s'est avéré qu'une fréquence élevée de coxite radiologique ($p=0,000$) est significativement associée à l'âge jeune de début de la maladie.

Tableau 15 : Comparaison entre les paramètres radiologiques et l'âge de début de la maladie chez les patients atteints de la SA en analyse bi-variée

	Groupe B	Groupe A	P
Sacroiliite radiographique	135 (86,54%)	35 (92,11%)	0,785
Coxite radiographique Atteinte peripherique	51 (32,69%)	28 (73,68%)	0,000
Coxite Echographique ? (84 cas)	18 (21,40%)	3 (13,64%)	0,760
IRM SI	40 (25,64%)	5 (13,16%)	0,121
Osteodensitometrie	16 (29,63%)	6 (60%) ?	0,339

iv. L'activité et le retentissement fonctionnel de la SpA

L'analyse bi-variée de la moyenne des scores d'activité et de retentissement fonctionnel a révélé qu'il existe une association significative entre l'âge de début de la maladie > 16 ans et l'activité élevée selon le score BASDAI avec un petit $p=0,015$.

Tandis qu'il n'existe aucune association significative entre le score ASDAS ($p=0,054$), le score BASFI ($p=0,364$) et l'âge début de la maladie.

Tableau 16 : Comparaison entre les scores BASDAI, ASDAS et BASFI et l'âge de début de la maladie chez les patients atteints de la SA en analyse bi-variée

	Groupe B	Groupe A	P
BASDAI	5,05	4,13	0,015
ASDAS CRP	3,4	3,37	0,703
BASFI	5,49	4,8	0,192

v. Les facteurs de sévérité

La spondyloarthrite était plus sévère chez les patients avec une SpA juvénile par rapport aux patients avec un début de maladie plus tardif et cela était statistiquement significatif ($p \leq 0,0001$).

Tableau 17: Comparaison entre les facteurs de sévérité et l'âge de début de la maladie chez les patients atteints de la SA en analyse bi-variée

	Groupe B	Groupe A	P
Age moins de 16 ans	-	38 (19,6%)	
Uvéite antérieure	24 (15,4%)	3 (7,9%)	0,089
Coxite radiologique	51 (32,69%)	28 (73,68%)	0,000
Sd inflammatoire	120 (76,9%)	30 (78,95%)	0,168

vi. Caractéristiques thérapeutique

Le recours au méthotrexate (18,9 % chez le groupe A contre 20,4 % chez le groupe B, $p = 0,842$), au sulfasalazine (32,4 % contre 28,7 % respectivement, $p = 0,651$) et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (50 % contre 50 % $p = 0,948$) était presque similaire chez les deux groupes avec une association statistiquement non significative.

L'analyse bi variée n'a démontré aucune association statistiquement significative entre l'utilisation des différents biologiques et l'âge de début de la maladie.

Tableau 18 : Comparaison entre les paramètres thérapeutiques et l'âge de début de la maladie chez les patients atteints de la SA en analyse bi-variée

	Groupe B	Groupe A	P
AINS	78 (50%)	19 (50%)	0,948
Cortico	29 (18,59%)	14 (36,84%)	0,013
TTT conventionnel	86 (55,12%)	21 (55,26%)	0,786
Méthotrexate	32 (20,4%)	7 (18,9%)	0,842
SLZ	45 (28,7%)	12 (32,4%)	0,497
ANTI TNF alpha			
Etanercept	51 (32,5%)	13 (35,1%)	0,758
Adalimumab	45 (28,85%)	14 (36,84%)	0,715
Infliximab	41(26,28%)	8 (21,05%)	0,625
Golimumab	16 (10,26%)	3 (7,89%)	0,701

vii. L'impact de la biothérapie

Tableau 19: Comparaison entre la réponse aux biologiques et l'âge de début de la maladie en analyse bi-variée (*% des patients en rémission avec ASDAS CRP <1,3*)

	Groupe A : Debut de la maladie < 16 ans	Groupe B : Debut de la maladie >16ans	P
ASDAS CRP à 6 mois	40,9%	27,2%	0,201
ASDAS CRP à 12 mois	47,4%	30,8%	0,164
ASDAS CRP à 18 mois	31,3%	28,9%	0,531
ASDAS CRP à 24 mois	35,3%	39,7%	0,736
ASDAS CRP à 30 mois	20%	38,2%	0,225
ASDAS CRP à 36 mois	58,3%	41,1%	0,264

L'analyse n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la réponse thérapeutique au traitement biologique avec : $p=0,16$; $p=0,73$; $p=0,26$ à un an, deux et trois ans respectivement.

DISCUSSION

I. DEFINITION

La spondyloarthrite (SpA) est une maladie aux multiples facettes (1). D'un point de vue nosologique, elle englobe différentes entités, telles que la spondylarthrite axiale ou pelvispondylite rhumatismale (axial radiographic SA et axial non radiographic SA), le rhumatisme psoriasique (Rps), les arthrites réactionnelles, les rhumatismes inflammatoires associés aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), les SpA indifférenciées et les formes juvéniles avec en particulier le syndrome enthésite et arthrite. Ces différentes entités reconnaissent des manifestations cliniques et d'imagerie communes, et partagent des mécanismes physiopathologiques et génétiques.

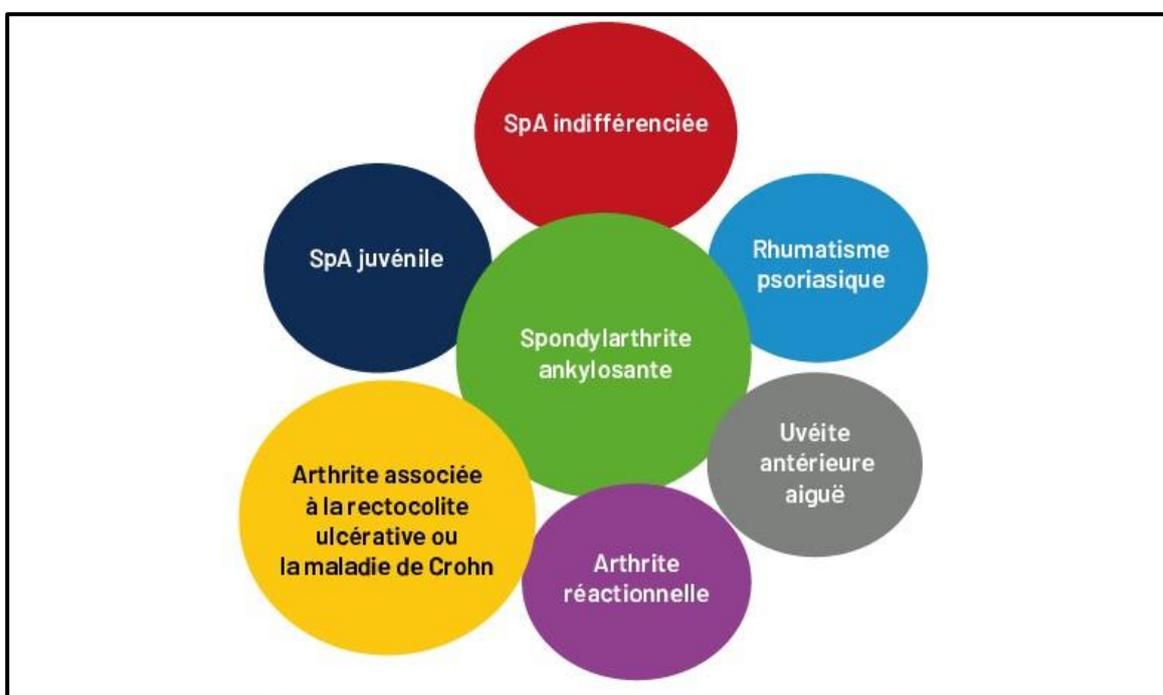
En plus des symptômes articulaires, de nombreux patients atteints de SA présentent un éventail de manifestations extra-articulaires comprenant entre autre le psoriasis, l'uvéite antérieure, la maladie inflammatoire de l'intestin, l'ostéoporose, complications pulmonaires, rénales et neurologiques (2).

Les biothérapies sont une classe de médicaments qui ont révolutionné le traitement de la spondylarthrite. Elles sont utilisées pour traiter les formes les plus graves de la maladie qui ne répondent pas aux traitements conventionnels tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticostéroïdes. Les biothérapies agissent en ciblant des protéines spécifiques du système immunitaire qui sont responsables de l'inflammation et de la destruction des articulations.

Au fil des années, de nombreuses études ont été menées pour évaluer l'efficacité des biothérapies dans le traitement de la spondylarthrite. Les résultats ont été très encourageants, avec une amélioration significative des symptômes chez la

plupart des patients traités. Cependant, comme pour tout traitement médical, il existe des risques et des effets secondaires associés aux biothérapies.

Les principaux défis ayant une pertinence directe pour la pratique clinique de la prochaine décennie sont le développement de techniques de diagnostic précoce, de modulation thérapeutique des dommages structuraux et, finalement, l'induction d'une rémission à long terme sans médicament (3).



:

Figure 29 : Les spondylarthrites

II. PHYSIOPATHOLOGIE

Les spondyloarthrites représentent un groupe de maladies qui ont en commun un terrain génétique prédisposant et des manifestations articulaires et extra-articulaires. Bien que la pathogenèse exacte de la maladie ne soit pas clairement élucidée, la SpA résulterait de la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux déclenchants (HLA-B27, IL-23, ERAP-1, modifications du microbiote et stress bio-mécanique) qui induisent l'activation de nombreuses cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'IL-17, l'IL-22 et l'IL-23, favorisant ainsi une inflammation accrue et une prolifération osseuse. Ces découvertes devraient permettre une meilleure compréhension de la maladie et, à terme, des progrès sur le plan diagnostique et thérapeutique

La spondyloarthrite (SpA) est une maladie de mécanisme plurifactoriel, faisant intervenir des déterminants génétiques, et des facteurs d'environnement, en particulier l'environnement bactérien et le tabac.

1. Facteurs génétiques

Le rôle de la génétique est suspecté de longue date devant l'agrégation familiale fréquente. Il est confirmé par la classique association de la maladie avec HLA-B27 du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (4). Le taux de transmission de la maladie au sein d'une famille est estimé à environ 7-8% chez les parents au premier degré et de l'ordre de 1 % chez les apparentés au second degré (5). La diminution rapide du risque entre premier et second degré de parenté indique qu'il s'agit bien d'une maladie polygénique. Par ailleurs, le taux de concordance chez les jumeaux varie entre 50 et 75% pour les jumeaux monozygotes alors qu'il n'est que de 12,5 à

27 % pour les jumeaux dizygotes (6). Ce qui indique l'importance de l'implication des facteurs génétiques dans la SpA.

Les progrès biologiques ont permis la reconnaissance, à côté de HLA-B27, d'autres facteurs génétiques non HLA, dont certains (ERAP-1, polymorphismes nucléotidiques du récepteur de l'IL-23 ou d'IL-1) sont impliqués dans l'immunopathogénie de la maladie, particulièrement dans la différenciation lymphocytes Th17 (7).

1.1. Antigène HLAB27

L'antigène humain leucocytaire B27 est une molécule appartenant au Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I. Le CMH est une région génétique localisée sur le bras court du chromosome 6 ou 6p, qui code pour des molécules intervenant dans la régulation des réponses immunitaires innées et adaptatives (8). Comme toutes les molécules HLA de classe I, il est distribué sur l'ensemble des cellules nucléées et sur les plaquettes (9).

L'association entre HLA-B27 et la SpA fut énoncée pour la première fois en 1973 par Schlosstein, puis Brewerton (10).

1.2. Rôle de l'antigène HLAB27

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer le rôle du HLA B27 dans le déterminisme de la SpA. On distingue les théories dites spécifiques de l'antigène (où l'on fait intervenir un rôle de la reconnaissance par HLA B27 de peptides spécifiques dans le rôle pathogène du HLA B27) et les théories non spécifiques d'antigène (où l'on attribue au HLA B27 des propriétés structurales particulières à l'origine du rôle pathogène) (10).

Nous avons résumé ces hypothèses qui ont été élucidées pour expliquer le rôle du HLA B27 dans la SpA (Tableau I) (10).

Tableau 20 : Hypothèses pouvant expliquer le rôle de l'HLA B27 dans la SpA (10)

Hypothèses	Rôle de l'HLA B27	Conséquences immunologiques
Théories spécifiques d'antigène		
Peptide arthritogène.	Le peptide d'un antigène exogène (bactérien) pourrait être présenté par HLA-B27.	Initier une réponse T cytotoxique (CD 8) restreinte à B27.
Mimétisme moléculaire.	Homologie séquentielle entre un peptide présenté par HLA B27 et un ligand B27 du soi.	Réponse immunitaire T croisée entre l'agent pathogène et le ligand B27 du soi.
Théories indépendantes d'antigène		
Anomalie du repliement ou « misfolding ».	Lenteur de repliement lors de l'assemblage avec $\beta 2m$ dans le réticulum endoplasmique.	Stress cellulaire avec induction de la production des cytokines proinflammatoires.
Formation d'homodimères.	Création de ponts disulfures entre cys67 des chaînes lourdes et expression à la surface cellulaire.	La formation de ces homodimères incapables de présenter l'antigène provoque une accumulation des protéines chaperonines immunoglobine binding protein (BIP) et un stress du réticulum endoplasmique unfolded protein response (UPR), inducteur du phénomène inflammatoire dont la synthèse de l'IL23.
Autres hypothèses		
Dépôt de $\beta 2m$.	Dissociation entre $\beta 2m$ et chaînes lourdes.	✓ Collagène : induction d'une inflammation locale.

Efficacité de la biothérapie chez les patients atteints de spondylarthrite en fonction de l'âge de début de la maladie

	Dépôt de $\beta 2m$ dans la synoviale.	✓ Fibroblastes : destruction tissulaire par excrétion de protéines.
Changement de confrontation 3D.	Rotation de la liaison entre acides aminés (aa) 167-168 et occupation par aa 169-181 du site de fixation du peptide antigénique.	Reconnaissance comme peptide étranger par les cellules T.

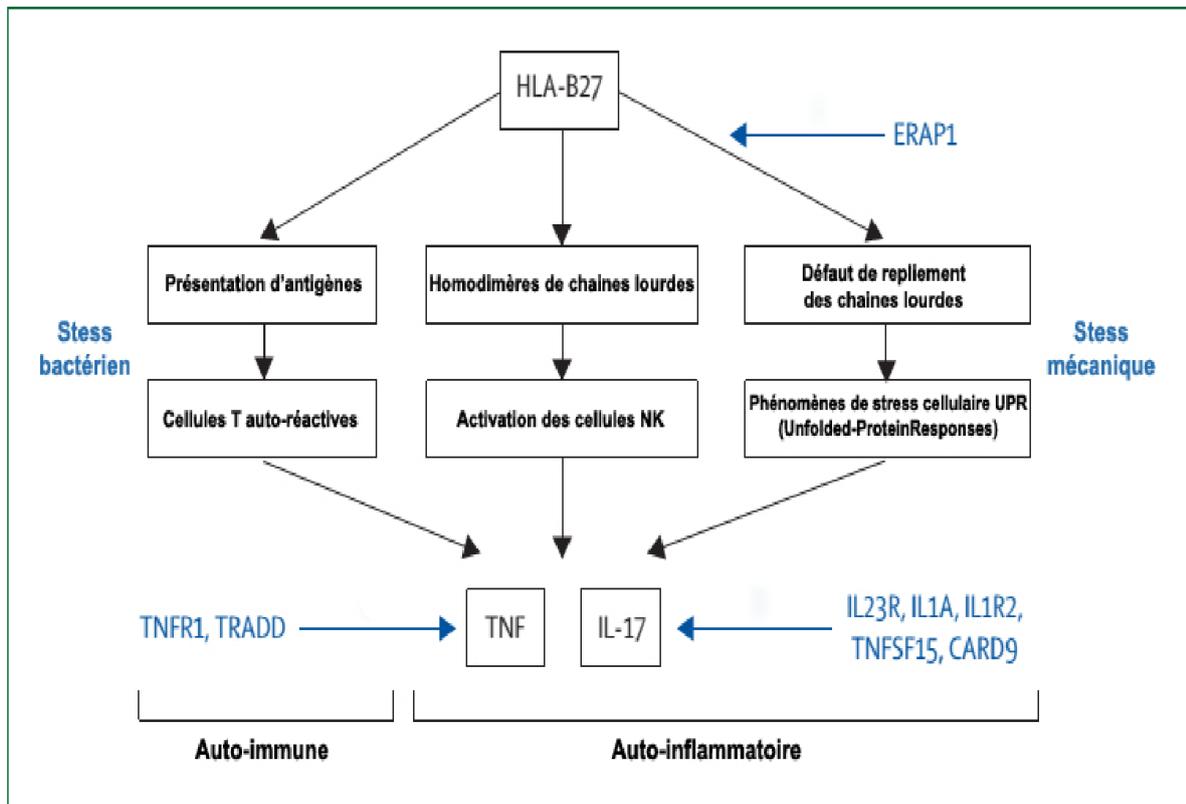


Figure 29: Rôles du HLA B27 dans l'initiation des SpA (11).

2. Facteurs environnementaux

Si les facteurs génétiques ont un rôle déterminant dans le risque de développement d'une SpA, les facteurs environnementaux sont vraisemblablement nécessaires au déclenchement et peut être à l'entretien de la maladie.

2.1. L'environnement bactérien

2.1.1. Le modèle de l'arthrite réactionnelle (AR)

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 SpA ou comme source de peptides intervenant 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 (12).

Le schéma physiopathologique de l'arthrite réactionnelle communément admis à l'heure actuelle est la translocation de bactéries depuis un gîte muqueux vers l'articulation, probablement via des cellules de l'hôte, et la persistance de ces bactéries intracellulaires ou au moins de fragments bactériens qui déclenchent et entretiennent les phénomènes inflammatoires articulaires. Ce concept peut certainement être étendu à d'autres formes de SpA, tel le syndrome SAPHO, où l'isolement répété de propionibacterium acnes dans les foyers articulaires et osseux a fait parler d'ostéoarthrite réactionnelles (13).

2.1.2. Le microbiote intestinal

Les associations entre SpA et les MICI sont fréquentes : environ 20% des patients porteurs d'une maladie de Crohn ou de réctocolite hémorragique présentent des manifestations articulaires de SpA, et 5 à 10% des patients porteurs d'une SpA présentent également une maladie de Crohn ou une RCH (14)

Le microbiote intestinal n'a à ce jour quasiment pas été exploré au cours des SpA ; on a en revanche montré l'existence de déséquilibre du microbiote intestinal, ou dysbioses, spécifiques de la maladie de Crohn et de la RCH . L'implication de ces dysbioses dans la physiopathologie des maladies inflammatoires de l'intestin est de mieux en mieux comprise, grâce notamment aux travaux consacrés aux relations entre le microbiote intestinal et le système immunitaire de l'hôte. Comment une dysbiose intestinale pourrait-elle être responsable d'une maladie inflammatoire articulaire? Deux hypothèses peuvent être discutées, soit la dysbiose intestinale induit un excès de lymphocytes TCD4 et Th17 qui migrent ensuite vers des foyers articulaires ou enthésiques, soit la réaction inflammatoire intestinale favorise la migration de bactéries (éventuellement véhiculées par des macrophages à travers la muqueuse digestive et leur translocation vers les foyers ostéoarticulaires (13).

2.1.3. Parodontites

La parodontite pourrait constituer une porte d'entrée pour des germes ou des antigènes bactériens susceptibles de favoriser le développement d'une SpA chez des sujets génétiquement prédisposés. Actuellement nous disposons des études de cas-témoins mettant en évidence une association significative entre parodontite et SpA . (13)

2.1.4. Le tabagisme

A l'instar de la parodontite, le tabagisme est avant tout connu par les rhumatologues comme étant un facteur de risque important de développement d'une PR. Pourtant, depuis près de 10 ans, plusieurs études ont montré de façon très homogène l'influence néfaste du tabagisme sur l'activité de la SpA, sur les conséquences fonctionnelles de la maladie et sur la progression radiologique (13).

Le tabac aurait donc un double rôle, acteur direct classique et connu de l'athérogenèse, mais aussi un rôle dans l'augmentation de l'ankylose des SA et donc leur sédentarité qui est, elle-même, un facteur de risque cardio-vasculaire (15).

3. Facteurs mécaniques

Le rôle des facteurs mécaniques a été suggéré par la présentation clinique de SpA avec la prédominance au niveau des membres inférieurs. Un modèle murin confirme cette hypothèse en montrant que l'enthésite et la taille de la formation osseuse au niveau de l'enthèse étaient proportionnelles à la contrainte mécanique. La mise en décharge du membre inférieur des animaux (diminution de la sollicitation mécanique) supprime l'inflammation du tendon d'Achille comparativement aux animaux en charge (16) . Le traumatisme est un facteur connu du psoriasis cutané, sous le nom de phénomène de Koebner d'où actuellement la suggestion du terme phénomène de Koebner profond dans le déclenchement de l'atteinte articulaire, ce qui fait que les facteurs mécaniques semblent jouer un rôle dominant dans le rhumatisme psoriasique (17).

4. Mécanisme lésionnel

4.1. Définition de l'enthèse

L'enthèse est la cible privilégiée des SpA. C'est le tissu jonctionnel qui permet l'ancrage dans l'os de différentes structures fibreuses (tendons, ligaments, fascias, capsules articulaires). L'enthèse a un rôle mécanique, permettant de répartir les forces sur l'ensemble de la surface osseuse et d'assurer une insertion solide dans l'os, sans induire de risque de fracture de celui-ci.

4.2. Enthésite

L'enthésite est la lésion élémentaire de SpA, il semble être secondaire principalement à une réponse immunitaire innée déclenchée par un stress mécanique et/ou un stress microbien.

– Stress mécanique : Des observations cliniques suggèrent que le stress mécanique est un facteur central dans le déclenchement de l'enthésite. Car, l'enthésite affecte principalement les membres inférieurs, qui sont exposés à des forces mécaniques plus élevées que les membres supérieurs. A l'appui de cette hypothèse, le déchargement mécanique chez la souris transgénique est suffisant pour réduire l'enthésite du tendon d'Achille. Le processus moléculaire exact par lequel le stress mécanique provoque une enthésite reste cependant à déterminer. Dans l'enthèse, la production locale de PGE2 pourrait être secondaire aux contraintes mécaniques, ce qui entraîne une inflammation dans la moelle osseuse voisine (ostéite) par le biais d'une vasodilatation et un recrutement des neutrophiles. Cette réaction inflammatoire est visible à l'IRM chez les patients atteints de SpA sous forme d'œdème osseux.

– Stress microbien. Actuellement, l'hypothèse potentielle se base sur l'existence des facteurs génétiques, déjà décrit au-dessus, qui entraînent une réponse immunitaire accrue et prolongée avec la possibilité d'un dysfonctionnement de barrière épithéliale notamment intestinale, ce qui entraîne une exposition accrue au stress microbien.

4.3. Ostéoformation

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

Au cours de la spondyloarthrite existent des phénomènes d'ossification enchondrale des enthèses fibrocartilagineuses. L'ossification enchondrale correspond à une ossification à point de départ cartilagineux à la suite d'une pénétration vasculaire. À ce contact, les chondrocytes deviennent globuleux, se vacuolisent puis dégénèrent. Les logettes ainsi laissées libres sont alors occupées par les pré-ostéoblastes amenés par les capillaires. Ces derniers vont se différencier progressivement en ostéoblastes élaborant la matrice osseuse. Dans la SPA, la balance entre résorption et formation penche du côté d'un excès d'ostéoformation . (18)

III. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUE

1. Âge

1.1. L'âge du diagnostic

Dans notre série l'âge moyen au moment du diagnostic variait entre 18 et 79 ans, avec une moyenne de 40,22 ans, presque similaire à celui décrit en Chili (19) qui a été de 42 ans, 38 ans en Égypte (20), 44 ans en Brésil (21) et 46.5 ans en Portugal(22).

En Espagne (23), en Italie (24) et en Colombie (25), l'âge moyen au diagnostic était plus avancé respectivement 49,2 ans, 48,3 ans et 49,6ans.

Au moment de l'investigation clinique, les patients atteints de SpA juvénile étaient significativement plus jeunes ($32,53 \pm 11,78$ ans) que les patients atteints de SpA à l'âge adulte ($44,51 \pm 11,94$ ans) ($p < 0,001$).

1.2. L'âge de début

La SPA peut débuter à tout âge, mais son terrain de prédilection est l'adulte jeune. Ces formes à début juvénile sont plus fréquentes dans certaines régions. En Europe 10 à 15 % des SPA débutent avant l'âge de 15 ans, alors que ce pourcentage est de 30 % dans les pays du Maghreb, contre seulement 5% des cas débutant tardivement après 45 ans.(26)

La prévalence de SpAj chez nos patients était de 19,58 %, similaire aux rapports dans les populations caucasiennes (9 % à 21 %), bien que des prévalences plus élevées aient été signalées pour les métis mexicains et les patients coréens (2,3).

Les âges de début étaient respectivement de $12,8 \pm 2,7$ ans et de $33,89 \pm 7,4$ ans pour la SPAJ et la SPAA. Nos résultats se rapprochent plus des séries des États

Unis. Contrairement aux pays d'Asie où l'âge de début de maladie chez les SpAA était plus jeune et variait de 22 ans en Corée et 25 ans en Chine.

Tableau 21 : Age de début de la maladie de la SA selon les différentes séries de la littérature

Auteurs	Age de début de la maladie	
	SpA juvénile	SpA adulte
Yi Chun Lin et al (27)	12,8 +/-2,7	25+/-7,4
Millicent Stone et al	13,6+/-0,14	30,1+/-0,25
Salih Ozgocmen et al	12,67+/-2,9	25,63+/-7,49
Hankjoo Baek et al	14+/-7,16	22+/-7,38
Notre série	12,8+/-2,7	33,89+/-7,4

L'âge moyen de l'ensemble de nos patients spondylarthritique au premier symptôme de la maladie était de 36 ans, contrairement aux autres pays africains où cet âge était plus jeune et variait de 24,1 ans en Égypte (20) et 27 ans au Burkina Faso (28). De même, aux pays d'Europe de Sud notamment au Portugal et en Espagne (22,23), l'âge de début avoisine notre résultat, 26,7 ans et 30,4 ans.

Nos résultats se rapproche plus des séries d'Amérique latine (21,29,30) où les sujets lors du premier symptôme de la maladie était plus âgés atteignant 35,3 ans en Chili (19).

2. Le sexe

Dans les Spondyloarthrites (SA), il existe une prédominance masculine avec un sex-ratio actuellement évalué à 2-3/1 après une meilleure connaissance de la maladie chez la femme, alors qu'il était de 10H/1F en raison d'une sous-estimation des formes féminines (31). Mais lorsqu'on considère l'entité SpA en sa globalité, la prévalence semble équivalente dans les deux sexes (32).

Efficacité de la biothérapie chez les patients atteints de spondylarthrite en fonction de l'âge de début de la maladie

Dans notre série, nous avons noté une légère prédominance masculine avec un sex-ratio (H/F) de 1,73/1, ce qui concorde avec l'étude Française de Canoui et coll, avec un sex-ratio de 1,6 (33), la série Portugaise de Sousa et coll avec un sex-ratio de 1,4 (22). L'étude britannique réalisée par L .P ROBERSTON note une prédominance masculine plus marquée avec un sex-ratio de 3,1 (34).

Dans les séries marocaines menées à l'hôpital El Ayachi (35) (CHU Rabat-salé) et au CHU Hassan II de Fes (36), le sexe ratio H/F était de 2.

Dans d'autres travaux par contre, la prédominance féminine a été plus nette avec un sex-ratio de 0,5/1 aux USA (37) , et de 0,7/1 dans la série Marocaine réalisé à l'hôpital Mohammed VI de Marrakech (38).

Tableau 22 : Age et sex-ratio de la SA selon les différentes séries de la littérature

Auteurs	Pays	Age du diagnostic	Age de début	Sex-ratio
Buschiazzo et coll (29)	Argentine	48,3	-	1,43
Sampaio et coll (21)	Brésil	43,7	31	2,8
Gutierrez et coll (19)	Chile	42	35,3	1,5
Sousa el coll (22)	Portugal	46,5	26,7	1,4
Tayel et coll (20)	Égypte	37,44	24,10	5,2
Reveille et coll (37)	USA	-	-	0,5
Frikha et coll (39)	Tunisie	34,5	25	6,75
Santos-Moreno et coll(25)	Colombie	49,6	-	0,85
Awada et coll (40)	Liban	37,3	26	1,52
Ouédraogo et coll (28)	Burkina Faso	-	27,1	5,5
Sanchez et coll (23)	Espagne	49,2	30,4	2,1

Efficacité de la biothérapie chez les patients atteints de spondylarthrite en fonction de l'âge de début de la maladie

L .P Robertson (34)	Angleterre	48,5	27,9	3,1
Palleiro (30)	Uruguay	41,2	31	-
De Angelis et coll (24)	Italie	48,3	-	3,6
Askari et coll (41)	Jordanie	33,8	-	6,3
Onen (42)	Turquie	-	-	0,72
Ibn yacoub et coll (35)	Rabat	38	32,68	2
Fadoua mourabit (38)	Marrakech	35	38,5	0,71
Khoussar I (36)	Fès	38,06	-	1,72
Notre série	Meknès	40,22	36	1,73

Concernant l'association entre le sexe-ratio et l'âge de début de la maladie, les deux groupes d'étude avaient un nombre comparativement plus élevé de patients de sexe masculin (le ratio hommes/femmes étant de 3,9 dans le groupe SpA adulte et de 13,2 dans le groupe SpA juvénile avec une association statistiquement positive entre le sexe masculin et l'âge jeune de début de la maladie ($P < 0,05$). La prédominance masculine dans l'échantillon de l'étude est cohérente avec d'autres résultats d'enquête, à savoir par Duarte et al. (2014) et Hung An Chen et al. (2012), qui ont noté un nombre plus élevé de répondants masculins dans le groupe de patients souffrant de spondylarthrite ankylosante juvénile[43],[44]

Tableau 23 : Le sex-ratio et l'âge de début de la maladie selon les différentes séries de la littérature

Auteurs	Sexe ratio H/F	
	SpA juvénile	SpA adulte
Duarte et al (44)	6,12	2,4
Millicent Stone et al (45)	2	1,5
Salih Ozgocmen et al (46)	9,75	4,2
Hankjoo Baek et al (47)	19,5	7,1
Notre série	13,2	3,9

3. Le statut marital

Concernant le statut marital, dans notre série 54,64% étaient mariés, et 41,75% célibataires, les divorcés (ées) représentaient 3,09%, alors que les veufs (ves) étaient de l'ordre de 0,5%.

En Corée de sud, les célibataires prédominaient avec 51% versus 49% des mariés (48). Les mêmes données ont été enregistrées en Égypte avec 51,8% et 42,9% de mariés (20). Au Portugal (22), comme dans notre série, les patients mariés étaient majoritaires avec 73,3% versus 28,7% des célibataires.

En ce qui concerne l'âge de début de la maladie, pour les SpA juvéniles 89,47% étaient célibataires et 10,53% étaient mariés contre 30,13% des célibataires et 69,87% des mariés chez les SpA adultes, sans aucune association significative entre le statut marital et l'âge de début de la maladie au cours de la SA ($p=0,233$).

4. Les antécédents

Des rhumatismes dans la famille ont été notés chez 13,4% de nos patients, ce pourcentage était proche de celui en Portugal (22) et en Espagne (23).

11,34% de nos cas étaient tabagiques, ce pourcentage a été beaucoup plus important en Grèce (49).

Tableau 24 : Rhumatisme familial et tabagisme dans les séries de la littérature

Pays	Grèce(49)	Portugal (22)	Espagne(23)	Rabat (35)	Notre série
Rhumatisme familial %	-	29,9	15,3	12	13,4
Tabagisme %	43,2	-	-	14,5	11,3

18,2% des patients avec spondylarthrite juvénile ont présenté des antécédents familiaux de SpA. Ce résultat est beaucoup moins important que ceux rapportés dans la série de Gensler aux Etats unis (30,4%) et de Ozgomen en Turquie (31,6%).(46,50)

Aucune association entre les antécédents personnels ou familiaux et l'âge de début de la maladie n'a été présente dans notre travail avec respectivement $p=0,258$ et $p=0,557$.

IV. Diagnostic positif

A. Données cliniques

La symptomatologie clinique de nos patients était dominée par l'atteinte axiale et des sacro-iliaques, l'ensemble réalisant le syndrome pelvirachidien.

L'atteinte rachidienne était de 95,87%, suivie d'atteinte périphérique dans 68,56%, et d'atteinte enthésique dans 59,8%.

Dans la série Égyptienne, la répartition des syndromes étaient comme suit : 24% d'atteinte axiale , 8% avec une atteinte périphérique et dans 34% une atteinte mixte (axiale, périphérique et enthésique) (20).

Pour Ouédraogo et coll, 84,6% des patients présentaient une atteinte cervicale, 31% des atteintes périphériques et 69,2% avaient des enthésiopathies faites de talalgies inférieures (28).

Pour la série de Askari et Al incluant 22 patients en Jordanie, les premiers symptômes étaient les manifestations axiales dominées par l'atteinte sacro-iliaque chez tous les patients, suivis par l'atteinte périphérique dans 47%, sans avoir étudié l'atteinte enthésique (41).

De nombreuses études ont trouvé des différences significatives sur le plan clinique entre les patients atteints de SpA_j (spondylarthrite juvénile) et ceux atteints de SpA_A (spondylarthrite adulte)(51-54) Les patients atteints de SpA_j ont tendance à avoir plus de symptômes périphériques et moins de symptômes axiaux au début de la maladie par rapport aux SpA_A (51,54-56). L'atteinte périphérique sans atteinte axiale au début semble être une caractéristique unique de la SPA juvénile (46,51) 3,23. Cette différence de schéma axial/périphérique peut perdurer tout au long de l'évolution de la maladie (51). Les SPA_j ont également tendance à faire plus de coxite

et moins de modifications radiographiques de la colonne vertébrale par rapport aux SPAA (50). La fréquence de la coxite chez les patients atteints de SpAj était supposée due à plus longue durée de la maladie. L'étude de Hung Chan et Al confirme qu'il existe un lien entre l'âge de début de la maladie et l'atteinte des sacro-iliaques. (43)

Les profils cliniques de nos patients n'ont pas pu montrer de différences marquées entre les groupes SpAj et SpAA dans la présentation de la maladie. Une forte prévalence de l'atteinte axiale, par rapport à l'atteinte périphérique a été enregistrée dans les deux groupes. Les symptômes axiaux et périphériques sont plus fréquents chez les patients SpAA que chez les patients SpAj. Un schéma de maladie quelque peu similaire a été noté chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante juvénile (SpAj) et adultes (SpAA) dans l'étude de recherche menée par O'Shea et al. (51) (2009), avec la présentation plus fréquente de l'atteinte axiale par rapport à l'arthrite périphérique dans la SpAJ et la SpAA. (57)

i. Syndrome pelvirachidien

Des rachialgies inflammatoires sont fréquentes au cours de la SpA. Elles touchent préférentiellement le rachis lombaire haut et dorsal bas (la jonction dorso-lombaire), mais tout le rachis peut être intéressé. Elles s'améliorent souvent avec l'exercice, s'aggravent au repos et s'accompagnent d'une raideur matinale caractéristique, durant souvent plus de trente minutes, éliminant ainsi le diagnostic de lombalgie commune. L'examen confirme la raideur par l'indice de Schöber, la distance doigts-sol et la distance occiput-mur ou menton-sternum. Ceci n'est malheureusement pas toujours évident et en cas de doute, la présence d'autres symptômes de la maladie prend une importance capitale.

Les patients rapportent souvent des douleurs sacro-iliaques qui peuvent se traduire par des fessalgies ou par des pseudo-sciatiques tronqués. Ces douleurs peuvent être souvent bilatérale ou à bascule, et moins souvent unilatérales. L'examen cherche à reproduire la douleur à la pression directe de la sacro-iliaque, ou à l'appui force du sacrum, malade en décubitus ventral (signe de Trépiéd).

La SPA ne se limite pas à l'atteinte lombo-sacrée. Environ 70% des patients se plaignent d'atteintes cervicales présentée par douleurs et des raideurs. Le risque d'atteinte du rachis cervical dépend essentiellement de la durée de la maladie. Elle est présente chez 20% des patients après 5 ans d'évolution et 70% après 20 ans (58).

L'atteinte du rachis peut évoluer vers l'ankylose. L'ankylose peut se faire parfois en position normale et parfois en position anormale (attitude vicieuse antalgique).

Cette position est la position fœtale : recroquevillée sur soi-même. Les attitudes anormales les plus souvent observées sont la perte de la lordose lombaire (a) (figure 22). Une position penchée en avant due à la cyphose dorsale (b) peut apparaître, puis une ankylose du cou qui empêche le malade à relever la tête (c). L'attitude vicieuse dans les cas les plus graves peut être telle que le malade n'arrive plus à voir droit devant lui (d).

Certaines activités de la vie quotidienne peuvent être donc modifiées comme les longs trajets qui peuvent devenir pénibles du fait de la station prolongée assise et des vibrations. La marche prolongée, le port de charge, le fait de monter ou de descendre les escaliers et bien d'autres gestes physiques très simples peuvent, lors de poussées, devenir autant d'épreuves pour le malade (59).

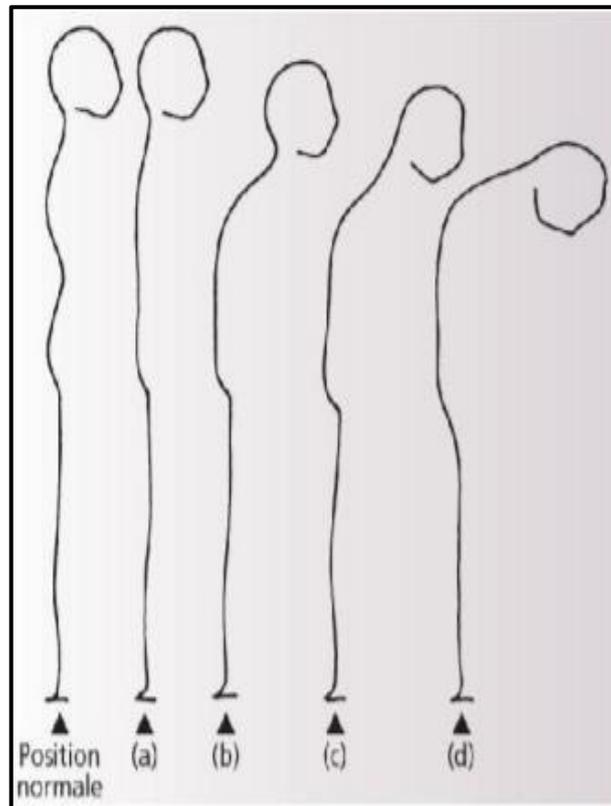


Figure 30 : Les différentes attitudes anormales observées dans la spondylarthrite ankylosante

Dans notre série, l'atteinte pelvi-rachidienne était présente chez 95,87 % des cas.

Pareillement au Chili, 78,8 % des patients avaient une atteinte axiale, dont la lombalgie inflammatoire a été le symptôme le plus fréquent (74,3%) (19).

Au Portugal, la participation axiale a été aussi fréquente (50,5 %), les lombalgies présentaient 63,4 % de l'ensemble des rachialgies (22).

Tableau 25: l'atteinte pelvi rachidienne dans les différentes séries de la littérature

Auteurs	Pays	Rachialgies %	Lombalgies %	Fessalgies %
Gutierrez et coll(19)	Chili	78,8	74,3	51,3
Sousa et coll(22)	Portugal	50,5	63,4	-
Palleiro (30)	Uruguay	68	80	20,8
Notre série	Meknès	81,3	35,9	46,9

En ce qui concerne l'âge de début de la maladie, dans notre série 92,10% des patients avec SpA juvénile présentaient une atteinte axiale contre 97,4% des patients avec SpA adulte.

En analyse bi variée aucune association n'a été retenue entre l'atteinte axiale ($p=0,130$) et l'âge de début de la maladie.

ii. Syndrome articulaire périphérique

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

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



Figure 31 : Orteil en saucisse.

Dans notre série l'atteinte périphérique a été objectivée dans 68,56% des cas. En Jordanie (41), l'atteinte périphérique était présente chez 47 % des patients. Au Portugal (22), l'atteinte périphérique est notée dans 47,5%. Les articulations des membres inférieurs étaient plus touchées que les articulations du membre supérieurs.

Tableau 26: l'atteinte périphérique dans les différentes séries de la littérature

Auteurs	Pays	Atteinte périphérique %
Askari et coll (41)	Jordanie	47
Sousa et coll (22)	Portugal	47,5
Gutierrez et coll (19)	Chili	52,2
Notre série	Maroc	59,4

L'atteinte de la hanche a été objectivée chez 40,72% de nos patients.

La présence d'une coxite constitue à elle seule un critère de sévérité de la maladie, notre série comportait un pourcentage moins important que celui retrouvé à Rabat (35), plus important par rapport aux autres séries, ce qui montre le caractère sévère des SpA au Maroc par rapport aux autres pays notamment d'Amérique latine. (Tableau 27)

Tableau 27 : Fréquence des coxites dans les séries de la littérature

Auteurs	Pays	Coxite %
Askari et coll (41)	Jordanie	9
Ouédraogo et coll (28)	Burkina -Faso	31
Gutierrez et coll (19)	Chili	13,3
Ibn Yacoub et coll (35)	Rabat	47
Notre série	maroc	40,72

En ce qui concerne nos patients avec spondylarthrite juvénile, 76,3% souffraient d'arthrite dont 72% avaient une coxite. Aucune signification entre l'atteinte périphérique au cours de la SA et l'âge de début de la maladie n'a été enregistré dans notre étude avec $p=0,153$.

iii. Atteinte enthésique

Il s'agit de l'atteinte caractéristique des spondylarthropathies : c'est la traduction clinique de l'enthésopathie inflammatoire, ou enthésite. Toutes les enthèses peuvent être atteintes, mais les enthésites siègent de façon préférentielle aux membres inférieurs. Leur localisation la plus fréquente est calcanéenne ; soit rétro-calcanéenne qui correspond à l'atteinte du tendon d'Achille ; soit inféro-interne qui correspond à l'atteinte de l'enthèse de l'aponévrose plantaire. La

tubérosité et le grand trochanter constituent également d'autres localisations enthésiques très fréquentes (58).

La conséquence majeure de l'arthrite avec enthésite dans la vie quotidienne est la douleur, surtout en période de crise. Cependant, elle est la plupart du temps bien contrôlée par les médicaments. Une autre conséquence est la limitation éventuelle des mouvements entravant les activités quotidiennes (60) .

L'atteinte enthésique était présente chez 116 patients soit 59,8%, contre 30,5% en Pérou (61), 29,3% dont 17,3% des orteils ou doigts en saucisse en Égypte (20), 12,4% en Chili (19), 9,3% en Espagne (23) et 7,9% au Portugal (22).

Notre travail a mis en évidence que l'atteinte enthésique était plus importante chez les patients avec SpA Adulte avec 66,70% contre 50% chez les patients avec SpA juvénile. Aucune association significative entre l'atteinte enthésique et l'âge de début de la maladie au cours de la spondylarthrite n'a été observé ($p=0,457$).

B. Atteinte extra-articulaire

En analyse bi-variée aucune association significative entre les atteintes extra articulaires et l'âge de début de la maladie au cours de la SA n'a été enregistré ($p=0,300$), bien qu'il soit décrit en littérature que l'atteinte oculaire notamment l'uvéite antérieure aigue est moins fréquente dans les formes juvéniles (dans 10 a 20% des cas) comparativement aux formes de l'adulte.(62)

iv. Signes généraux

L'asthénie, amaigrissement et la fièvre sont des signes rares mais peuvent être observés dans les arthrites réactionnelles aigus. Ces signes seraient aussi plus fréquents dans les formes à début tardif (> 50 ans)(63).

v. Uvéite

La plus commune des manifestations extra-articulaires et la principale manifestation ophtalmologique retrouvée lors de la SA est l'uvéite. (Figure27)

L'uvéite se caractérise par un œil rouge, douloureux avec photophobie, larmoiement et baisse de l'acuité visuelle (64). Les caractéristiques de l'uvéite dans la Spondylarthrite sont assez spécifiques. Il s'agit d'une uvéite antérieure aigue et habituellement unilatérale. Elle guérit généralement en deux mois sans déficience visuelle résiduelle mais les récives 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.



Figure 32 : Aspect d'une uvéite aigue[71]

Les patients spondylarthritiques ont 20 à 40 % de risque de développer une uvéite, et ce risque est augmenté s'ils sont porteurs de l'antigène HLA-B27. Il n'est pas rare que l'uvéite antérieure aigüe 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. (58,65)

Dans notre série, 13,92% de l'ensemble des patients avaient une uvéite répartis comme suit : 7,9% des SpA juvéniles et 15,4% des SpA adultes ($p > 0,005$) ; pratiquement similaire aux résultats retrouvés en Corée et aux Etats unis(Millicent). Par contre en Turquie et en Brésil, on note un pourcentage plus élevé de patients atteints de SpA juvenile souffrant d'uvéite par rapport aux patients atteints de SpAA.

Tableau 28 : Fréquence des uvéites dans les séries de la littérature

Auteurs	Pays	Uvéite %
Tayel et coll (20)	Egypte	5,3
Sanchez et coll (23)	Espagne	19,4
Chavez C et coll (61)	Pérou	24,6
Palleiro et coll (30)	Uruguay	7,8
Masson et coll (39)	Tunisie	14,45
Gutierrez et coll (35)	Chili	18,6
Notre série	Maroc	13,92

vi. Manifestations cutanée

Dès lésions de psoriasis sont observées chez 10 à 25 % des patients ayant une Spondylarthrite; l'atteinte articulaire périphérique est plus fréquente dans ces cas.

Les patients avec psoriasis cutané peuvent développer une atteinte des sacroiliaques et du rachis dans 5 % des cas.(66)

Le psoriasis provoque des taches rouges arrondies dont la surface est recouverte d'une pellicule blanche épaisse recouvrant l'ensemble du corps. Le psoriasis touche l'ensemble du corps. Les lésions s'observent plus spécifiquement au niveau des coudes, des genoux, du bas du dos ainsi qu'au niveau du cuir chevelu.

Chez la moitié environ des personnes atteintes de psoriasis, il existe des manifestations au niveau des ongles, des mains et des pieds (67). Certaines atteintes sont plus particulièrement associées au rhumatisme psoriasique : l'atteinte du scalp; le psoriasis inversé (dans les plis rétro-auriculaires, axillaires, ombilic, pli interfessier) ; et le psoriasis unguéal (68).



Figure 33 : Psoriasis cutané



Figure 34: Psoriasis unguéal

Dans notre série, le psoriasis cutané a été retrouvé dans 6,7% des cas. Il était beaucoup plus fréquent en Égypte (20) et en Espagne (23) avec un pourcentage de 22,6% et 20,8%. Plus rare dans les séries Sénégalaise (69) et quasiment absent dans le travail publié par Sousa et coll (22).

Tableau 29 : Fréquence des manifestations cutanées dans les séries de la littérature

Auteurs	Pays	Psoriasis
Tayel et coll (20)	Egypte	22,6
Sanchez et coll (23)	Espagne	20,8
Diallo et coll (69)	Sénégal	2,1
Chàvez C et coll (61)	Pérou	6,7
Sousa et coll (22)	Portugal	0
Notre série	Meknès	6,7

vii. Manifestations digestives

Une SpA 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. 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 %. (39,65)

Des études ont montré que le développement de la SpA était plus fréquent chez les sujets ayant des lésions inflammatoires de l'intestin asymptomatiques que chez ceux sans lésions. Ceci suggère que les lésions intestinales, même histologiques, annonceraient le développement d'une SpA chez les patients souffrant de douleurs articulaires non répertoriées. (70)

Le traitement par AINS, 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 gastroentérologue devrait être régulièrement effectué. Les traitements de fond par Méthotrexate ou Sulfasalazine 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. (65)

Les MICI étaient présentes dans 10,8% % des cas dans notre série, ce pourcentage était plus important que celui observé dans les séries de la littérature. (Tableau30)

Tableau 30 : Fréquence des MICI dans les séries de la littérature

Pays	Égypte (20)	Portugal (22)	Uruguay (30)	Chile (19)	Espagne (23)	Sénégal (69)	Corée (48)	Notre série
MICI%	1,3	2	4	5,5	6	2,1	1,1	10,82

C. Données biologiques :

i. Vitesse de sédimentation et Protéine C Réactive

L'intérêt de la vitesse de sédimentation VS et de la protéine C réactive CRP est limité au début de l'évolution de la SpA ; ils sont à un taux normal chez la moitié des patients. Aucune supériorité de la CRP ou de la VS n'a été rapportée et la corrélation entre l'activité de la SpA et ces marqueurs est faible (71,72).

Un syndrome inflammatoire plus fréquent et plus intense est observé dans certaines formes périphériques, en particulier dans les AR à porte d'entrée digestive, les arthrites des entéropathies et certains phénotypes du rhumatisme psoriasique.

Cependant, dans les formes purement axiales, le syndrome inflammatoire peut être discret ou absent dans près de 30% des cas. Au total, quand elles sont présentes, ces anomalies biologiques sont des marqueurs d'évolutivité des SpA et ne peuvent

être considérées comme des outils diagnostiques de la maladie (31).

Dans notre étude, le syndrome inflammatoire a été objectivé chez 49,2%. La VS a été accélérée chez 60,7% des cas, et la CRP dans 54,23%.

Dans notre série, la moyenne du syndrome inflammatoire était proche des résultats des autres séries de la littérature.

Tableau 31: Moyennes de la VS et la CRP dans les différentes séries

Auteurs	Pays	VS	CRP
Tayel et coll (20)	Égypte	36,79	-
Palleiro et coll (30)	Uruguay	31,2	6,2
Gutierrez et coll (19)	Chile	21,7	16,2
Onen et coll (42)	Turquie	16,56	10,07
Notre série	Maroc	38,85	32,88

Concernant l'âge de début de la maladie, les patients avec SpA juvénile ont également montré des niveaux élevés de CRP avec une moyenne de $40,27 \pm 38,67$ et de VS avec une moyenne de $39,24 \pm 27,55$ dans leur profil biologique contrairement à leur homologue SpA, ce qui concorde avec les résultats retrouvés dans la revue systématique de Jadon et al. (73)

Au total le syndrome inflammatoire n'avait aucune association statistiquement significative avec l'âge de début de la maladie.

ii. HLA-B27

Il existe une forte association entre l'antigène HLA B27 et la SpA. La présence de l'HLA B27 a été rapportée dans 70- 90% des cas de SpA. Cette prédisposition

généétique varie selon les différents groupes ethniques, elle est plus répandue dans les pays du nord (71,74).

L'HLA B27 est un outil peu coûteux et très utile pour le diagnostic précoce de la SpA : en l'absence de Sacroiliite radiographique, la présence de l'HLA B27 augmente la probabilité d'avoir une SpA devant des rachialgies inflammatoires chroniques chez un sujet jeune(74-76).

Cependant, l'HLA B27 n'est pas spécifique (8 % dans la population générale). Ainsi il n'est pas suffisant pour poser ou exclure le diagnostic de SpA (77,78).

Dans notre série, l'HLA-B27 a été demandé chez 53 patients et était positif chez 35 patients (18,04%). En comparant avec les résultats d'autres travaux en Egypte(20), et en Burkina Fasso(28), en Jordanie (41), en Corée(48), nous avons un pourcentage de positivité HLA-B27 faible.

Tableau 32 : Fréquence de l'HLA B27 dans les différentes séries

Pays	Liban(40)	Jordanie (41)	Corée (48)	Egypte (20)	Burkina Faso (28)	Kuwait (79)	Notre série
HLA-B27 %	25	75	94,8	58,6	55	25,7	18,04

Concernant nos deux groupes d'études, 21,05% des SpA juveniles avaient un typage HLA-B27 positif contre 17,2% des SpA Adultes. L'analyse bi-variée n'a pas montré d'association significative entre le typage HLAB-27 positif et l'âge de début de la maladie avec petit $p=0,957$.

Tableau 33 : Typage HLAB-27 et l'âge de début de la maladie dans les séries de la littérature.

Auteurs	Typage HLAB-27 %	
	SpA juvénile	SpA adulte
Duarte et al(44)	79,6	67,9
Hung An Chen et al (80)	94	86,5
Hankjoo Baek et al(47)	100	98,2
Notre série	21,05	17,2

D. Données radiologiques

a. Radiographie standard

La technique d'imagerie de référence pour le diagnostic de la SpA était la radiographie standard. En effet, les critères de New York modifiés, outils diagnostic largement utilisés, requièrent la présence d'une sacro-iliite détectée par radiographie (81).

i. Atteinte de la sacro-iliaque

La sacro-iliite représente l'atteinte la plus spécifique de la pathologie. Elle est bilatérale et symétrique. Elle est détectée par une radiographie antéropostérieure du bassin de face, permettant de déterminer 5 stades radiologiques⁹⁰. (37)

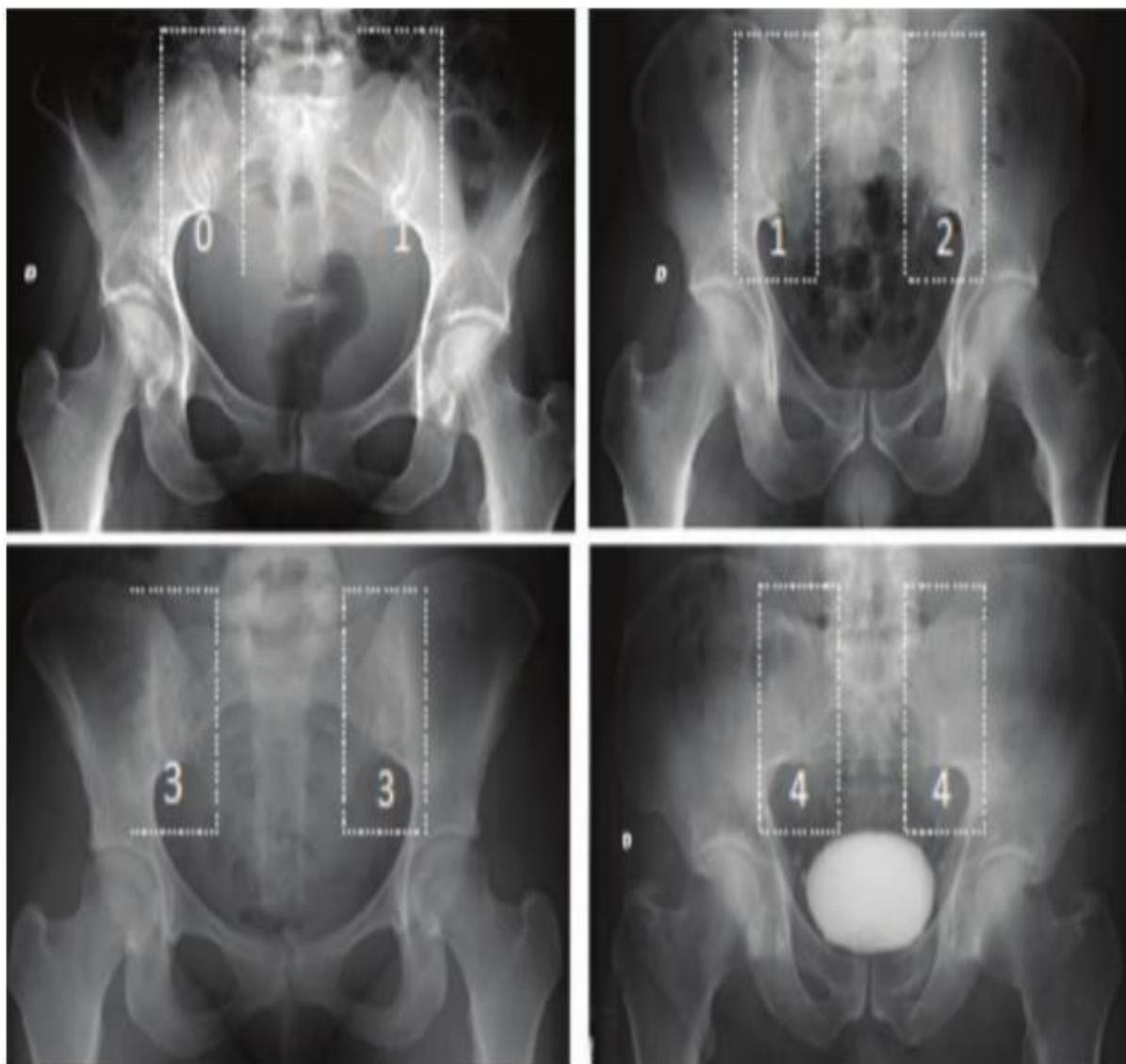


Photo 5 : Différents stades de sacroiliite radiologique⁹⁰

0): Aspect normal de l'articulation sacro-iliaque - 1) : Pseudo-élargissement de la partie inférieure de l'articulation -2) : Déminéralisation sous chondrale et début d'érosion -3) : érosions franches ; sclérose importante des berges articulaires -4): Fusion des berges articulaires ; avec ankylose de l'articulation.

Dans notre série, la sacro-iliite a été objectivé dans 87,63% des cas. Cette sacro-iliite était classée selon le stade radiologique de Forrestier en stade I dans 2,58%, stade II dans 12,37%, stade III dans 41,75% et stade IV dans 30,93%.

Nos résultats sont proches de ceux de la série libanaise (40) : 78% et de ceux de Burkina-Fasso (28): 100%. Cependant, ils étaient plus importants que ceux retrouvés en Corée 69,8% (48). La sacro-iliite n'était présente en Egypte (20) que chez la moitié des patients. Ceci confirme le retard diagnostique dans notre contexte puisque les changements radiologiques peuvent prendre jusqu'à 9 à 10 ans après le début de la maladie avant d'être présent.

Pour nos patients avec une SPA juvénile, 92,11% ont une atteinte sacro-iliaque à la radio standard versus 86,54 % chez les SPA adultes.

ii. Atteinte du rachis

Les anomalies de l'imagerie du rachis dans les spondylarthrites sont habituellement présentes dans les stades avancés de la maladie et n'ont donc jamais fait partie des critères de classification de la spondylarthrite car seuls 3 à 5 % des patients atteints, n'ont pas de signes d'imagerie aux sacro-iliaques [99](82).

Les radiographies peuvent montrer des lésions de type destructif représentées par les érosions des coins vertébraux antérieurs dite spondylite antérieure de romanus) et des lésions de type prolifératif telles que les syndesmophytes : ponts osseux à base étroite et direction verticale, discrets ou diffus aboutissant au maximum à l'aspect de colonne en bambou, une mise au carré des vertèbres ou le « squaring » vertébral, et l'ankylose vertébrale (83,84).



Photo 6 : Atteinte caractéristique à la radiographie de la charnière dorso-lombaire avec un Romanus et mise au carré des vertèbres (A) une ossification en « pont » : syndesmophyte (B) (85).

iii. Atteinte périphérique

Les atteintes articulaires périphériques peuvent être destructives, elles doivent surtout faire rechercher précocement une coxite.



Photo 7: Aspect radiologique montrant une coxite radiologique bilatérale chez un patient du service (HMMI)

Dans notre étude, la coxite radiologique était présente chez 14,8% des cas. Elle était unilatérale dans 11% des cas et bilatérale dans 30% des cas. Ce chiffre est proche des données retrouvées en Jordanie 9% (41) et moins élevé qu'en Liban (40) avec 27,55%.

A noter que 73,68% des patients avec SpA ont présenté une atteinte périphérique contre seulement 32,69% des patients avec SpAA.

iv. Atteinte enthésique

Radiologiquement, les enthésites prennent la forme d'une épine au niveau de l'insertion du tendon d'Achille sur le calcanéum postérieur, également au niveau de l'insertion de l'aponévrose plantaire sur le calcanéum inférieur. (figure)



Photo 8 : Atteinte caractéristique à la radiographie du pied de profil objectivant l'aspect d'une enthésite (85).

a. Échographie des enthèses

L'échographie des enthèses est une technique simple et non invasive, elle permet d'observer les enthésites lors des poussées. Elle est d'une aide importante pour évaluer et préciser l'origine exacte des douleurs (synovite, bursite, enthésite) (84) .

Les signes décrits dans les différentes études sont les suivants : épaissement ou aspect hypo échogène du tendon à son insertion, calcifications intra tendineuses, modifications du périoste, enthésophytes, augmentation de taille des bourses adjacentes traduisant la présence d'une bursite associée (84).

La standardisation de l'examen et la réalisation de grandes études prospectives devraient permettre, dans un avenir proche, aux experts de l'OMERACT-

EULAR, de valider cet examen et de déterminer sa place dans la stratégie de diagnostic précoce et de suivi des SpA axiales et/ou périphériques (86).

b. Imagerie par résonance magnétique

C'est le seul examen sensible et détecte les lésions inflammatoires au stade pré-radiographique, l'IRM a pris une place importante dans le diagnostic des spa, menant l'ASAS à intégrer celle des sacro-iliaques, dans sa dernière version des critères de classification publiée en 2009. En effet, cet examen permet la mise en évidence d'un signe important qui est l'œdème médullaire osseux en hyposignal T1 et en hypersignal T2 avec saturation de graisse ou STIR. Celui-ci est le témoin de l'inflammation osseuse ou ostéite qui est un signe pathognomonique de SpA (83).

La séquence évolutive fait succéder l'œdème, la conversion graisseuse et l'ostéosclérose. La conversion graisseuse et l'ostéosclérose sont la marque d'une séquelle de l'inflammation et non d'une activité de la maladie. On retrouve volontiers des lésions d'âges différents sur un même rachis. Les aspects d'inflammation non spécifique en imposent parfois pour des métastases, mais le contexte clinique permet de redresser le diagnostic [97].

Selon des recommandations nationales et internationales, l'IRM des sacro-iliaques (SI) est indiquée quand les radiographies sont normales ou douteuses. L'IRM rachidienne peut aussi être indiquée dans l'évaluation diagnostique chez un patient ayant des lombalgies inflammatoires (86). Un article de synthèse sur l'utilisation de l'IRM de l'articulation sacro-iliaque dans l'évaluation des suspicions de SpA axiale dans la routine quotidienne a déclaré que l'imagerie avancée n'est qu'un élément dans un processus diagnostique déductif complexe, qui prend en compte les caractéristiques cliniques ainsi que les biomarqueurs et d'imagerie (72).

Les limites de l'IRM restent le manque de disponibilité et d'accessibilité pour beaucoup de patients. De plus l'examen est souvent restreint à une région anatomique et la durée d'acquisition des différentes séquences est souvent longue (72).

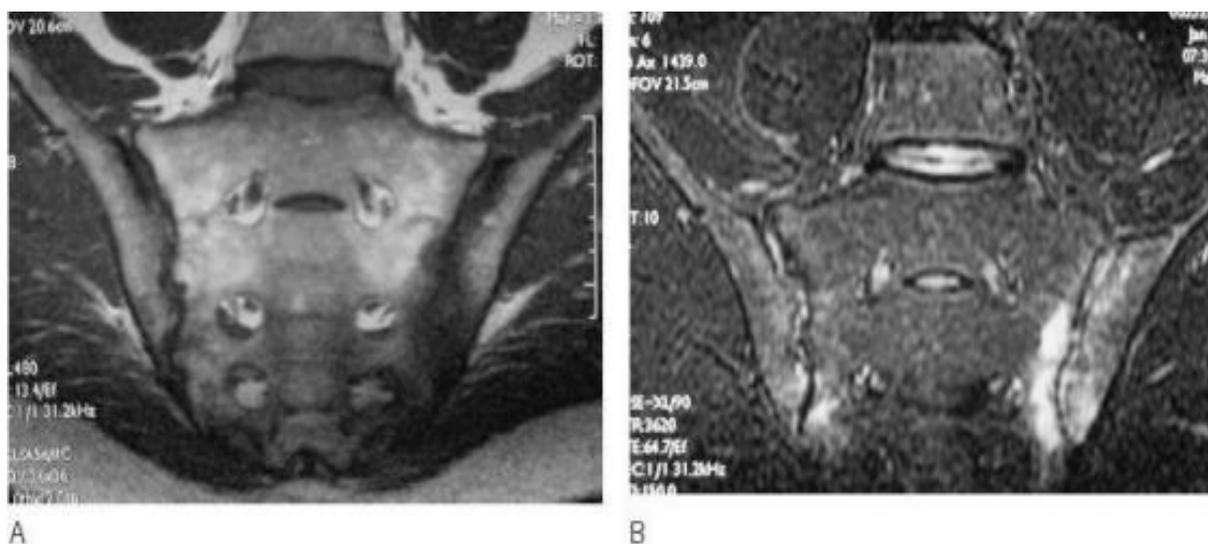


Photo 9 : IRM des sacro-iliaque[103].

A. Séquence T1 : hypo signal sur les deux berges de l'articulation sacro-iliaque, en particulier gauche.

B. Séquence en équivalent de T2 : hyper signal sur les berges de la sacro-iliaque gauche.

Dans notre étude, une sacro-iliite était présente sur 42,4 % des IRM faites. Nos résultats étaient proches de ceux objectivé dans la série Canadienne avec 41,7% 93, et la série de Larbi et coll avec 50% 94.

Tableau 34 : Données des IRM SI dans les différentes séries de la littérature

Auteurs	VandenBerg ⁹³	Larbi ⁹⁴	Dougadous ⁹⁵	Weber ⁹⁶	Notre série
Sacro-illite%	41,7	50	47,4	69,1	42,4

Dans notre série, l'IRM des SI demandé à 51 patients est revenue pathologique chez 45 patients spondylarthritiques, 13,16% de total des patients avec SpAJ et 25,64% des patients avec SpAA.

Les résultats des analyses statistiques ne montrent pas de corrélation significative entre l'âge de début de la maladie et les lésions structurales.

c. Ostéodensitométrie

L'ostéoporose ou ostéopénie accompagne la maladie dès les stades précoces et est responsable d'une diminution de la masse osseuse, principalement au niveau de la colonne vertébrale. La prévalence de cette ostéoporose, mesurée par l'ostéodensitométrie chez les patients atteints de SA, varie de 19 à 62 % 97. Dans notre étude 11,4% de nos patients étaient ostéoporotiques parmi eux 16 patients avec spondylarthrite adulte.

V. Prise en charge thérapeutique de la SpA

Les stratégies thérapeutiques dans la SpA ont évolué en parallèle aux progrès des connaissances physiopathologiques et des moyens thérapeutiques (arrivée des agents biologiques, petites molécules) et à l'avancée de nouveaux concepts : Treat To Target. (87,88)

La prise en charge d'un patient atteint de SpA doit être globale et pluridisciplinaire, s'attachant à prendre en charge les différentes manifestations de la maladie, les comorbidités, et également les dimensions psycho-sociales. Cette prise en charge fait appel à des moyens non pharmacologiques (information, éducation, rééducation) et des moyens pharmacologiques (AINS, infiltrations, traitements conventionnels, bio-médicaments, petites molécules) et exceptionnellement la chirurgie.

La SMR a élaboré des recommandations concernant la prise en charge thérapeutique des malades atteints de spondyloarthrite en 2017. Quelle soit à prédominance axiale ou périphérique, le patient devra être pris en charge de façon holistique, en commençant par l'éducation thérapeutique du patient sur sa maladie et ses traitements, une bonne hygiène de vie ainsi que la pratique d'exercices de rééducation. Ensuite selon le type d'atteinte articulaire, on pourra lui proposer des infiltrations de corticoïdes locaux sur les sites articulaires périphériques symptomatiques, et /ou les anasthéses le cas échéant. La prise d'AINS reste à ce jour le traitement de fond de première ligne. La SMR recommande une rotation en cas d'échec du traitement de 3 AINS pendant 2 semaines avant d'envisager les autres traitements de fonds. En cas de Spaaxiale, la SMR recommande de débiter par un anti-TNF pendant au moins 3 mois. En cas de réponse inadéquate, on pourra prescrire un autre anti-TNF ou un anti-IL17. En cas de Spa périphérique, on envisagera un DMARDs pendant au moins 3 mois avant d'envisager un traitement biologique (anti-TNF en 1^{ere} ligne vu le recul qu'on a avec ces molécules). (Figure 11).

Efficacité de la biothérapie chez les patients atteints de spondylarthrite en fonction de l'âge de début de la maladie

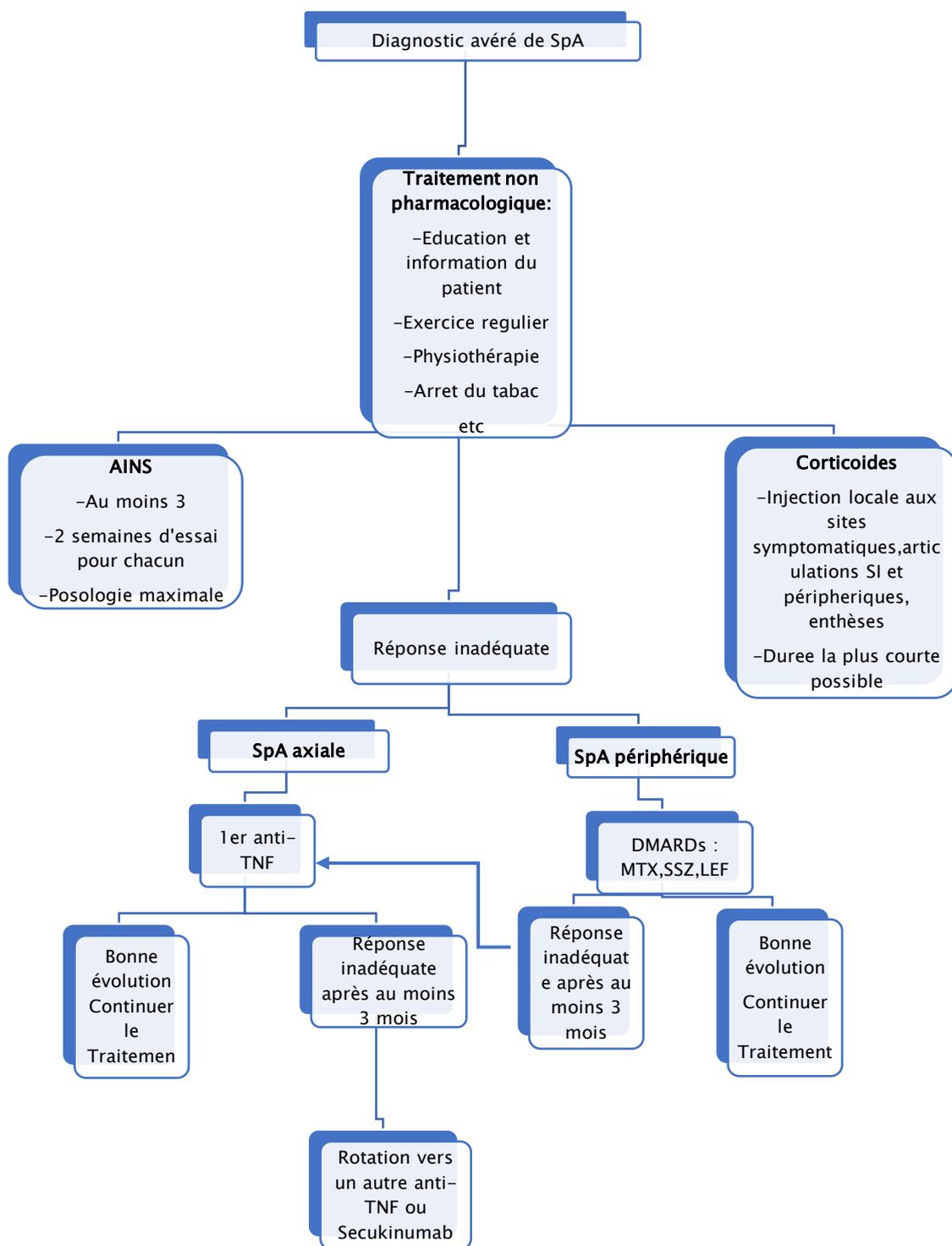


Figure 37: Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) pour la prise en charge thérapeutique des malades atteints de spondylarthrite ankylosante (SpA) grave.

1. Moyens pharmacologiques

a. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans le traitement des SpA est reconnue de longue date et démontrée par plusieurs essais randomisés (89). Les AINS améliorent les atteintes axiales et périphériques de la SpA, bien qu'aucune efficacité n'ait été démontrée sur les atteintes extra-articulaires (90,91). L'effet des AINS est non significatif sur les marqueurs biologiques de l'inflammation (91). Certaines études suggéraient aussi un effet structural et une réduction de la progression radiologique des SpA axiales radiographiques vues à un stade précoce, mais le niveau de preuve est insuffisant pour recommander une utilisation continue à pleine dose (92).

Selon une méta-analyse incluant 26 études contrôlées randomisées, Wang et al.(93) ne trouvaient pas de différence significative entre les différents types d'AINS en matière d'efficacité clinique. Le choix de l'AINS sera plutôt basé sur le profil du patient, en particulier l'appréciation des risques cardiovasculaires, gastro-intestinaux et rénaux. Le naproxène est privilégié si des facteurs de risque cardiovasculaire sont relevés chez le patient (94). En cas de problème digestif, un inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase (anti-Cox2) ou un gastro-protecteur peuvent être utilisés. En cas de MICI associée, un anti-Cox2 peut être prescrit après concertation avec le gastro-entérologue et pour une courte durée (95).

Etant donné la variabilité individuelle de la réponse aux AINS, il est important de changer la classe d'AINS après plusieurs essais si nécessaires. La durée de 15 jours/AINS proposée par les recommandations ne doit pas être considérée comme un seuil de déclenchement d'une prescription de biomédicament (96-98). L'AINS doit être

utilisé à dose optimale recommandée, en optant pour des formes galéniques à libération prolongée (96).

Dans le traitement de la SpA juvénile, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont généralement utilisés en première ligne. Ils sont souvent efficaces sur la douleur et la raideur, avec un soulagement de la douleur observé chez environ deux tiers des patients dès les 48 premières heures, similaire aux adultes. Cependant, il existe des cas où les AINS ne sont pas efficaces et ne ralentissent pas la progression de la maladie chez certains patients atteints de SpA juvénile. En d'autres termes, bien que les AINS soient généralement efficaces, ils peuvent ne pas fonctionner pour tous les patients atteints de SpA, juvénile ou adulte, et ne pas avoir d'effet sur l'évolution de la maladie.

Dans notre série, 53,1 % des patients étaient sous AINS, nos résultats rejoignent ceux de la série Péruvienne (61). En Turquie (42), pour des patients référés au centre d'Izmir, le pourcentage de recours aux AINS ne dépasse pas la moitié des patients, les autres patients recevaient en général un traitement de fond à base de sulfasalazine ou une biothérapie du fait de l'inefficacité antérieure des AINS.

La répartition selon l'âge de début de nos patients était comme suit : 78 patients avec SpA adulte soit 50% , et 19 patients avec SpA juvenile soit 50%.

b. Corticothérapie

Les injections locales de corticoïdes aux sites symptomatiques (arthrite et enthésite notamment) peuvent être envisagées (4, 15). Plusieurs essais contrôlés contre placebo d'injections radioguidées des articulations sacro-iliaques ont montré une diminution significative de la douleur avec un minimum d'effets secondaires. Ces injections peuvent être guidées par une imagerie complémentaire (échographie couplée au Doppler puissance, Tomodensitométrie, ou scopie) (98).

Le recours à la corticothérapie orale est exceptionnel dans la prise en charge des SpA. En plus de son efficacité limitée, l'utilisation des corticoïdes per os est associée à un risque accru d'effets secondaires, en l'occurrence, le rebond d'un psoriasis (97). Par conséquent, la corticothérapie générale, si elle est jugée nécessaire, par exemple en cas de contrôle non satisfaisant d'une atteinte articulaire périphérique, en l'absence d'alternative thérapeutique, elle doit être prescrite pour une durée courte et à la dose minimale efficace (96,97).

Dans notre série, nous avons eu rarement recours à la corticothérapie orale chez nos patients : 22,16 %. En Egypte, ce pourcentage a été aussi faible (20). En Chili, 40% des patients étaient sous corticothérapie orale (19).

c. Antalgiques

A ce jour, l'utilisation des antalgiques dans la SpA n'a fait l'objet d'aucun essai clinique randomisé. Les antalgiques sont surtout utilisés pour traiter les douleurs résiduelles ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux AINS (97).

d. Traitements de fond conventionnels

Les immuno-modulateurs (disease modifying anti-rheumatic drugs [cDMARDs]) (méthotrexate, sulfasalazine et léflunomide) n'ont montré aucune efficacité dans les SpA axiales ou enthésitiques isolées. Une revue systématique de la littérature sur le méthotrexate et deux études sur le léflunomide ont conclu qu'il n'y avait pas de preuve évidente de leur efficacité dans la SpA axiale (100,101). Des essais du MTX à 10 mg par semaine étaient négatifs, mais l'absence de bénéfice pourrait être expliquée par les faibles doses utilisées. Une autre étude non contrôlée sur le MTX à 20 mg par semaine n'a montré aucun effet sur l'atteinte axiale, mais une diminution du nombre d'articulations gonflées (102,103). Les preuves d'efficacité de la sulfasalazine reposent sur 8 essais contrôlés qui ont montré un bénéfice pour

l'atteinte articulaire périphérique (98). Un récent essai contrôlé contre placebo a montré une certaine amélioration des signes axiaux (104). Des effets clinique et radiographique modestes ont été observés dans un deuxième essai (104,105). Selon les données actuelles de la littérature, la sulfasalazine est peu bénéfique pour l'atteinte axiale. Par ailleurs et à la différence de la polyarthrite rhumatoïde (PR), aucun de ces médicaments n'a permis de prévenir ou de diminuer significativement la progression des dommages structuraux.

Les cDMARDs pourraient être envisagés en cas d'atteinte articulaire périphérique insuffisamment contrôlée par les AINS et/ou les injections locales de corticoïdes. Ils peuvent avoir également une efficacité sur des manifestations extra-articulaires (psoriasis, uvéites, MICI) (106). Le choix de la molécule sera donc adapté au profil du patient. Par ailleurs, ces molécules peuvent être utilisées en association aux biothérapies. Le mode et les précautions d'emploi des cDMARDs sont superposables à ceux appliqués dans la PR.

Dans notre série, nous avons eu recours au méthotrexate chez 36,44% de nos patients contre 50,6% en Egypte (20), et 44% en Chili (19), où l'atteinte périphérique était beaucoup plus importante. La répartition selon l'âge de début était comme suit : 32 patients avec SpA adulte soit 20,4% , et 7 patients avec SpA juvenile soit 18,9%.

La sulfasalazine a été prescrite chez 53,3% des patients, dont 28,7% avaient une spondylarthrite forme de l'adulte et 32,4% avec spondylarthrite juvenile. En Egypte, 52 % était sous ce traitement (20) , au Pérou 56,7 % (61).

Tableau 35: Traitements de fond classiques utilisés dans les séries de la littérature

Pays	Egypte(20)	Portugal(22)	Pérou(61)	Uruguay(30)	Chili(19)	Turquie(42)	Notre série
MTX %	50,6	22,1	21,9	36	44	-	36,44
Sulfasalazine%	52	38,5	56,7	28	27,5	33,3	53,3

e. Biothérapies

Grâce aux avancées spectaculaires de la génétique et de la recherche en Biologie moléculaire et cellulaire, on assiste, depuis ces dernières années, à L'essor d'une nouvelle classe de médicament : la biothérapie.

Ces nouveaux outils biologiques, fondés sur l'utilisation de molécules, de cellules, voire de tissus issus du vivant ont permis l'identification de cibles thérapeutiques très spécifiques pour pouvoir agir au cœur de la maladie.

En effet, pour les maladies où les thérapeutiques sont malheureusement peu efficaces voire inexistantes, l'essor des biomédicaments est une véritable aubaine pour les médecins et les patients. Ils ont démontré leur grande efficacité dans l'amélioration clinique, pronostique et de la qualité de vie des patients et ont bouleversé la prise en charge de certaines affections inflammatoires chroniques, notamment la spondylarthrite.

❖ Types de biothérapies

• Anti-TNF alpha

Différents agents anti-TNF α et plus récemment leurs bio-similaires sont mis sur le marché et ont l'AMM dans le traitement de différentes formes de la SpA. Actuellement au Maroc, on dispose de cinq agents anti-TNF α (adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab, certolizumab) et deux bio-similaires de

l'Infliximab et de l'adalimumab. Le premier médicament biologique, l'Infliximab, a été approuvé pour la spondylarthrite ankylosante en 2000 au Maroc.

Ces traitements représentent un progrès majeur dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de SpA. Leur efficacité clinique a été démontrée dans 24 plusieurs essais contrôlés randomisés contre placebo, dont la plupart étaient des études à court terme (6 mois ou moins) (107).

Il n'y a pas de hiérarchie dans le choix de l'anti-TNF α , le choix du produit tient en compte des préférences du patient, des comorbidités, de risque infectieux, en particulier la tuberculose ainsi que la présence d'éventuelles atteintes extra-rhumatologiques (psoriasis, MICI, uvéites).

Malgré leur efficacité, les anti-TNF α connaissent des échecs ou des échappements. Ces échappements peuvent être partiellement attribués à des phénomènes d'immunogénicité (apparition d'anticorps anti-bio-médicament) surtout avec les anticorps monoclonaux (108). Il faut signaler aussi, la possibilité de survenue d'effets « paradoxaux », (par exemple, survenue d'une uvéite, d'un psoriasis ou d'une maladie de Crohn ou de sarcoïdose de novo sous anti-TNF α) (109-111).

Les bio similaires des anti-TNF α ont les mêmes indications et les mêmes caractéristiques (dosages, formes galéniques, excipients) que le princeps. Actuellement, deux bio-similaires de l'Infliximab (Remsima) et de l'adalimumab (Amgevita et Hulio) sont disponibles au Maroc avec les mêmes indications que le princeps. D'après une étude issue du registre de biothérapie de la SMR, les auteurs concluent à une efficacité similaire de biosimilaire de l'Infliximab (Remsima®) par rapport au Rémicade® chez les patients atteints de SpA (112).

Selon les différentes recommandations (SMR 2017 (97) , SFR 2018 (96), ACR 2019 (98)), Les anti-TNF α devraient être proposés aux patients ayant une maladie

dont l'activité est persistante malgré le traitement conventionnel. La mise en route et le suivi du traitement par anti-TNF α s'effectueront selon les recommandations et conseils de pratique : gestion globale des anti-TNF α selon les fiches pratiques du CRI et les recommandations de la SMR (97,113).

- **Anti-interleukine 17**

Les IL-17 jouent un rôle physiopathologique clé dans la SpA axiale. De nombreux travaux récents positionnent l'IL17 comme une importante cible thérapeutique potentielle dans la SpA, d'où le développement de plusieurs bio-médicaments anti-IL17 (114) comme le sécukinumab (115) , l'ixékizumab (116) ou le brodalumab (117). Actuellement, seuls le sécukinumab et l'ixékizumab ont l'AMM dans le traitement de la SpA.

Le sécukinumab (Cosentyx®), est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre l'interleukine-17A. C'est le 1^{er} anti-IL17 approuvé dans le traitement de la SpA axiale radiographique et non radiographique, le psoriasis et le rhumatisme psoriasique (118). Le sécukinumab a été approuvé par les autorités réglementaires marocaines pour le traitement de la spondylarthrite axiale en 2015, cependant il n'a pas encore d'AMM pour la nr-axSpA. Il a démontré une efficacité structurale avec réduction de l'inflammation des sacro-iliaques et ralentissement de la progression radiographique. Il a également démontré son efficacité sur les signes cliniques de la SpA par rapport au placebo dans trois des quatre essais de phase III (119).

L'ixékizumab (Taltz®) est un anticorps monoclonal anti-IL17A. Son efficacité clinique et structurale dans la SpA axiale radiographique et non radiographique et sa tolérance à long terme (jusqu'à 2 ans), sont démontrées par les études COAST (120,121) .

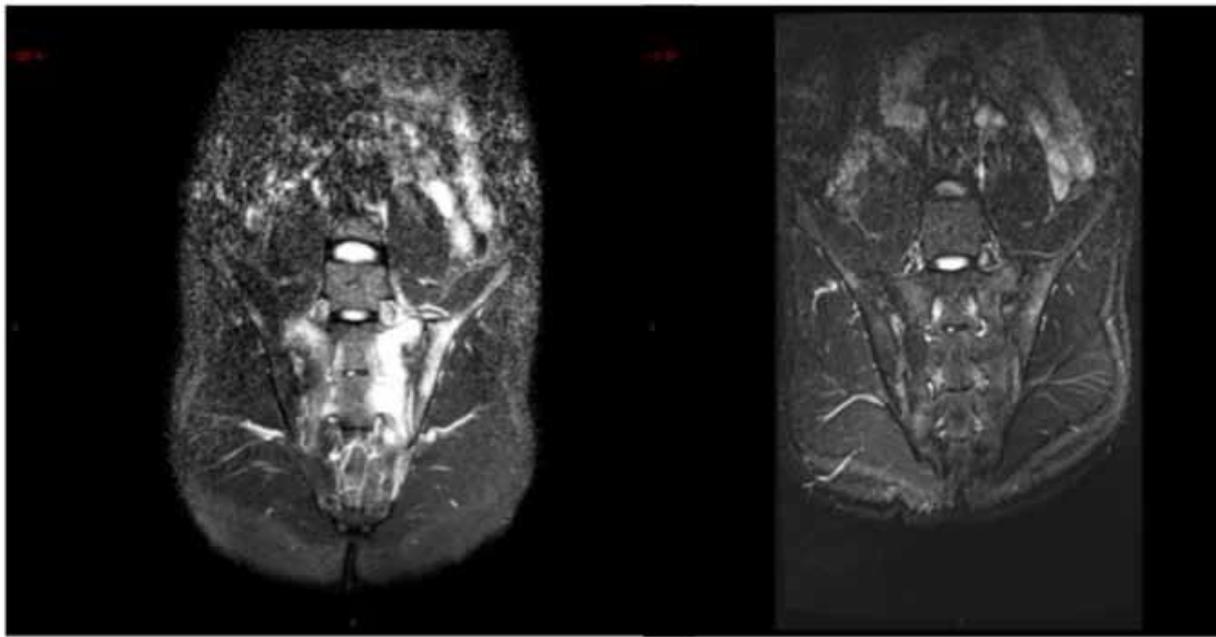
Le sécukinumab et l'ixékisumab constituent une option thérapeutique de la SpA axiale active modéré et sévère, en cas d'échec ou d'intolérance aux AINS ou aux anti-TNF (98) .

Des études publiées en 2015 dans Nature Medicine (122), montrent l'efficacité des anti-IL-17 dans le psoriasis cutané, avec ou sans atteinte articulaire (figure 6).

Une des études à St-Luc « Spondyloarthritis clinic », montre l'efficacité du Sécukinumab (anti-IL-17A) dans l'axSpA.(123) (figure 7).



Figure 36 : Évolution sous Secukinumab: atteinte périphérique
Chez une patiente de la soixantaine, souffrant de rhumatisme psoriasique.



*Photo 10 : Évolution sous Secukinumab : atteinte des sacro-iliaques
Chez un patient de 24 ans, souffrant de Spondyloarthrite axiale*

IRM CORO -STIR (avant traitement) (à droite)

Zone hyperintense (blanche) au niveau des sacro-iliaques, à prédominance gauche.

IRM CORO -STIR (après traitement) (à gauche)

Quasi-disparition des zones d'activité (blanchâtre) après 8 mois de traitement par Secukinumab (anti-IL-17A).

- **Anti-interleukine 12/23**

L'identification de l'axe IL23/Th17 a conduit au développement de nouveaux biologiques ayant comme cible l'IL-23 et l'IL-12. On dispose des anti-IL-12/23p40 commune à l'IL-12 et l'IL-23 comme l'Ustékinumab et les anti-IL-23p19 comme le Guselkumab et Risankizumab.

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre la sous-unité p40 commune à l'IL-12 et l'IL-23. L'efficacité de l'ustékinumab dans la SpA axiale a été évaluée dans 3 essais contrôlés randomisés en double insu, avec des résultats décevants (124). Cependant, il a démontré son efficacité dans le RP par deux essais contrôlés randomisés de phase III (PSUMMIT 1 et 2) (125). Cette efficacité concerne l'arthrite, la dactylite, l'enthésite.

Peu après son AMM en 2016, le traitement de la spondylarthrite ankylosante au Maroc inclut l'utilisation d'anti-IL 12/23, notamment l'ustékinumab. Cependant, leur utilisation peut être limitée par des considérations financières et d'accès aux médicaments.

- **Autres biothérapies**

Plusieurs essais cliniques contrôlés et non-contrôlés avec anakinra (anti-IL1) (126), abatacept (127), tocilizumab (anti-IL6) (128), et rituximab (anti-CD20) (129) ne trouvent pas d'efficacité consistante chez les patients atteints de SpA.

- **Petites molécules (tsDMARDs)**

Le tofacitinib est un tsDMARDs inhibiteur de la Janus kinase. Il inhibe préférentiellement la signalisation de JAK3 et JAK1 avec une sélectivité fonctionnelle par rapport à JAK2. L'efficacité et la bonne tolérance de Tofacitinib dans la SpA axiale radiographique a été démontrée respectivement par deux essais cliniques contrôlés de phase II (63) et de phase III (64)

De nouvelles molécules anti-JAK1 (Upadacitinib (66) et Fligotinib (67)) ont démontrées leurs efficacités dans la SpA axiale.

i. **Efficacité des biologiques**

▪ **Dans la SpA juvénile**

Les traitements biologiques, notamment les anti-TNF, ont fait la preuve de leur efficacité dans les spondyloarthrites juvéniles.

Dans notre série l'Adalimumab et l'Etanercept étaient les molécules biologiques les plus utilisées chez les patients avec spondylarthrite juvénile avec un pourcentage de 36,8% et 34,2% . On a noté une amélioration importante sur le plan clinique avec une réduction de l'ASDAS-CRP supérieure à 1,1 à 24 semaines. L'efficacité s'est maintenue à 3 ans sans effet secondaire.

Dans l'étude observationnelle de Huggle et al. (130), une amélioration significative, dès la sixième semaine, du nombre d'arthrites et d'enthésites, des marqueurs biologiques d'inflammation et du score de qualité de vie, est notée chez des SPAJ traitées par infliximab ou étanercept. Une rémission est obtenue dès le 6eme mois et maintenue pendant 3 ans et demi.

Dans les études prospectives de Sulpice (131) et Otten (132), l'efficacité clinique et biologique est nette à trois mois et persiste à 12 et 15 mois avec la réduction, voir l'arrêt, du traitement symptomatique et une épargne cortisonique.

L'étude CLIPPER (133) est une étude multicentrique qui a étudié en ouvert l'efficacité et la tolérance de l'étanercept pendant 12 semaines chez des enfants avec une forme évolutive d'oligoarthrite, arthrite avec enthésite ou arthrite psoriasique. Chez le groupe ERA, une amélioration de 30 % (ACR Ped30) a été notée chez 83,3% sans effet secondaire inattendu. Le même résultat a été rapporté dans l'étude randomisée en double aveugle de Horneff et al (134) ; une réduction de l'activité de la maladie évaluée

par l'ACR Ped30 et le JADAS10 et une amélioration de la qualité de vie évaluée par le CHAQ qui ont été maintenues jusqu'à la 24^{ème} semaine.

L'ACR PED30 est un critère couramment utilisé dans les essais cliniques et la recherche clinique pour mesurer l'efficacité des traitements chez les enfants atteints de polyarthrite juvénile. Pour satisfaire au critère de réponse ACR PED30, un patient doit présenter une amélioration d'au moins 30% dans au moins trois des six critères suivants de l'ACR :

1. Le nombre d'articulations enflammées.
2. Le nombre d'articulations douloureuses.
3. L'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient et/ou le médecin.
4. L'évaluation globale de la douleur par le patient et/ou le parent.
5. La mesure de la fonction physique.
6. Les marqueurs biologiques d'inflammation, tels que la vitesse de sédimentation (VS) ou le taux de protéine C-réactive (CRP).

Le JADAS10 (Arthritis Disease Activity Score 10) est un indice composite utilisé dans l'évaluation de l'activité de la polyarthrite juvénile. Il est calculé en combinant 10 variables cliniques, biologiques et globales, attribuant des scores à chaque variable en fonction de son importance dans l'évaluation de l'activité de la maladie. Les variables prises en compte dans le JADAS10 comprennent le nombre d'articulations enflammées, le nombre d'articulations douloureuses, la vitesse de sédimentation (VS) ou le taux de protéine C-réactive (CRP) comme marqueurs d'inflammation, ainsi que l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient et/ou le médecin).

Quant à l'adalimumab, il était l'objet d'une étude randomisée versus placebo chez 46 enfants ERA réfractaires (135). La réduction du nombre d'arthrites actives

Efficacité de la biothérapie chez les patients atteints de spondylarthrite en fonction de l'âge de début de la maladie

était significative à 12 semaines. L'efficacité s'est maintenue à un an sans complication iatrogène.

Tableau 36 :Liste des principales études concernant la pharmacothérapie de la spondylarthrite à début juvénile

Auteurs et année	Anti-TNF alpha	Nombre de patients	Durée de traitement	Résultats
Homeff 2015 (134)	Etanercept	41	24semaines	ACR 30 atteint par 30% de la cohorte et JADAS10 diminué chez 87% des patients
Hormeff 2012 (135)	Adalimumab	32	12-24 semaines	Diminution significative de tous les paramètres d'activité
Otten 2011 (132)	Etanercept, Adalimumab, Infliximab	22 ERA	1999-2010	32% de la cohorte ont atteint une maladie inactive, 38% après 15 mois et 63% après 27 mois
Weiss 2018 (39)	Adalimumab, Etanercept, Infliximab	217	1année	Maladie inactive atteinte par plus de 1/3 des patients sur 5 semaines. Amélioration significative de nombre d'articulations gonflées et douloureuses rapportée par le patient et cJADAS10

▪ **Dans la SpA adulte**

Les traitements biologiques sont une option thérapeutique efficace pour le traitement de la SpA chez les adultes.

Dans notre série 32,5% des patients avec spondylarthrite adulte ont été sous Etanercept, 28,6% sous Adalimumab, 26,1% sous Infliximab, 10,2% sous Golimumab et 1,9% sous Secukinumab (anti-IL17). Tous les paramètres ont diminué significativement à 6 mois et à 12 mois. Sur le plan clinique on note une diminution importante des articulations gonflées et douloureuses, de la raideur matinale et de la fatigue générale. Le patient présente une meilleure mobilité des articulations touchées, en particulier de la colonne vertébrale et des articulations sacro-iliaques. Ceci s'est traduit par une amélioration significative de l'indice fonctionnel BASFI. En outre, sur le plan biologique on a objectivé une réduction des marqueurs inflammatoires, tels que la vitesse de sédimentation (VS) et la protéine C-réactive (CRP), indiquant une diminution de l'activité inflammatoire dans le corps. En complément, Les radiographies de suivi montrent une absence de nouvelles lésions radiographiques, notamment des syndesmophytes ou des sacroiliites, indiquant une réduction de l'inflammation et de la progression des lésions osseuses.

L'efficacité est restée maintenue de façon croissante ; elle s'est traduite par l'amélioration significative du BASDAI, du BASFI, de la CRP moyenne et la réduction de l'ASDAS CRP supérieur à 1,1 chez tous les patients.

Trois larges études pivots ont évalué l'impact de l'Etanercept, de l'Infliximab et de l'Adalimumab chez des malades atteints de spondylarthrite ankylosante avérée (évoluant en moyenne depuis une dizaine d'année), active (BASDAI > 4) et n'ayant pas d'ankylose complète du rachis (136) .

Les trois molécules ont montré leur capacité à contrôler très rapidement, en l'espace de deux semaines, les signes et symptômes de la maladie. Avec une amélioration significative de l'atteinte axiale et articulaire périphérique, de la fonction mesurée par l'indice BASFI ainsi que de la fatigue et de la qualité de vie.

Selon Huang et al (137) Le taux de réponse sous ADA est de 67,2% et 50% selon Van der Heijd et al (138) . Pour l'éta nercept, Gorman et al ont rapporté un taux de réponse de 80% (139).

ii. Tolérance des biologiques

Les bio-médicaments semblent être des traitements rapidement efficaces et globalement bien tolérés. Néanmoins, des effets secondaires rares mais potentiellement graves comme le risque de réactivation d'une tuberculose latente, l'apparition ou l'aggravation d'une pathologie démyélinisante doivent être considérés lors de l'utilisation de ces agents.

▪ Dans la SpA juvénile

Dans notre série un seul patient avait présenté une intolérance digestive à type de nausées et de vomissements, 2 patients ont présenté une tuberculose maladie dont une était extra-pulmonaire et finalement on a enregistré 1 cas d'infection urinaire (on n'a pas pu identifier les germes en cause) et un autre d'infection ORL.

Les inhibiteurs du TNF ont suscité des inquiétudes quant à leur innocuité depuis leur introduction (140). Compte tenu du rôle du TNF- α dans le fonctionnement et le développement du système immunitaire, les inquiétudes concernant les inhibiteurs du TNF se concentrent sur leur potentiel immunosuppresseur. En effet, le risque de réactivation d'une infection tuberculeuse latente est bien connu et un dépistage approprié doit être adopté en conséquence [43]. Le risque de malignité chez les patients sous inhibiteur du TNF est encore débattu, car la présence de plusieurs

variables (antécédents médicamenteux, rôle de l'inflammation chronique dans la carcinogénèse, etc.) rend cette analyse difficile (130).

Le potentiel d'immunogénicité des produits biologiques a été récemment mis en évidence par plusieurs études (141). En effet, les molécules chimériques présentent un risque plus élevé de développement d'anticorps anti-médicaments que les produits biologiques entièrement humanisés. L'immunogénicité peut affecter l'efficacité du médicament en favorisant son élimination ou en raison de la formation d'anticorps anti-médicaments neutralisants, et peut également induire des réactions allergiques lors de la perfusion. Le développement d'anticorps anti-médicaments a été observé chez des patients atteints d'AJI sous inhibiteurs du TNF, ce qui peut avoir un impact clinique important (142). Les anticorps monoclonaux (infliximab et adalimumab) présentent un risque plus élevé de développement d'anticorps neutralisants que les protéines de fusion (étanercept) (134).

L'apparition ou la récurrence d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) sous anti-TNF alpha a été décrite uniquement dans les spondylarthropathies et les arthrites juvéniles idiopathiques. Celle-ci est de 0,8 nouveau cas pour 100 patients années traités dans la SA (109), et de 1,9 nouveaux cas pour 100 patients années dans les arthrites juvéniles idiopathiques (143).

▪ **Dans la SpA adulte**

La tolérance des anti-TNF alpha au cours du traitement de la SpA forme de l'adulte apparait identique aux utilisations des autres agents biologiques. Il convient donc d'appliquer les mêmes précautions de prescription: respect des contre-indications, bilan pré-thérapeutique et surveillance (144).

En ce qui concerne la tolérance de nos patients vis-à-vis des anti-TNF alpha, cent trente-trois patients (84,7%) de notre population avaient une bonne tolérance

aux anti-TNF alpha. Les patients qui avaient présenté des effets indésirables étaient au nombre de 24 (15,2%): trois patients avaient présenté une tuberculose pulmonaire TPM+ et un patient avait une tuberculose extra-pulmonaire avec preuve histologique. Quatre cas d'infection ORL, deux cas d'infection urinaire, deux cas de pneumonie et onze cas d'infections non spécifiques ont été également répertoriés. Enfin, un seul cas de réaction cutanée diffuse était noté.

En confrontant nos résultats à ceux de la littérature nous avons évalué les effets indésirables des biologiques comme suit :

➤ **Risque infectieux**

Les médicaments biologiques peuvent augmenter le risque d'infections chez certains patients. Cela peut être dû à leur mode d'action, qui peut affecter le système immunitaire, ou à leur utilisation chez des patients atteints de maladies chroniques ou d'autres conditions médicales sous-jacentes qui peuvent compromettre leur système immunitaire.

Une méta analyse récente des essais randomisés avec revue systématique de la littérature avait pour objectif de déterminer l'effet des 5 anti-TNF sur le risque de survenue d'infections (infections sévères, la tuberculose, les infections opportunistes, et toutes les infections) au cours de la PR, la PSA et le RP (145) . Cette étude avait conclu à une augmentation significative du risque d'infections en général de 20%, des infections sévères de 40% et de la tuberculose de 25%. Une autre méta-analyse très récente(146) sur 24 RCT a analysé le risque infectieux dans les spondyloarthrites et la SPA. Cette étude n'a pas montré d'augmentation du risque d'infections sévères, d'infections opportunistes ou de la tuberculose dans cette pathologie.

Dans la spondylarthrite et les autres maladies inflammatoires traitées par des médicaments biologiques tels que les anti-TNF alpha ou le rituximab, il existe un

risque de réactivation de l'hépatite B et C. Cependant, le risque précis dépend de plusieurs facteurs, notamment de l'état immunitaire du patient, de la sévérité de la maladie hépatique sous-jacente et du type de traitement biologique utilisé.

Dans ce contexte, il est recommandé que tous les patients atteints de spondylarthrite qui vont être traités avec des médicaments biologiques soient dépistés pour l'hépatite B et C avant de commencer le traitement. Les patients qui ont été exposés à ces virus doivent être traités pour l'hépatite B ou C avant de commencer le traitement avec ces médicaments.

➤ **Réactivation de la tuberculose**

La tuberculose constitue actuellement le risque principal du traitement par anti-TNF alpha. Il est établi qu'il existe une augmentation de l'incidence de la tuberculose chez les patients traités par Infliximab. Depuis l'article de Keane J et al qui avait décrit 70 cas (147). Ces tuberculoses sont caractérisées par une grande fréquence des formes extra pulmonaires (55 % des cas) ainsi qu'une rapidité d'apparition après la mise en route du traitement par Infliximab (72 % des cas dans les trois premières perfusions, 94 % des cas dans les six premières perfusions) (148).

Dans notre série, un cas de tuberculose pulmonaire sous Infliximab s'est déclaré à la 3^{ème} 6 semaines après le début du traitement. Rejoignant ainsi les caractéristiques des tuberculoses sous Infliximab rapportées dans la littérature. 2 autres cas de tuberculoses extra-pulmonaires ont été rapportés dans notre étude.

Le risque de tuberculose apparaît aussi augmenté avec l'Adalimumab et l'Etanercept. Toutefois, le risque est 3 à 4 fois supérieur sous Infliximab et Adalimumab qui sont tous deux des anticorps monoclonaux, que sous Etanercept (149). Cette différence de risque résulte d'un effet différent sur les monocytes macrophages, les premiers entraînant une lyse complétement dépendante de ceux-ci

après fixation sur le TNF, et le troisième n'ayant pas cet effet (148) . Perfusion, 6 semaines après le début du traitement. Rejoignant ainsi les caractéristiques des tuberculoses sous Infliximab rapportées dans la littérature. Ce risque de tuberculose a amené l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) à établir en 2002 des recommandations concernant la prévention et la prise en charge de TBK

➤ **Risque néoplasique**

Les données des études cliniques concernant le risque néoplasique dans les spondyloarthrites sont limitées et ont jusqu'à présent été entravé par leur faible puissance ou par le suivi à court et moyen terme. Récemment, une étude combinant les données du suivi au long cours de deux registres : le registre Suisse (Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS)) et le registre danois (DANBIO) a été publiée (150). Cette étude souligne qu'il n'existe pas d'association entre l'exposition au long cours des anti-TNF et le risque de cancer quel que soit le type.

➤ **Réactions paradoxales**

Une réaction paradoxale est définie comme étant l'apparition sous anti-TNF α ou autre biologique d'une pathologie normalement traitée ou améliorée par les bio-médicaments.

Parmi les manifestations cutanées paradoxales décrites dans la littérature on trouve:

- Psoriasis paradoxale ou éruptions psoriasiformes
- Dermatoses granulomateuse
- Nodules rhumatoïdes
- Lichen plan

Une revue de 200 cas a été publiée par Collamer et al (151) . Parmi ceux-ci, 43% des patients étaient traités pour une PR, 26% pour spondylarthrite et 20% pour une maladie de Crohn. Les trois anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab) sont impliqués. Les lésions cutanées décrites disparaissaient spontanément dans 26% des cas et persistaient malgré l'arrêt des traitements dans 5% des cas, 66% pouvaient poursuivre le traitement. Parmi les patients pour lesquels un changement de traitement vers un autre anti-TNF alpha est réalisé, 52% n'ont pas eu de récurrence des lésions (152).

Manifestations digestives : L'apparition ou la récurrence d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) sous anti-TNF alpha a été décrite uniquement dans les spondylarthropathies et les arthrites juvéniles idiopathiques. Celle-ci est de 0,8 nouveau cas pour 100 patients années traités dans la SA (109), et de 1,9 nouveaux cas pour 100 patients années dans les arthrites juvéniles idiopathiques (143).

➤ **Auto AC et auto-immunité**

Les médicaments biologiques pour la SPA, tels que les inhibiteurs du TNF sont largement utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques et leur administration est parfois associée à la génération d'auto-anticorps. Alors que la génération d'anticorps antinucléaires et, plus rarement, celle d'anticorps anti-ADN sont fréquentes, le développement de maladies auto-immunes au cours de traitements par anti-TNF est rare et nécessite d'être rapidement identifié pour une prise en charge adaptée. Une évaluation clinique et immunologique minutieuse devrait être réalisée avant le début du traitement afin de caractériser les signes précurseurs de ces troubles auto immuns et neurologiques (153). Ces traitements devraient être

suspendus en cas d'apparition de symptômes neurologiques nouveaux, de signes évocateurs de LES, de syndrome de type lupique ou de vascularite ou en cas d'implication des viscères. Il peut alors être nécessaire de proposer des thérapies par corticoïdes, immunosuppresseurs et/ou immunoglobulines par voie intraveineuse. Seules les manifestations très mineures liées aux biomédicaments et après évaluation du rapport bénéfice/ risque et sous suivi devraient permettre d'envisager la poursuite du traitement.

➤ **Démyélinisation**

L'usage des anti-TNF α est formellement contre-indiqué en cas de sclérose en plaques (SEP) avérée et évolutive.

iii. **Comparaison de l'efficacité des biothérapies en fonction de l'âge de début de la maladie**

Dans cette étude, nous avons évalué l'efficacité des biologiques chez les patients atteints de spondylarthrite à début juvénile et ceux atteints de spondylarthrite à début adulte.

L'âge de début est un facteur important qui peut affecter la présentation clinique et radiologique de la SPA. Bien que cette observation ait été confirmée dans de nombreuses études, notre étude suggère que cela peut ne pas avoir d'impact significatif sur la réponse thérapeutique aux biologiques chez les patients atteints de SPA. Nous avons constaté que la réponse thérapeutique aux biologiques, mesurée par l'ASDAS-CRP, était similaire entre les patients atteints de SPA à début juvénile et ceux à début adulte. (Figure 10)

Cette similitude de la réponse thérapeutique pourrait être expliquée d'une part par le fait que les deux groupes de patients avaient des caractéristiques cliniques similaires, y compris le niveau d'activité de la maladie et le taux de CRP à l'introduction du biologique, et d'autre part par l'utilisation d'un critère de réponse objective qui est l'ASDAS.

Il est également important de noter que nos résultats sont en accord avec les résultats d'autres études qui ont montré que l'âge de début est un facteur important dans la présentation de la SPA.

En effet, nos résultats sont cohérents avec une étude récente de Huang H al. (76) qui a également trouvé que l'âge de début n'avait pas d'impact significatif sur la réponse thérapeutique aux biologiques.

Cette étude a utilisé une méthodologie systématique pour évaluer si l'âge au début de la maladie avait une incidence sur la réponse à la thérapie biologique chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA). Les auteurs ont mené une recherche systématique dans les bases de données PubMed, Embase, Cochrane Library et Web of Science jusqu'en mai 2020 pour sélectionner des études qui rapportaient l'efficacité de la thérapie biologique chez des patients atteints de SA stratifiés par âge au début de la maladie.

Au total, 14 études ont été incluses dans cette revue systématique. Les résultats ont montré que l'âge de début de la maladie n'affectait pas la réponse à la thérapie biologique chez les patients atteints de SA. Les auteurs ont conclu que l'utilisation de la thérapie biologique chez les patients atteints de SA ne devrait pas être restreinte en fonction de l'âge de début de la maladie.

Les résultats suggèrent que d'autres facteurs, tels que la durée et la gravité de la maladie, pourraient être des prédicteurs plus importants de la réponse à la thérapie

biologique chez les patients atteints de SA. Néanmoins, les auteurs ont noté que l'étude présentait certaines limites, telles que l'inclusion d'études avec des conceptions d'étude différentes et des agents biologiques différents.

En résumé, cette étude a montré que l'âge au début de la maladie n'était pas un prédicteur de la réponse à la thérapie biologique chez les patients atteints de SA. Ces résultats ont des implications cliniques importantes pour la prise en charge de la SA et soutiennent l'utilisation de la thérapie biologique chez les patients atteints de SA, indépendamment de l'âge de début de la maladie.

Une autre étude publiée par Zhang et Al a examiné l'impact de l'âge de début sur la réponse thérapeutique aux anti-TNF chez les patients atteints de SpA axiale. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de corrélation significative entre l'âge de début et la réponse thérapeutique, mesurée par la réduction des symptômes et l'amélioration de la fonction physique.

- Zhang Z, et al. Age at onset of spondyloarthritis in relation to clinical characteristics and response to anti-TNF therapy.

Le jeune âge est un facteur prédictif d'une bonne réponse clinique au traitement par inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) α chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) ; l'objectif de l'étude était donc de déterminer les différences liées à l'âge dans les fonctions cellulaires, qui peuvent prédire la réponse. Des patients atteints de SA à forte activité de la maladie ont été traités par des inhibiteurs du TNF α pendant 12 semaines. Sur la base du pourcentage d'amélioration de l'indice d'activité de la maladie de la spondylarthrite ankylosante de Bath (BASDAI), les patients ont été divisés en deux groupes : ceux qui répondaient au traitement et ceux qui n'y répondaient pas. Les évaluations cytométriques et cliniques ont été effectuées au début de

l'étude, puis 4 et 12 semaines après le début du traitement anti-TNF α . L'expression des marqueurs d'activation sur les cellules T et la coloration des cytokines intracellulaires ont été réalisées. Le pourcentage initial de cellules CD8 produisant du TNF α était plus faible chez les répondeurs que chez les non-répondeurs ($20,8 \pm 2,9$ vs $40,7 \pm 8,2$; $P = 0,04$ dans le test T) et a augmenté dans le groupe répondeur au cours du premier mois de traitement ($20,8 \pm 2,9$ vs $30,3 \pm 2,5$; $P = 0,02$). En outre, son niveau de base était corrélé à l'âge ($r = 0,7$; $P = 0,0009$), mais pas à l'amélioration du BASDAI ajustée en fonction de l'âge. Il n'y avait pas de différences dans le pourcentage initial d'IL-4, d'IL-17A et d'IFN γ dans les cellules CD4 et CD8, ni dans l'expression de CD25, CD28 et CD69 sur ces cellules entre les répondeurs et les non-répondeurs. Cependant, le niveau de base des cellules CD4+CD28null est en corrélation avec le pourcentage d'amélioration du BASDAI lorsqu'il est analysé comme une variable continue ajustée à l'âge ($r = -0,4$; $P = 0,048$). Les prédicteurs cliniques de la réponse ont également été déterminés. L'influence de l'âge sur la réponse au traitement anti-TNF α chez les patients atteints de SA pourrait être médiée par les cellules CD8 productrices de TNF α .

Notre étude est la première à utiliser le score ASDAS-CRP pour évaluer la réponse thérapeutique chez ces deux groupes de patients.

Par ailleurs, d'autres études antérieures ont suggéré que les patients atteints de spondylarthrite à début juvénile ont tendance à avoir une meilleure réponse au traitement que les patients atteints de spondylarthrite de la forme adulte.

Prenant l'exemple de l'étude de Rodriguez AM et al (82). L'âge de début, selon les auteurs était un facteur prédictif de la réponse à long terme aux anti-TNF chez les patients atteints de SpAj.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la survie médicamenteuse à 10 ans des inhibiteurs du TNF de première intention chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), de spondylarthrite ankylosante (SA), de rhumatisme psoriasique (RP) et d'arthrite juvénile idiopathique (AJI). Les chercheurs ont comparé les taux réponse aux biologiques et les motifs d'arrêt du traitement entre les populations adultes et juvéniles. Les données ont été recueillies à partir d'un registre local pour les patients atteints de PR, de SA, de PsA et d'AJI traités par l'infliximab, l'éta nercept ou l'adalimumab entre 1999 et 2015. La survie médicamenteuse jusqu'à 10 ans a été évaluée à l'aide de la méthode Kaplan–Meier et comparée en fonction de l'âge, de l'agent TNFi et de la réponse au traitement. Les résultats ont montré que la survie médicamenteuse était similaire chez les patients adultes et juvéniles. Cependant, les motifs d'arrêt du traitement étaient significativement différents entre les deux groupes, avec une plus grande proportion de patients adultes arrêtant le traitement en raison d'une inefficacité. L'éta nercept a présenté la survie médicamenteuse la plus élevée chez les patients adultes, tandis que l'infliximab était associé à la survie médicamenteuse la plus faible chez les patients juvéniles. En outre, les complications gastro–intestinales, neuropsychiatriques et oculaires n'ont été observées que chez les patients juvéniles, tandis que les infections graves et les tumeurs malignes ont été plus fréquentes chez les adultes.

En somme, les auteurs ont conclu que, la survie médicamenteuse à 10 ans était similaire chez les deux populations de patients adultes et juvénile, cependant la réponse aux anti–TNF était significativement différente.

Ceci peut être expliqué par plusieurs hypothèses :

–Tout d'abord, les patients atteints de spondylarthrite à début juvénile pourraient présenter une forme plus bénigne de la maladie avec une inflammation

moins prononcée. Pour cela, ces patients ont obtenu des résultats meilleurs en termes de réduction du score ASDAS-CRP après traitement.

Ensuite, il est possible que les patients atteints de spondylarthrite à début juvénile aient une réponse immunitaire différente de celle des patients atteints de spondylarthrite adulte. Plus précisément, les patients atteints de spondylarthrite à début juvénile pourraient avoir une réponse immunitaire plus faible contre les antigènes HLA-B27, qui sont souvent associés à la spondylarthrite. Cette hypothèse est étayée par des études antérieures qui ont montré que les patients atteints de spondylarthrite à début juvénile ont une prévalence plus faible d'anticorps contre les antigènes HLA-B27 que les patients atteints de spondylarthrite adulte.

Enfin, il est possible que d'autres facteurs, tels que les comorbidités, puissent influencer la réponse au traitement. Les patients atteints de spondylarthrite à début juvénile ont tendance à avoir moins de comorbidités que les patients atteints de spondylarthrite adulte, ce qui pourrait influencer la réponse au traitement.

Dans l'ensemble, nos résultats ne montrent pas de corrélation significative entre l'âge de début de la maladie et la réponse thérapeutique chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale. Ces résultats ont des implications importantes pour la gestion clinique des patients atteints de spondyloarthrite axiale, en particulier pour les jeunes patients chez qui la maladie est souvent diagnostiquée à un stade précoce. Il est essentiel que les cliniciens considèrent les biothérapies comme une option de traitement pour les patients atteints de spondylarthrite axiale juvénile, en particulier chez ceux qui ne répondent pas aux traitements conventionnels, dont le gold standard est le méthotrexate.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats et mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à cette similitude de réponse thérapeutique entre les deux groupes de patients.

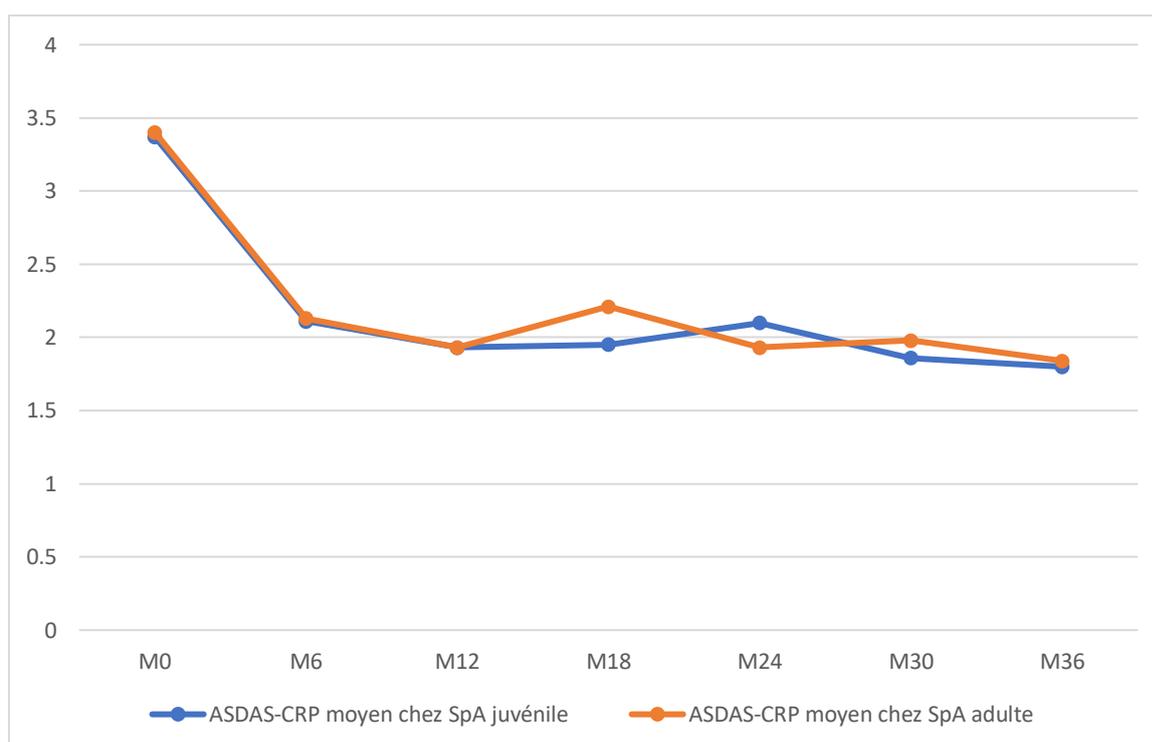


Figure 37 : Evolution de L'ASDAS-CRP sous biologique chez les deux groupes

2. Moyens chirurgicaux

La chirurgie du rachis dans la SpA comprend l'ostéosynthèse (arthrodèse) pour stabiliser les fractures et les ostéotomies pour corriger les déséquilibres antérieurs sévères. Elle a fait l'objet de plusieurs séries de cas qui ont montré des résultats intéressants en termes d'amélioration fonctionnelle. Il s'agit cependant d'une chirurgie difficile avec risque de complications (intubation, complications vasculaires et neurologiques)

Par ailleurs, plusieurs études observationnelles ont démontré l'efficacité de la prothèse totale de hanche (PTH) dans le cas de la SpA, cela même quand elle est effectuée à un âge jeune. Selon les recommandations en vigueur, La PTH (la prothèse totale de la hanche) peut être envisagée chez les patients avec douleur réfractaire, gêne fonctionnelle sévère et lésion articulaire structurale, indépendamment de l'âge (154,155). D'après les différentes recommandations (SFR (2018), SMR (2017)), l'indication chirurgicale doit être posée au cas par cas en tenant compte de la douleur et de l'incapacité fonctionnelle sous traitement, de l'atteinte structurale et des attentes du patient.

3. Moyens non pharmacologiques

Ils correspondent à l'éducation et l'information du patient, la rééducation et la prise en charge des aspects psycho- sociaux de la maladie.

L'information et l'éducation thérapeutique font partie intégrante de la prise en charge non pharmacologique d'un malade atteint de SpA. Il s'agit de l'information du patient sur sa maladie, les traitements disponibles, les modalités d'évaluation et du suivi, et permet ainsi d'aider à la décision partagée avec le médecin traitant. L'arrêt du tabac nécessite une attention particulière compte tenu de sa faible réponse clinique et de sa progression radiographique (83).

La place de la rééducation dans la prise en charge des patients atteints de la SpA a été confirmée par plusieurs études et méta-analyses (156) (74, 75). Elle combine la kinésithérapie, l'appareillage et des programmes personnalisés d'auto-rééducation. Bien qu'adaptée à l'état clinique du patient, elle est recommandée à tous les stades de la SpA avec atteinte axiale clinique ou radiographique. La rééducation a

démontré son efficacité sur la douleur, la mobilité rachidienne et les capacités fonctionnelles des patients (157).

CONCLUSION

Les biothérapies représentent une avancée majeure dans le traitement de la spondylarthrite. Elles ont prouvé leur efficacité pour réduire les symptômes de la maladie, améliorer la fonction physique et la qualité de vie des patients atteints. Bien que le traitement précoce de la maladie soit toujours recommandé pour éviter une détérioration irréversible des articulations, les biothérapies peuvent offrir une option de traitement efficace pour les patients dont la maladie ne répond pas aux traitements conventionnels.

Il convient toutefois de noter que l'âge de début de la maladie n'a pas d'impact sur l'efficacité des biothérapies. En effet, ces traitements peuvent être utilisés chez des patients de tout âge pour aider à contrôler les symptômes et améliorer la qualité de vie. Cependant, il est important que les patients soient évalués régulièrement pour surveiller leur réponse au traitement et ajuster si nécessaire.

RESUME

Efficacité des traitements biologiques dans la spondylarthrite en fonction de l'âge de début de la maladie

Introduction :

les spondylarthrites (SpA), constituent un groupe d'affections hétérogène de rhumatismes inflammatoires chroniques ayant en commun des manifestations axiales et /ou périphérique, des manifestations extra-articulaires, un substratum anatomique commun (l'enthèse) avec une tendance à l'ossification et à l'ankylose et enfin un terrain génétique particulier (association a l'antigène leucocytaire humain HLA B27), c'est une affection qui touche avec prédilection l'adulte jeune mais les âges extrêmes ;l'enfant et le sujet âgé ne sont pas épargnés. La prise en charge médicamenteuse de cette maladie a considérablement évolué avec l'irruption de biothérapies ciblant les processus inflammatoires et réputées très efficaces.

Objectifs :

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la biothérapie chez les patients atteints de spondylarthrite en fonction de l'âge de début de la maladie.

Méthodes :

Étude transversale, observationnelle et multicentrique portant sur 194 patients suivis pour Spondylarthrite, répondant aux critères ASAS 2009 sous biothérapie, inclus dans le registre de biothérapie de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR) de mai 2017 à janvier 2020.

L'efficacité thérapeutique a été évaluée par ASDAS-CRP pour deux groupes de patients: **un groupe A** de 38 patients (19,6%) avec un âge de début de la maladie <16ans (forme juvénile) et **un groupe B** de 156 patients (80,4%) dont l'âge de début >16ans.

Résultats :

Groupe A : l'âge moyen au moment de diagnostic était de 25,39, sexe ratio H/F 4,2, VS médiane 41,6 mm/h ; CRP moyenne =39,5 mg/l ; 92,3% des patients avaient une atteinte axiale, 79,2% une atteinte périphérique et 41,7% une atteinte enthésique. HLA B27 était positive chez 21,05% des patients.

Groupe B : l'âge moyen au moment de diagnostic était de 43,8, sexe ratio H/F 1,4, VS médiane =38,8 mm/h ; CRP moyenne =26,4 mg/l ; 97,5% des patients avaient une atteinte axiale, 66,1% une atteinte périphérique et 63,6% une atteinte enthésique. HLA B27 était positive chez 17,3% des patients.

Concernant l'impact de la biothérapie, la proportion de répondeurs ASDAS-CRP chez le groupe A et le groupe B à 6 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois, 30 mois et 36 mois était respectivement comme suit : 40,9 % versus 27,2% (p=0,736) ; 47,4% vs 30,8 % (p=0,164) ; 31,3% vs 28,9% (p=0,531) ; 35,3% vs 39,7%(p=0,736) ; 20% vs 38,2% (p=0,225) ; 58,3% vs 41,1%(p=0,264).

Conclusion :

La prise en de la spondylarthrite est complexe faisant intervenir des procédés médicamenteux et non médicamenteux. L'avènement des biologiques a permis dans la grande majorité des cas un contrôle optimal de la maladie quel que soit le sexe.

Notre étude n'a pas retrouvé de corrélation, statistiquement significative entre l'âge de début de la maladie et la réponse au traitement durant les durées de contrôle.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Wendling D, Hecquet S, Fogel O, Letarouilly JG, Verhoeven F, Pham T, et al. Actualisation 2022 des recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite, incluant le rhumatisme psoriasique. *Rev Rhum.* 1 mai 2022;89(3):210-22.
- [2] López-Medina C, Jiménez-Gómez Y, Moltó A, Schiotis RE, Marzo-Ortega H, van Gaalen FA, et al. Facteurs de risque cardiovasculaire chez des patients atteints de spondyloarthrite originaires du nord de l'Europe et des pays méditerranéens : une étude dérivée du projet Asas-Comospa. *Rev Rhum* [Internet]. janv 2019 [cité 18 oct 2022];86(1):63-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S116983301730323X>
- [3] Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *The Lancet* [Internet]. juin 2011 [cité 20 oct 2022];377(9783):2127-37. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611600718>
- [4] Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* mars 2011;70 Suppl 1:i44-50.
- [5] Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* nov 2000;59(11):883-6.
- [6] Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* oct 1997;40(10):1823-8.
- [7] Evans DM, Spencer CCA, Pointon JJ, Su Z, Harvey D, Kochan G, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet.* 10

juill 2011;43(8):761-7.

- [8] Uchanska-Ziegler B, Loll B, Fabian H, Hee CS, Saenger W, Ziegler A. HLA class I-associated diseases with a suspected autoimmune etiology: HLA-B27 subtypes as a model system. *Eur J Cell Biol.* avr 2012;91(4):274-86.
- [9] Moalic V. Immunogénétique de la spondylarthrite ankylosante. *Immuno-Anal Biol Spéc [Internet]*. 1 juin 2010 [cité 24 oct 2022];25(3):123-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923253210000360>
- [10] Masson E. HLA B27 et spondylarthropathies [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/264996/hla-b27et-spondylarthropathies>
- [11] López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Immunol Lett.* 15 janv 2007;108(1):27-33.
- [12] Ankylosing spondylitis: a contemporary perspective on diagnosis and treatment – PubMed [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17011612/>
- [13] Masson E. Rôle des facteurs d'environnement dans les spondyloarthrites [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/970212/role-des-facteurs-d-environnement-dans-les-spondyl>
- [14] Jacques P, Mielants H, Coppieters K, De Vos M, Elewaut D. The intimate relationship between gut and joint in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* juill 2007;19(4):353-7.
- [15] Gereisha N, Baccouche K, El Amri N, Bouajina E. Comorbidités et risque cardiovasculaire dans la spondyloarthrite axiale. *Rev Rhum [Internet]*. 1 déc 2021 [cité 25 oct 2022];88:A265. Disponible sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1169833021007043>

- [16] Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells – PubMed [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23921997/>
- [17] Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK, Love TJ. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. mars 2017;76(3):521-5.
- [18] Enthesitis: from pathophysiology to treatment – PubMed [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158573/>
- [19] Gutiérrez MA, Pérez C, Saavedra J, Silva F, Fuentealba C, Pozo P, et al. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Chile. *Reumatol Clínica* [Internet]. 30 nov 2008 [cité 21 déc 2022];4:41-7. Disponible sur: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-registro-iberoamericano-espondiloartritis-respondia-chile-articulo-13130695>
- [20] Tayel MY, Soliman E, El Baz WF, El Labaan A, Hamaad Y, Ahmed MH. Registry of the clinical characteristics of spondyloarthritis in a cohort of Egyptian population. *Rheumatol Int* [Internet]. 1 sept 2012 [cité 21 déc 2022];32(9):2837-42. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2068-7>
- [21] Sampaio-Barros PD. Epidemiology of Spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci* [Internet]. 1 avr 2011 [cité 21 déc 2022];341(4):287-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002962915313203>
- [22] Sousa E, Sousa M, Pimentel F, Filipa Mourão A, Rodrigues A, Santos H, et al. RESPONDIA. Ibero-American Spondyloarthropaties Registry: Portuguese Group. *Reumatol Clínica Engl Ed* [Internet]. 30 nov 2008 [cité 21 déc 2022];4:68-72.

Disponible sur: <http://www.reumatologiaclinica.org/en-respondia-ibero-american-spondyloarthropaties-registry-portuguese-articulo-13130699>

- [23] Casals-Sánchez JL, García De Yébenes Prous MJ, Descalzo Gallego MÁ, Barrio Olmos JM, Carmona Ortells L, Hernández García C. Características de los pacientes con espondiloartritis seguidos en unidades de reumatología en España. Estudio emAR II. Reumatol Clínica [Internet]. 1 mai 2012 [cité 22 déc 2022];8(3):107-13. Disponible sur: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-caracteristicas-pacientes-con-espondiloartritis-seguidos-articulo-S1699258X12000538?newsletter=true&code=gDvyZMreKzYLTi4GoNbFPwB30sxlq5>
- [24] De Angelis R, Salaffi F, Grassi W, on behalf of the MArche Pain Prevalence INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. Scand J Rheumatol [Internet]. 1 janv 2007 [cité 22 déc 2022];36(1):14-21. Disponible sur: <https://doi.org/10.1080/03009740600904243>
- [25] Santos-Moreno P, Parra-Padilla D, Gómez-De la Rosa F, Carrasquilla-Sotomayor M, Villarreal L, Jervis-Jálabe DS, et al. Direct Medical Costs and Healthcare Resource Utilization of Treating Patients With Two Clinical Subtypes of Axial Spondyloarthritis in Colombia. Value Health Reg Issues [Internet]. 1 nov 2022 [cité 20 déc 2022];32:88-94. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212109922001455>
- [26] Masson E. Spondylarthrite ankylosante et autres spondylarthropathies [Internet]. EM-Consulte. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/37173/spondylarthrite-ankylosante-et-autres-spondylarthr>

- [27] Lin YC, Liang TH, Chen WS, Lin HY. Differences between juvenile-onset ankylosing spondylitis and adult-onset ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc JCMSA*. nov 2009;72(11):573-80.
- [28] Ouédraogo DD, Tiéno H, Kaboré H, Palazzo E, Meyer O, Drabo J. Ankylosing spondylitis in rheumatology patients in Ouagadougou (Burkina Faso). *Clin Rheumatol*. 1 oct 2009;28:1375-7.
- [29] Buschiazzo E, Maldonado-Cocco JA, Arturi P, Citera G, Berman A, Nitsche A, et al. Epidemiology of spondyloarthritis in Argentina. *Am J Med Sci*. avr 2011;341(4):289-92.
- [30] Palleiro DR, Spangenberg E. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Uruguay. *Reumatol Clínica [Internet]*. 30 nov 2008 [cité 22 déc 2022];4:73-8. Disponible sur: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-registro-iberoamericano-espondiloartritis-respondia-uruguay-articulo-13130700>
- [31] Masson E. Spondylarthrite ankylosante et autres spondylarthropathies [Internet]. EM-Consulte. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/37173/spondylarthrite-ankylosante-et-autres-spondylarthr>
- [32] Claudepierre P, Fagnani F, Cukierman G, de Chalus T, Joubert JM, Laurendeau C, et al. Burden of severe spondyloarthritis in France: A nationwide assessment of prevalence, associated comorbidities and cost. *Joint Bone Spine [Internet]*. janv 2019 [cité 22 déc 2022];86:69-75. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03484641>
- [33] Canoui-Poitrine F, Lekpa FK, Farrenq V, Boissinot V, Hacquard-Bouder C, Comet D, et al. Prevalence and factors associated with uveitis in spondylarthritis

- patients in France: Results from an observational survey. *Arthritis Care Res* [Internet]. juin 2012 [cité 22 déc 2022];64(6):919-24. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.21616>
- [34] Robertson LP, Davis MJ. A longitudinal study of disease activity and functional status in a hospital cohort of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* [Internet]. 1 déc 2004 [cité 22 déc 2022];43(12):1565-8. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh386>
- [35] Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Bensabbah R, Hajjaj-Hassouni N. Relationship between diagnosis delay and disease features in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 1 nov 2010;32:357-60.
- [36] Profil des malades SPONDYLOARTHRIQUE au service de rhumatologie au CHU Hassan II Fès (A propos de 136 cas - Centre Hospitalier Universitaire Hassan II [Internet]. [cité 23 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.chu-fes.ma/profil-des-malades-spondyloarthritique-au-service-de-rhumatologie-au-chu-hassan-ii-fes-a-propos-de-136-cas/>
- [37] REVEILLE JD, WITTER JP, WEISMAN MH. Prevalence of Axial Spondylarthritis in the United States: Estimates From a Cross-Sectional Survey. *Arthritis Care Res* [Internet]. juin 2012 [cité 23 déc 2022];64(6):905-10. Disponible sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4032290/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4032290/these48-19.pdf)
- [38] these48-19.pdf [Internet]. [cité 23 déc 2022]. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-hm/FT/2019/these48-19.pdf>
- [39] Masson E. La spondylarthrite ankylosante: étude d'une série de 83 cas [Internet]. EM-Consulte. [cité 23 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/55068/article/la-spondylarthrite-ankylosante-etude-d-une-serie-d>

- [40] Awada H, Abi-Karam G, Baddoura R, Okais J, Attoui S. Particularités cliniques, radiologiques et biologiques des spondylarthropathies libanaises selon la présence ou l'absence du HLA-B27. *Rev Rhum* [Internet]. 1 avr 2000 [cité 23 déc 2022];67(3):203-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1169833000800319>
- [41] Askari A, Al-Bdour MD, Saadeh A, Sawalha AH. Ankylosing spondylitis in north Jordan: descriptive and analytical study. *Ann Rheum Dis*. juill 2000;59(7):571-3.
- [42] Onen F, Solmaz D, Cetin P, Sari I, Balci A, Birlik M, et al. Prevalence of Inflammatory Back Pain and Axial Spondyloarthritis Among University Employees in Izmir, Turkey. *J Rheumatol* [Internet]. 1 sept 2015 [cité 23 déc 2022];42(9):1647-51. Disponible sur: <https://www.jrheum.org/content/42/9/1647>
- [43] Chen HA, Chen CH, Liao HT, Lin YJ, Chen PC, Chen WS, et al. Clinical, Functional, and Radiographic Differences Among Juvenile-onset, Adult-onset, and Late-onset Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* [Internet]. 1 mai 2012 [cité 9 avr 2023];39(5):1013-8. Disponible sur: <https://www.jrheum.org/content/39/5/1013>
- [44] Duarte AP, Marques CDL, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, da Silva JAB, Ximenes AC, et al. [Epidemiologic profile of juvenile-onset compared to adult-onset spondyloarthritis in a large Brazilian cohort]. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54(6):424-30.
- [45] Stone M, Warren RW, Bruckel J, Cooper D, Cortinovis D, Inman RD. Juvenile-onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 15 juin 2005;53(3):445-51.

- [46] Pattern of Disease Onset, Diagnostic Delay, and Clinical Features in Juvenile Onset and Adult Onset Ankylosing Spondylitis | The Journal of Rheumatology [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.jrheum.org/content/36/12/2830>
- [47] Baek HJ, Shin KC, Lee YJ, Kang SW, Lee EB, Yoo CD, et al. Juvenile Onset Ankylosing Spondylitis (JAS) Has Less Severe Spinal Disease Course Than Adult Onset Ankylosing Spondylitis (AAS): Clinical Comparison Between JAS and AAS in Korea. *J Rheumatol*.
- [48] Kim TJ, Kim TH. Aspect clinique de la spondylarthrite ankylosante en Corée. *Rev Rhum* [Internet]. 1 mai 2010 [cité 23 déc 2022];77(3):273-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1169833010000530>
- [49] Papagoras C, Markatseli TE, Saougou I, Alamanos Y, Zikou AK, Voulgari PV, et al. Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* [Internet]. 1 janv 2014 [cité 26 déc 2022];81(1):57-63. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X13000985>
- [50] Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, Learch TJ, Weisman MH, Davis JC. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis*. févr 2008;67(2):233-7.
- [51] O'Shea FD, Boyle E, Riarh R, Tse SM, Laxer RM, Inman RD. Comparison of clinical and radiographic severity of juvenile-onset versus adult-onset ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 sept 2009 [cité 9 avr 2023];68(9):1407-12. Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/68/9/1407>

- [52] Lin YC, Liang TH, Chen WS, Lin HY. Differences Between Juvenile-onset Ankylosing Spondylitis and Adult-onset Ankylosing Spondylitis. *J Chin Med Assoc* [Internet]. 1 nov 2009 [cité 9 avr 2023];72(11):573-80. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1726490109704320>
- [53] Kim TJ, Kim TH. Clinical spectrum of ankylosing spondylitis in Korea. *Joint Bone Spine* [Internet]. 1 mai 2010 [cité 9 avr 2023];77(3):235-40. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X10000175>
- [54] García-Morteo O, Maldonado-Cocco JA, Suárez-Almazor ME, Garay E. Ankylosing spondylitis of juvenile onset: comparison with adult onset disease. *Scand J Rheumatol*. 1983;12(3):246-8.
- [55] Burgos-Vargas R, Naranjo A, Castillo J, Katona G. Ankylosing spondylitis in the Mexican mestizo: patterns of disease according to age at onset. *J Rheumatol*. févr 1989;16(2):186-91.
- [56] Aggarwal A, Hissaria P, Misra R. Juvenile ankylosing spondylitis--is it the same disease as adult ankylosing spondylitis? *Rheumatol Int*. mars 2005;25(2):94-6.
- [57] Islam MN, Islam K. Comparison of Juvenile and Adult Onset Refractory Spondyloarthritis Patients Attending a Tertiary Rheumatology Clinic. *J Bangladesh Coll Physicians Surg* [Internet]. 27 févr 2020 [cité 24 avr 2023];38(2):79-85. Disponible sur: <https://www.banglajol.info/index.php/JBCPS/article/view/45631>
- [58] Mansour M, Cheema GS, Naguwa SM, Greenspan A, Borchers AT, Keen CL, et al. Ankylosing Spondylitis: A Contemporary Perspective on Diagnosis and Treatment. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. févr 2007 [cité 27 déc 2022];36(4):210-23. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017206001053>
-

- [59] Skorzewski E. le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie.
- [60] Bardin T, Cohen-Solal M, Dieudé P, Kahn MF, Lioté F, Orcel P, et al. L'Actualité Rhumatologique 2021. Elsevier Health Sciences; 2022. 477 p.
- [61] Chávez-Corrales JE, Montero Jáuregui M, Alva Linares M, Mora C, Ramos Valencia P, Garcia E, et al. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Perú. Reumatol Clínica [Internet]. 30 nov 2008 [cité 28 déc 2022];4:63-7. Disponible sur: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-registro-iberoamericano-espondiloartritis-respondia-peru-articulo-13130698>
- [62] Job-Deslandre C. Spondylarthrite de l'enfant et l'adolescent. Rev Rhum Monogr [Internet]. 1 févr 2015 [cité 10 avr 2023];82(1):33-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187862271500017X>
- [63] Masson E. Spondylarthrite ankylosante et autres spondylarthropathies [Internet]. EM-Consulte. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/37173/spondylarthrite-ankylosante-et-autres-spondylarthr>
- [64] Skouri W, Boussetta N, Metoui L, Arfaoui B, Ajili F, Louzir B. Particularités des uvéites associées aux spondylarthropathies. Rev Médecine Interne [Internet]. 1 juin 2018 [cité 10 avr 2023];39:A220-1. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866318303126>
- [65] Maghraoui AE. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. Eur J Intern Med [Internet]. 1 déc 2011 [cité 28 déc 2022];22(6):554-60. Disponible sur: [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(11\)00116-6/fulltext](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(11)00116-6/fulltext)

- [66] Moltó A, Dougados M. Comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(3):390-400.
- [67] Menzinger S, Boehncke WH. Manifestations cutanées du psoriasis associées aux spondylarthropathies. *Rev Med Suisse [Internet]*. 9 mars 2016 [cité 10 avr 2023];509:490-4. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-509/manifestations-cutanees-du-psoriasis-associees-aux-spondylarthropathies>
- [68] Mease P. Psoriatic arthritis and spondyloarthritis assessment and management update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(3):287-96.
- [69] Belachew DA, Sandu N, Schaller B, Guta Z. Ankylosing spondylitis in sub-Saharan Africa. *Postgrad Med J [Internet]*. 1 juill 2009 [cité 29 déc 2022];85(1005):353-7. Disponible sur: <https://pmj.bmj.com/content/85/1005/353>
- [70] Faure P. Manifestations rhumatologiques et MICI. *Hegel [Internet]*. 2013 [cité 10 avr 2023];1(1):5-8. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-hegel-2013-1-page-5.htm>
- [71] Kemta Lekpa F, Lenczner G, Farrenq V, Claudepierre P. [Optimized use of cross-sectional imaging for the early diagnosis and management of ankylosing spondyloarthropathy]. *J Radiol*. janv 2010;91(1 Pt 2):162-72.
- [72] Pertuiset E. Diagnostic précoce des spondylarthropathies. *Rev Médecine Interne [Internet]*. 1 juill 2008 [cité 30 déc 2022];29(7):596-605. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866308001057>
- [73] Jadon DR, Ramanan AV, Sengupta R. Juvenile versus adult-onset ankylosing spondylitis -- clinical, radiographic, and social outcomes. a systematic review. *J Rheumatol*. nov 2013;40(11):1797-805.

- [74] Poddubnyy D, Rudwaleit M. Early spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. mai 2012;38(2):387-403.
- [75] Busquets-Pérez N, Marzo-Ortega H. How important is early diagnosis of ankylosing spondylitis for therapy in clinical practice? *Int J Clin Rheumatol* [Internet]. déc 2012 [cité 30 déc 2022];7(6):575-8. Disponible sur: <http://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/ijr.12.48>
- [76] Braun J, Sieper J. [Ankylosing spondylitis. Target treatment criteria]. *Z Rheumatol*. févr 2009;68(1):30-6.
- [77] Carvalho PD, Machado PM. How to investigate: Early axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. août 2019;33(4):101427.
- [78] Wendling D, Claudepierre P, Prati C. Early diagnosis and management are crucial in spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* [Internet]. 1 déc 2013 [cité 30 déc 2022];80(6):582-5. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X13000651>
- [79] Alharbi SA, Mahmoud FF, Al Awadi A, Al Jumma RA, Khodakhast F, Alsulaiman SM. Association of MHC class I with spondyloarthropathies in Kuwait. *Eur J Immunogenetics Off J Br Soc Histocompat Immunogenetics*. févr 1996;23(1):67-70.
- [80] Chen CW, Wei JCC, Gu J, Yu D. Editorial: Advances in Pathogenesis, Etiology, and Therapies for Ankylosing Spondylitis. *Front Immunol*. 2021;12:822582.
- [81] Imaging in ankylosing spondylitis – PMC [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3403247/>
- [82] Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Haibel H, Brandt J, Sieper J, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: Defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis*. 1 août 2007;66:910-5.

- [83] Les Spondyloarthrites COLLÈGE DES RHUMATOLOGUES ENSEIGNANTS MAROCAINS – PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/110811813-Les-spondyloarthrites-college-des-rhumatologues-enseignants-marocains.html>
- [84] Feydy A, Bazeli R, Thévenin F, Lenczner G, Claudepierre P, Lavie MC, et al. Imagerie dans la spondylarthrite ankylosante : critères et indices. Rev Rhum Monogr [Internet]. 1 févr 2010 [cité 13 avr 2023];77(1):59-66. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878622710000160>
- [85] Item 282 : Spondylarthrite ankylosante – COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie – FMC de Tourcoing [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://fr.readkong.com/page/item-282-spondylarthrite-ankylosante-8577400>
- [86] Sicaud A, Le Goff B, Gilson M, Gaudin P. Place de l'échographie dans les spondyloarthrites. Rev Rhum Monogr [Internet]. 1 sept 2014 [cité 13 avr 2023];81(4):258-62. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187862271400054X>
- [87] Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. janv 2014;73(1):6-16.
- [88] Akkoc N, Can G, D'Angelo S, Padula A, Olivieri I. Therapies of Early, Advanced, and Late Onset Forms of Axial Spondyloarthritis, and the Need for Treat to Target Strategies. Curr Rheumatol Rep. févr 2017;19(2):8.
- [89] van der Linden S. Issues in the treatment of ankylosing spondylitis with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Wien Med Wochenschr 1946.

2008;158(7-8):195-9.

- [90] Kroon FPB, van der Burg LRA, Ramiro S, Landewé RBM, Buchbinder R, Falzon L, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. *J Rheumatol*. mars 2016;43(3):607-17.
- [91] Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl*. juill 2010;49(7):1317-25.
- [92] Haroon N, Kim TH, Inman RD. NSAIDs and radiographic progression in ankylosing spondylitis Bagging big game with small arms? *Ann Rheum Dis*. oct 2012;71(10):1593-5.
- [93] Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis*. juin 2016;75(6):1152-60.
- [94] Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 11 janv 2011;342:c7086.
- [95] Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 31 août 2013;382(9894):769-79.
- [96] Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, et al. Actualisation 2018 des recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite. *Rev Rhum [Internet]*. 1 mai 2018 [cité 10 avr

2023];85(3):222-30. Disponible sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S116983301830005X>

- [97] Rachid B. Recommendations of the Moroccan Society of Rheumatology (SMR) for the therapeutic management of patients with severe ankylosing spondylitis (SpA). Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) pour la prise en charge thérapeutique des malades atteints de spondylarthrite ankylosante (SpA) grave. 2017 [cité 10 avr 2023]; Disponible sur: <http://rmr.smr.ma/240-recommandations-de-la-societe-marocaine-de-rhumatologie-smr-pour-la-prise-en-charge-therapeutique-des-malades-atteints-de-spondylarthrite-ankylosante-spa-grave>
- [98] Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. oct 2019;71(10):1599-613.
- [99] Goh L, Samanta A. A systematic MEDLINE analysis of therapeutic approaches in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. août 2009;29(10):1123-35.
- [100] Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. janv 2005;64(1):124-6.
- [101] Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Muñoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. août 2004;31(8):1568-74.

- [102] Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis.* mars 2007;66(3):419-21.
- [103] Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis – Recherche Google [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Clinical+investigation+of+methotrexate+in+the+treatment+of+ankylosing+spondylitis&rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&oq=Clinical+investigation+of+methotrexate+in+the+treatment+of+ankylosing+spondylitis&aqs=chrome..69i57.808j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8
- [104] Khanna Sharma S, Kadiyala V, Naidu G, Dhir V. A randomized controlled trial to study the efficacy of sulfasalazine for axial disease in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):308-14.
- [105] Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial – Recherche Google [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=Effects+of+etanercept+versus+sulfasalazine+in+early+axial+spondyloarthritis+on+active+inflammatory+lesions+as+detected+by+whole-body+MRI+\(ESTHER\)%3A+a+48-week+randomised+controlled+trial&rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&oq=Effects+of+etanercept+versus+sulfasalazine+in+early+axial+spondyloarthritis+on+active+inflammatory+lesions+as+detected+by+whole-body+MRI+\(ESTHER\)%3A+a+48-week+randomised+controlled+trial&aqs=chrome..69i57.920j0j4&sourceid=c](https://www.google.com/search?q=Effects+of+etanercept+versus+sulfasalazine+in+early+axial+spondyloarthritis+on+active+inflammatory+lesions+as+detected+by+whole-body+MRI+(ESTHER)%3A+a+48-week+randomised+controlled+trial&rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&oq=Effects+of+etanercept+versus+sulfasalazine+in+early+axial+spondyloarthritis+on+active+inflammatory+lesions+as+detected+by+whole-body+MRI+(ESTHER)%3A+a+48-week+randomised+controlled+trial&aqs=chrome..69i57.920j0j4&sourceid=c)

hrome&ie=UTF-8

[106] A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis – Recherche Google [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur:

<https://www.google.com/search?q=A+systematic+literature+review+of+drug+therapies+for+the+treatment+of+psoriatic+arthritis%3A+current+evidence+and+meta->

[analysis+informing+the+EULAR+recommendations+for+the+management+of+psoriatic+arthritis&rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&oq=A+systematic+literature+review+of+drug+therapies+for+the+treatment+of+psoriatic+arthritis%3A+current+evidence+and+meta-](https://www.google.com/search?q=A+systematic+literature+review+of+drug+therapies+for+the+treatment+of+psoriatic+arthritis%3A+current+evidence+and+meta-)

[analysis+informing+the+EULAR+recommendations+for+the+management+of+psoriatic+arthritis&aqs=chrome..69i57.831j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=A+systematic+literature+review+of+drug+therapies+for+the+treatment+of+psoriatic+arthritis%3A+current+evidence+and+meta-)

[107] Comparative efficacy of tumor necrosis factor- α inhibitors in ankylosing spondylitis: a systematic review and Bayesian network metaanalysis. – Recherche Google [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur:

<https://www.google.com/search?q=Comparative+efficacy+of+tumor+necrosis+factor->

[%CE%B1+inhibitors+in+ankylosing+spondylitis%3A+a+systematic+review+and+Bayesian+network+metaanalysis.&rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&oq=](https://www.google.com/search?q=Comparative+efficacy+of+tumor+necrosis+factor-%CE%B1+inhibitors+in+ankylosing+spondylitis%3A+a+systematic+review+and+Bayesian+network+metaanalysis.&rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&oq=)

[Comparative+efficacy+of+tumor+necrosis+factor-](https://www.google.com/search?q=Comparative+efficacy+of+tumor+necrosis+factor-%CE%B1+inhibitors+in+ankylosing+spondylitis%3A+a+systematic+review+and+Bayesian+network+metaanalysis.&aqs=chrome..69i57.872j0j9&sourceid=c)

[%CE%B1+inhibitors+in+ankylosing+spondylitis%3A+a+systematic+review+and+Bayesian+network+metaanalysis.&aqs=chrome..69i57.872j0j9&sourceid=c](https://www.google.com/search?q=Comparative+efficacy+of+tumor+necrosis+factor-%CE%B1+inhibitors+in+ankylosing+spondylitis%3A+a+systematic+review+and+Bayesian+network+metaanalysis.&aqs=chrome..69i57.872j0j9&sourceid=c)

chrome&ie=UTF-8

[108] Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab – Recherche Google [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur:

https://www.google.com/search?q=Influence+of+immunogenicity+on+the+efficacy+of+longterm+treatment+of+spondyloarthritis+with+infliximab&rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&oq=Influence+of+immunogenicity+on+the+efficacy+of+longterm+treatment+of+spondyloarthritis+with+infliximab&aqs=chrome..69i57.959j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8

[109] Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor α agents – Recherche Google [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur:

https://www.google.com/search?q=Differences+in+the+incidence+of+flares+or+new+onset+of+inflammatory+bowel+diseases+in+patients+with+ankylosing+spondylitis+exposed+to+therapy+with+anti%E2%80%93+tumor+necrosis+factor+%CE%B1+agents&rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&oq=Differences+in+the+incidence+of+flares+or+new+onset+of+inflammatory+bowel+diseases+in+patients+with+ankylosing+spondylitis+exposed+to+therapy+with+anti%E2%80%93+tumor+necrosis+factor+%CE%B1+agents&aqs=chrome..69i57.656j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8

[110] Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. – Recherche Google [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur:

<https://www.google.com/search?q=Induction+and+exacerbation+of+psoriasis>

is+with+TNF-

blockade+therapy%3A+a+review+and+analysis+of+127+cases.&rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&oq=Induction+and+exacerbation+of+psoriasis+with+TNF-

blockade+therapy%3A+a+review+and+analysis+of+127+cases.&aqs=chrome..69i57.326j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8

[111] Majjad A, Bezza A, Biyi A, El Ochi MR, El Maghraoui A. Pulmonary Sarcoidosis following Etanercept Treatment for Ankylosing Spondylitis: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Rheumatol.* 2018;2018:9867248.

[112] Comparaison de la tolérance et de l'efficacité du biosimilaire de l'infliximab (Remsima®) par rapport au Rémicade® chez les patients atteints de spondyloarthrites. – Recherche Google [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur:

https://www.google.com/search?rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&sxsrf=APwXEddyCmqx-

YJqFwNRqtb_khk7A9I2Kw:1681176622348&q=Comparaison+de+la+tol%C3%A9rance+et+de+l%27efficacité%C3%A9+du+biosimilaire+de+l%E2%80%99influximab+(Remsima%C2%AE)+par+rappor+au+R%C3%A9micade%C2%AE+chez+les+patients+atteints+de+spondyloarthrites.&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwjv4T71qD-AhWMd8AKHZQOCJ0QBSgAegQIBxAB&biw=1200&bih=631&dpr=2

[113] TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. – Recherche Google [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur:

https://www.google.com/search?q=TNF+alpha+antagonist+therapy+and+safety+monitoring.&rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&oq=TNF+alpha+antagonist+therapy+and+safety+monitoring.&aqs=chrome..69i57j33i160l3.309j0j4&

sourceid=chrome&ie=UTF-8

- [114] El Maghraoui A, Mounach A. Efficacy and safety of adalimumab in ankylosing spondylitis. Open Access Rheumatol Res Rev [Internet]. août 2014 [cité 18 oct 2022];83. Disponible sur: <http://www.dovepress.com/efficacy-and-safety-of-adalimumab-in-ankylosing-spondylitis-peer-reviewed-article-OARRR>
- [115] 115. Secukinumab: a review in ankylosing spondylitis – Recherche Google [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Secukinumab%3A+a+review+in+ankylosing+spondylitis&rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&oq=Secukinumab%3A+a+review+in+ankylosing+spondylitis&aqs=chrome..69i57j69i58.283j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8
- [116] Ixekizumab for the treatment of ankylosing spondylitis – Recherche Google [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Ixekizumab+for+the+treatment+of+ankylosing+spondylitis&rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&oq=Ixekizumab+for+the+treatment+of+ankylosing+spondylitis&aqs=chrome..69i57.316j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8
- [117] OP0234 efficacy and safety of brodalumab, an anti-interleukin-17 receptor a monoclonal antibody, in patients with axial spondyloarthritis: a 16 week results of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study – Recherche Google [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=OP0234+efficacy+and+safety+of+brodalumab%2C+an+anti-interleukin-17+receptor+a+monoclonal+antibody%2C+in+patients+with+axial+spondyloarthritis%3A+a+16+week+results+of+a+phase+3%2C+multicenter%2C+ran>

domized%2C+double-blind%2C+placebo-controlled+study&rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&oq=OP0234+efficacy+and+safety+of+brodalumab%2C+an+anti-interleukin-17+receptor+a+monoclonal+antibody%2C+in+patients+with+axial+spondyloarthritis%3A+a+16+week+results+of+a+phase+3%2C+multicenter%2C+randomized%2C+double-blind%2C+placebo-controlled+study&aqs=chrome..69i57.275j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8

[118] Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, – Recherche Google [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Improvement+of+Signs+and+Symptoms+of+Nonradiographic+Axial+Spondyloarthritis+in+Patients+Treated+With+Secukinumab%3A+Primary+Results+of+a+Randomized%2C&rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&oq=Improvement+of+Signs+and+Symptoms+of+Nonradiographic+Axial+Spondyloarthritis+in+Patients+Treated+With+Secukinumab%3A+Primary+Results+of+a+Randomized%2C&aqs=chrome..69i57.293j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8

[119] Cost effectiveness of secukinumab for the treatment of active ankylosing spondylitis in the UK – Recherche Google [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Cost+effectiveness+of+secukinumab+for+the+treatment+of+active+ankylosing+spondylitis+in+the+UK&rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&oq=Cost+effectiveness+of+secukinumab+for+the+treatment+of+active+ankylosing+spondylitis+in+the+UK&aqs=chrome..69i57.281j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8

- [120] Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. – Recherche Google [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=Ixekizumab+for+patients+with+non-radiographic+axial+spondyloarthritis+\(COAST-X\)%3A+a+randomised%2C+placebo-controlled+trial.&rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&oq=Ixekizumab+for+patients+with+non-radiographic+axial+spondyloarthritis+\(COAST-X\)%3A+a+randomised%2C+placebo-controlled+trial.&aqs=chrome..69i57.267j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Ixekizumab+for+patients+with+non-radiographic+axial+spondyloarthritis+(COAST-X)%3A+a+randomised%2C+placebo-controlled+trial.&rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&oq=Ixekizumab+for+patients+with+non-radiographic+axial+spondyloarthritis+(COAST-X)%3A+a+randomised%2C+placebo-controlled+trial.&aqs=chrome..69i57.267j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
- [121] Impact of Ixekizumab on Work Productivity in Patients with Ankylosing Spondylitis: Results from the COAST-V and COAST-W Trials at 52 Weeks. – Recherche Google [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Impact+of+Ixekizumab+on+Work+Productivity+in+Patients+with+Ankylosing+Spondylitis%3A+Results+from+the+COAST-V+and+COAST-W+Trials+at+52+Weeks.&rlz=1C5CHFA_enMA1017MA1017&oq=Impact+of+Ixekizumab+on+Work+Productivity+in+Patients+with+Ankylosing+Spondylitis%3A+Results+from+the+COAST-V+and+COAST-W+Trials+at+52+Weeks.&aqs=chrome..69i57.273j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8
- [122] IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases | Nature Medicine [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nm.3895>

- [123] Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 24 déc 2015;373(26):2534-48.
- [124] Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y, et al. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. févr 2019;71(2):258-70.
- [125] Efficacy of ustekinumab in biologic-naïve patients with psoriatic arthritis by prior treatment exposure and disease duration: data from PSUMMIT 1 and PSUMMIT 2 | RMD Open [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://rmdopen.bmj.com/content/5/2/e000990>
- [126] Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, Bennett R, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8):1006-12.
- [127] Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50(3):437-49.
- [128] Her M, Kavanaugh A. Treatment of spondyloarthropathy: the potential for agents other than TNF inhibitors. *Curr Opin Rheumatol [Internet]*. juill 2013 [cité 11 avr 2023];25(4):455. Disponible sur: https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2013/07000/Treatment_of_spondyloarthropathy__the_potential.8.aspx
- [129] Wendling D, Dougados M, Berenbaum F, Brocq O, Schaeffer T, Mazieres B, et al. Rituximab treatment for spondyloarthritis. A nationwide series: data from the AIR registry of the French Society of Rheumatology. *J Rheumatol*. 2012;39(12):2327-31.

- [130] Hugle B, Burgos-Vargas R, Inman RD, O'Shea F, Laxer RM, Stimec J, et al. Long-term outcome of anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3):424-31.
- [131] Sulpice M, Deslandre CJ, Quartier P. Efficacy and safety of TNFalpha antagonist therapy in patients with juvenile spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine*. janv 2009;76(1):24-7.
- [132] Otten MH, Prince FHM, Twilt M, Ten Cate R, Armbrust W, Hoppenreijns EPAH, et al. Tumor necrosis factor-blocking agents for children with enthesitis-related arthritis--data from the dutch arthritis and biologicals in children register, 1999-2010. *J Rheumatol*. oct 2011;38(10):2258-63.
- [133] Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Chasnyk VG, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis*. juin 2014;73(6):1114-22.
- [134] Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Trauzeddel R, Kümmerle-Deschner JB, Tenbrock K, et al. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. mai 2015;67(8):2240-9.
- [135] Burgos-Vargas R, Tse S, Horneff G, Pangan A, Unnebrink K, Anderson J. PReS-FINAL-2179: Efficacy and safety of adalimumab in pediatric patients with enthesitis related arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J [Internet]*. 5 déc 2013 [cité 11 avr 2023];11(Suppl 2):O14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4044167/>

- [136] Lanfant–Weybel K, Lequerré T, Vittecoq O. Anti–TNF alpha dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. *Presse Médicale* [Internet]. 1 mai 2009 [cité 11 avr 2023];38(5):774-87. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075549820900092X>
- [137] Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial – PubMed [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23475983/>
- [138] Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept – van der Heijde – 2008 – *Arthritis & Rheumatism* – Wiley Online Library [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.23471>
- [139] Gorman et al. Treatment of Ankylosing Spondylitis by Inhibition of Tumor Necrosis Factor α | *NEJM* [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa012664>
- [140] Berthelot JM, Benoist–Gérard S, le Goff B, Muller–Chevalet F, Maugars Y. Réponse et tolérance aux anti–TNF des 475 premiers patients (polyarthrites rhumatoïdes ou spondylarthrites) traités par un même praticien, selon la capacité de ceux–ci à participer ou non aux études pivots. *Rev Rhum* [Internet]. 1 juill 2010 [cité 20 avr 2023];77(4):344-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1169833010001201>
- [141] Burgos–Vargas R, Loyola–Sanchez A, Ramiro S, Reding–Bernal A, Alvarez–Hernandez E, van der Heijde D, et al. A randomized, double–blind, placebo–controlled 12–week trial of infliximab in patients with juvenile–onset spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 8 août 2022;24(1):187.

- [142] Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davi S, Calandra S, Lanni S, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol* [Internet]. 18 avr 2016 [cité 20 avr 2023];14(1):23. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0085-5>
- [143] Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Fantini F. Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Ann Rheum Dis*. août 2008;67(8):1145-52.
- [144] Tolérance aux biothérapies [Internet]. FMC-HGE. 2012 [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2012-paris/textes-postu-2012-paris/tolerance-aux-biotherapies/>
- [145] Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, Pecoraro V, González-Lorenzo M, Bastiampillai AJ, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. déc 2016;15(sup1):11-34.
- [146] Xu Z, Xu P, Fan W, Yang G, Wang J, Cheng Q, et al. Risk of infection in patients with spondyloarthritis and ankylosing spondylitis receiving antitumor necrosis factor therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med* [Internet]. oct 2017 [cité 11 avr 2023];14(4):3491-500. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639314/>
- [147] Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 11 oct 2001;345(15):1098-104.
- [148] Masson E. Inhibiteurs du TNF-alpha en 2002 : effets indésirables, surveillance, nouvelles indications en dehors de la polyarthrite rhumatoïde et des

spondylarthropathies [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/12410/inhibiteurs-du-tnf-alpha-en-2002-effets-indesirabl>

- [149] Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl.* mai 2014;91:47-55.
- [150] Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers | *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/76/1/105>
- [151] Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 15 juill 2008;59(7):996-1001.
- [152] Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatol Treat.* 2009;20(2):100-8.
- [153] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore).* juill 2007;86(4):242-51.
- [154] Kerboull L, Hamadouche M, Courpied JP, Kerboull M. Résultats à long terme de l'arthroplastie totale de hanche par prothèse Charnley Kerboull chez le sujet de moins de 50 ans. *Rev Chir Orthopédique Réparatrice Appar Mot* [Internet]. 1 juin 2005 [cité 13 avr 2023];91(4):355-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035104005843375>

- [155] Revue du rhumatisme – Vol 88 – n° S1 – EM consulte [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/revue/REVRHU/88/S1/table-des-matieres/>
- [156] ASAS–EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update – PubMed [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36270658/>
- [157] Elyan M, Khan MA. Does physical therapy still have a place in the treatment of ankylosing spondylitis? Curr Opin Rheumatol. mai 2008;20(3):282-6.