



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale **قسم : بيولوجيا الحيوان**

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie moléculaire et cellulaire

Intitulé :

La Spondylarthrite Ankylosante

Présenté et soutenu par : Benyezzar Sami

Le : 23/09/2021

Lacheheb Abderrahmane Safieddine

Zouina Seif El Islem

Jury d'évaluation :

Président du jury : ARIBI B (MCB- UFM, Constantine).

Rapporteur : MECHATI C (MAA- UFM, Constantine).

Examineur : MESSAOUDI S (MCB- UFM, Constantine).

Année universitaire 2020/2021

Remerciements

En préambule à ce mémoire, nous remercions ALLAH qui nous a aidé et nous a donné la patience ainsi que le courage durant ces longues années d'études couronnées finalement par ce mémoire.

Nous tenons à remercier sincèrement Mme MECHATI Chahinez qui s'est toujours montrée à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Nous remercions profondément les membres de jury, Mme ARIBI Boutheïna et Mr MESSAOUDI Saber, d'avoir accepté d'évaluer notre travail.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements aux personnes qui nous ont apportées leurs aides durant notre parcours universitaire, nos professeurs de l'université de CONSTANTINE 1.

Dédicace

*Nous dédions ce travail à nos parents en témoignage de
notre reconnaissance et en preuve de notre profonde
gratitude et de notre amour.*

*Nous dédions aussi ce travail à tous nos frères et sœurs,
ainsi
qu'à nos collègues et amis pour leur soutien continu, avec
toute notre affection.*

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction1

CHAPITRE 01 : La spondylarthrite ankylosante et ses atteintes

1 Définition2

2 Epidémiologie4

3 Etiologie5

3.1 Les facteurs de risques5

4 La physiopathologie7

4.1 Stade 1 : L'inflammation7

4.2 Stade 2 : Inflammation et érosion osseuse9

4.3 Stade 3 : Synthèse osseuse excessive11

5 Les Manifestations cliniques12

5.1 Les manifestations rhumatismales12

5.2 Les manifestations extra-articulaires13

CHAPITRE 02 : Diagnostic et traitement

1 Diagnostic18

1.1 La démarche du diagnostique18

1.2 Le délais de diagnostique18

1.3 Les critères de classifications des spondylarthropathies18

1.4 Les critères de classifications de la spondylarthrite ankylosante.....21

1.5 L'examen clinique23

1.6 Les bilans sanguins23

1.7 La Radiologie23

1.8 L'IRM25

| | |
|--|----|
| 1.9 La Tomodensitométrie | 25 |
| 1.10 L'échographie | 26 |
| 2 Evolution et pronostic..... | 27 |
| 2.1 La sévérité | 28 |
| 2.2. Le suivi de la maladie | 29 |
| 3 Traitement..... | 31 |
| 3.1 Le traitement non pharmacologique..... | 31 |
| 3.2 Médicaments utilisés en première intention | 31 |
| 3.3 Médicaments utilisés en seconde intentions | 32 |
| 3.4 Biothérapies, traitement par anti-TNF | 34 |
| Conclusion | 36 |
| Références bibliographiques | 38 |

Liste des abréviations

AINS : Anti- Inflammatoire Non Stéroïdien.

ASAS : Assesement of Spondylarthritis International Society.

BASRI : Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index.

BMPs : Bone Morphogenetic proteins.

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

CPA : Cellules présentatrice d'antigène.

CRP : Proteine C reactive.

DAMPs : Damages Associated Molecular Patterns.

DHR : Dihydrofolate réductase.

DMARDs : conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug.

DMO : Densité Minérale Osseuse.

ESSG : European Spondylarthritopathy Study Group.

EULAR : European League Against Rheumatism.

GUESS : Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System.

HAS : Haute Autorités de Santé.

HLA : Human Leukocyte Antigen.

IL 1 : Interleukine 1.

IL 6 : Interleukine 6.

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons.

IV : Voie Interveineuse.

MASEI : Madrid Sonography Enthesitis Index.

MDC : Maladie de Crohn.

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de L'intestin.

MMP : Matrix metalloproteinases.

MSASS : Modified SASSS.

MTX : Méthotrexate.

NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide.

NAG : N-acétyl-D glucosaminidase.

NO : Monoxyde d'azote.

PAMPs : Pathogen Associated Molecular Patterns.

PGE 2 : La prostaglandine E₂.

PNN : Polynucléaires neutrophils.

RASSS : Radiographie Ankylosing Spondylitis Spinal Score.

RCH : Rectocolite Hémorragique.

RIC : Rhumatismes Inflammatoires Chroniques.

SASSS : Stoke Spondylitis Spinal Score.

SC : Sous-cutané.

SPA : Spondylarthrite Ankylosante.

SSZ : Sulfasalazine.

TCD 8 : les lymphocytes T cytotoxiques.

TDM: Tomodensitométrie.

TGF: Transforming Growth Factor.

TH 1: Lymphocyte T helper de type 1.

TLR: Toll like Receptor.

TNF: Tumor Necrosis Factor.

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

VS: Vitesse de Sédimentation.

WNT : Wntless-Related Integration Site.

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure.01 : Représentation de la fusion de l'articulation sacro-iliaque et vertébrale..... | 3 |
| Figure.02 : Schéma d'une articulation mobile..... | 4 |
| Figure.03 : Les quatre stades de la spondylarthrite ankylosante | 7 |
| Figure.04 : les hypothèses concernant les processus inflammatoires au niveau de l'enthèse .. | 9 |
| Figure.05 : la différenciation des lymphocytes indifférenciés en lymphocytes Th17..... | 10 |
| Figure.06 : la physiopathologie du stade II de la spondylarthrite ankylosante (Mécanismes inflammatoires et érosion osseuse)..... | 11 |
| Figure.07 : manifestation axiale ou syndrome pelvi-rachidien de spondyloarthrite ankylosante..... | 12 |
| Figure.08 : synéchies iridocristalliennes pendant une uvéite antérieure | 13 |
| Figure.09 : Radiographie du rachis lombaire de face montrant des syndesmophytes complets chez une femme de 30 ans présentant une SPA..... | 24 |
| Figure.10 : les critères de pronostic de la SPA..... | 27 |
| Figure.11 : Structure chimique de la sulfasalazine..... | 32 |
| Figure.12 : Structure chimique du méthotrexate..... | 33 |
| Figure.13 : Structure chimique de Le léflunomide..... | 33 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : les critères de la classification des spondylarthropathies..... | 19 |
| Tableau 2 : critères de la classification des spondylarthropathies de l'ESSG..... | 20 |
| Tableau 3 : les critères de NEW YORK..... | 21 |
| Tableau 4 : les critères d'ASAS de classification de spondylarthrite axiale..... | 22 |
| Tableau 5 : Assesment of Ankylosing Spondylitis Activity Score (ASDS)..... | 30 |
| Tableau 6 : Suivi habituel du patient (annuel)..... | 30 |

Introduction

Introduction

La spondylarthrite ankylosante (SPA) est une pathologie rhumatismale complexe, chronique et invalidante. Elle occupe par sa fréquence le deuxième rang des rhumatismes inflammatoires chroniques après la polyarthrite rhumatoïde (Skorzewski, 2010).

C'est une maladie peu connue pourtant il semblerait qu'elle soit le plus ancien rhumatisme inflammatoire, des traces ont été retrouvées sur un squelette datant de l'ère néolithique (5000 à 5500 avant JC). Sa méconnaissance contribue à retarder son diagnostic.

Il s'agit d'une maladie d'enraidissement, douloureuse, de nature inflammatoire responsable d'une ankylose osseuse du squelette axial mais pouvant toucher toutes les articulations. Des manifestations périphériques moins spécifiques sont fréquentes ce qui augmente la difficulté du diagnostic (Skorzewski, 2010).

La gravité de la maladie réside sur le fait de son évolution vers l'ankylose rachidienne entraînant ainsi un retentissement fonctionnel majeur, voir même des complications graves essentiellement respiratoires.

Jusqu'en 1954 les traitements étaient quasiment inexistantes, les biothérapies n'ont fait leur apparitions qu'au début des années 2000 (Monin, 2013).

Aujourd'hui, on ne connaît pas la cause de la SPA. Il semble que l'antigène HLA B27 soit impliqué, il est beaucoup plus fréquemment retrouvé au cours de la spondylarthrite que dans la population générale, mais sa seule présence ne suffit pas à provoquer la maladie et on ne le retrouve pas chez tous les patients.

Cette pathologie est peu ou mal connue, c'est pourquoi nous avons choisi de la traiter dans ce travail composé de deux parties, la première portera sur la maladie et ses atteintes (on expliquera ce qu'est cette maladie), la deuxième partie détaillera les traitements utilisés.

Chapitre 01 : La spondylarthrite ankylosante et ses atteintes

1 La spondylarthrite ankylosante et ses atteintes

1.1 Définition

Les spondylarthropathies constituent un groupe de rhumatismes inflammatoires ayant en commun des caractéristiques articulaires surtout vertébrales, extra-articulaires et génétiques. La forme la plus fréquente est la spondylarthrite, en plus du rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les arthrites liées aux entérocopathies inflammatoires, et les spondylarthropathies indifférenciées (Skorzewski, 2010).

La spondylarthrite ankylosante (SPA) est une maladie rhumatismale, ayant connu plusieurs dénominations au cours du temps :

- **Pelvispondylite rhumatismale** : car l'inflammation touche surtout les articulations du bassin (pelvis) et les ligaments qui entourent les vertèbres (spondylos).
- **Spondylarthrite ankylosante** : pour l'atteinte de la colonne vertébrale, la maladie entraîne également des arthrites. Le terme ankylosante, dû à l'ankylose que l'on observait auparavant, n'était que l'effet d'une mauvaise prise en charge de la maladie. Mais l'ankylose est de moins en moins observée, c'est pourquoi le terme d'ankylose n'est plus nécessaire (Skorzewski, 2010).

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire chronique qui atteint la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques ; ces dernières s'ankylosent progressivement. Elle fait partie de la famille des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) (Monin, 2013).

Depuis la dernière décennie, la spondylarthrite ankylosante peut être également classée comme étant une maladie auto-inflammatoire polygénique. Le malade présente souvent des œdèmes des membres inférieurs, des arthrites périphériques et un syndrome inflammatoire biologique marqué. L'expression pelvi-rachidienne est fréquemment discrète ou elle passe inaperçue, du fait de l'intensité du syndrome général [(Groliere, 2019), (Skorzewski, 2010)].

L'origine ou la cause exacte de cette maladie est encore inconnue. Ce que les spécialistes savent, c'est que la spondylarthrite ankylosante débute par une inflammation aiguë de l'enthèse, puis se résorbant en laissant une cicatrice constituée de tissus fibreux, qui va s'ossifier petit à petit (figure 1).

On connaît aujourd'hui certains facteurs favorisant cette inflammation, et donc la pathologie:

- **un terrain génétique** : 80 à 90 % des patients qui souffrent de la maladie sont porteurs du gène HLA B27.

- **un dérèglement du système immunitaire** : comme dans certaines maladies auto-immunes (Cardenas, 2020).

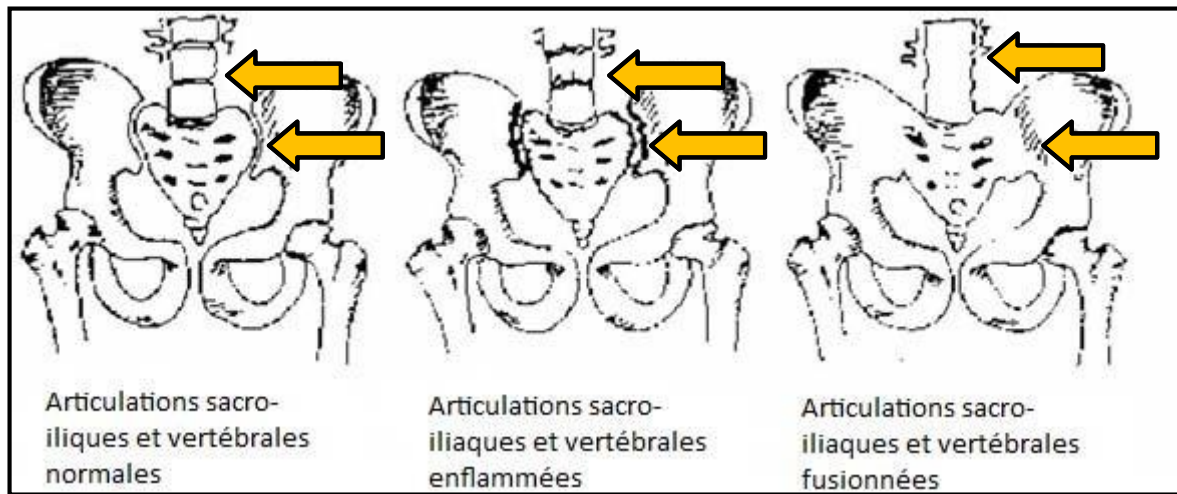


Figure.01 : représentation de la fusion de l'articulation sacro-iliaque et vertébrale (Skorzewski, 2010).

Il existe trois principaux signes rhumatologiques spécifiques de cette pathologie:

1. **les atteintes axiales** : des manifestations cliniques en rapport avec une atteinte de l'axe du corps c'est-à-dire des atteintes des articulations sacro-iliaques, des atteintes des ligaments et/ou des articulations des vertèbres et des atteintes des articulations de la cage thoracique. Ce sont des douleurs inflammatoires.
2. **les atteintes articulaires périphériques** : elles concernent les membres (épaules, coudes, mains, genoux, hanche...etc.). Il s'agit d'atteintes inflammatoires quand elles persistent, elles peuvent provoquer des douleurs avec parfois des inflammations de ces articulations. Dans ce cas elles se manifestent par une inflammation de la membrane synoviale qui va anormalement sécréter du liquide qui s'accumule dans l'articulation (figure 2). Cette dernière apparaît gonflée et douloureuse et l'inflammation peut toucher une ou plusieurs articulations.
3. **l'atteinte enthésiopathique** : il s'agit des atteintes des enthèses (lieu d'insertion entre l'os et les tendons), c'est à ce niveau que débute l'inflammation. Les enthésites sont donc très fréquentes, ce qui la différencie de la polyarthrite rhumatoïde qui commence par une atteinte de la membrane synoviale (Skorzewski, 2010).

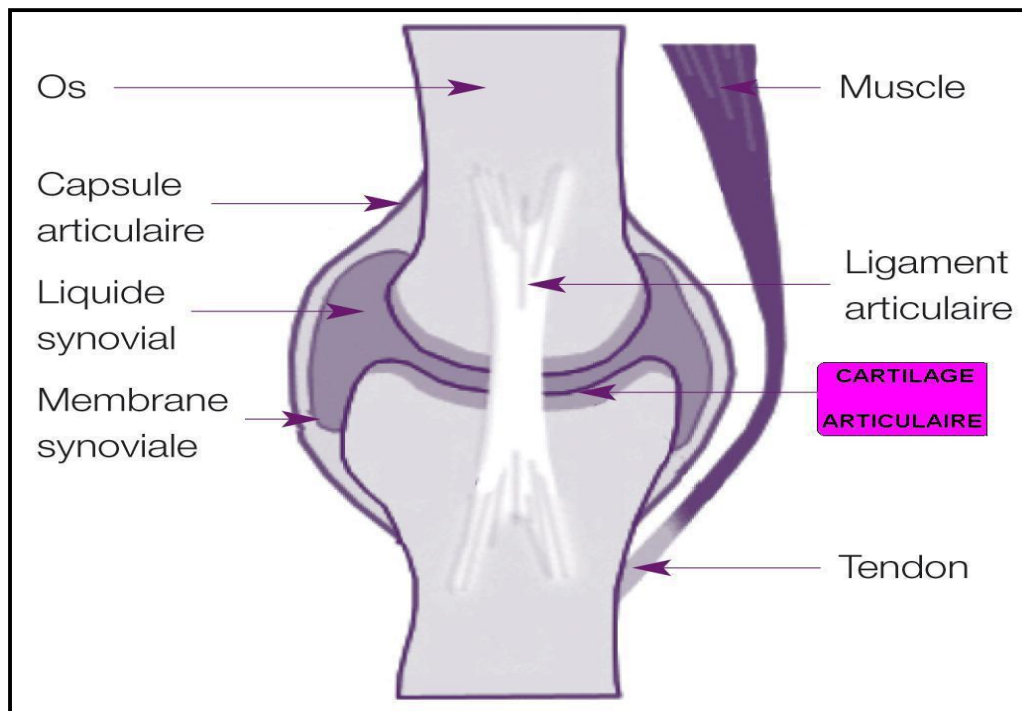


Figure.02 : schéma d'une articulation mobile (Skorzewski, 2010).

1.2 Epidémiologie

En France, selon une étude menée en 2001, les spondyloarthrites auraient une prévalence de 0,3%, et 0,11% pour la spondylarthrite ankylosante. Environ 1 personne sur 1000 serait donc atteinte de spondylarthrite ankylosante en France. Cependant ces chiffres varient selon le pays, la région et les méthodes d'études. Quant au sexe ratio pour la SPA on retrouve une prévalence légèrement plus élevée chez les hommes, le sexe ratio étant de l'ordre de 1,5. Ce ratio s'équilibre quand on élargit la pathologie aux spondyloarthrites.

La prévalence est la plus élevée entre 65 et 74 ans et le début des signes cliniques se retrouve généralement chez les jeunes adultes (26 ans). La maladie peut débuter dans l'enfance, avant 16 ans (environ 10 % des malades), dans ce cas, la fréquence des atteintes des articulations périphériques (pied, genoux et hanches) est augmentée par rapport aux autres malades atteints de spondylarthrite ankylosante, mais le débat est ouvert pour savoir si les formes débutantes avant 16 ans sont plus graves que les formes classiques. Il ne semble pas nécessaire de faire la différence entre ces formes (Skorzewski, 2010).

Les enquêtes épidémiologiques trouvent une prévalence de 0,5% (1 cas sur 200) cependant, cette prévalence est très variable. La SPA est très rare chez les populations d'Afrique sub-saharienne et d'Asie, de même que dans les populations afro-américaines non métissées (Maghraoui, 2008).

Des études internationales ont montré qu'être atteint de la spondylarthrite ankylosante augmentait de 3,1 le risque d'abandonner son travail de salarié. Outre les conséquences physiques et morales sur le patient, la SPA a également un coût pour la société que l'on peut calculer par les coûts directs qui sont liés à la prise en charge médicale et paramédicale du patient et des coûts indirects liés à la perte de productivité du malade et les modifications de sa place dans la société (Claudepierre et al, 2009).

1.3 Etiologie

1.3.1 Les facteurs de risques

1.3.1.1 Les facteurs génétiques

Le système HLA (de *human leukocyte antigen*), situé sur le bras court du chromosome 6, est composé de gènes dits de classe I (HLA-A, -B, -C) et de Classe II (HLA-DP, -DQ et -DR). Les molécules HLA ont pour fonction de présenter des peptides (qu'ils soient des antigènes autologues, ou d'origine étrangère aux lymphocytes T(LT)). Le rôle physiologique des antigènes d'histocompatibilité de classe I est de présenter des peptides antigéniques aux lymphocytes TCD8 (Semana G et al, 2002).

Actuellement la biologie moléculaire permet de mettre en évidence une dizaine de sous types d'antigènes HLA B27, ceux-ci étant inégaux dans leur association à la SPA. Ainsi, le sous-type B27*03 isolé en Afrique de l'ouest et le B27*06 isolé dans les populations Thaï d'Asie, semblent moins associés à la maladie que le B27*05, fréquent dans les populations occidentales, et le B27*02 (Maghraoui, 2008).

On connaît au moins dix sous-types d'allèles HLA B27 grâce aux techniques actuelles de typage HLA par biologie moléculaire, tous ne sont pas associés à la SPA, soulignant la complexité des rapports entre HLA B27 et SPA.

- Environ 90 % des malades européens caucasiens sont porteurs de cet antigène, alors que la fréquence du B27 dans la population est de 5 à 14 %, selon des études effectuées en Europe.
- Certaines tribus indiennes du Canada pratiquant l'endogamie ont une fréquence très élevée de SPA : 1 sujet sur 2 dans ces tribus est porteur de l'antigène HLAB27.
- Au Maroc, la fréquence du HLA B27 n'est pas connue, aussi bien dans la population générale que dans la population présentant une SPA, mais il semble que ces fréquences se rapprochent des chiffres européens, contrairement à certaines études faites dans les pays arabes du Moyen-Orient qui ont trouvé une fréquence très basse du HLA B27, que ce soit dans la population générale ou chez les patients atteints de SPA (Maghraoui,

2008).

Néanmoins, un certain contingent de malades caucasiens n'a pas l'antigène HLA B27 alors que la maladie existe. D'autres allèles HLA sont parfois retrouvés associés à la SPA, les principaux étant HLA B7. Si cette théorie d'inégalité était confirmée, elle serait due à une fixation moins facile d'un peptide inducteur de la maladie aux antigènes HLA B27 les moins fortement associés (B27*03 et B27*06). Il faut noter que d'autres gènes impliqués dans l'apprêtement ou la présentation de l'antigène (protéases, molécules de transport, récepteurs) pourraient expliquer la prédisposition multigénique (Maghraoui, 2008).

1.3.1.2 Etude des généalogies

Il existe des formes familiales de SPA (10% des cas), surtout fréquentes chez les parents des SPA féminines. Il existe aussi des observations de SPA chez des jumeaux homozygotes (Maghraoui, 2008).

1.3.2 Les facteurs environnementaux

Selon la théorie dite « hypothèse du peptide arthritogène », la présentation par le lymphocyte TCD8 d'un peptide d'origine bactérienne de séquence similaire ou identique à certaines séquences du sujet malade pourrait induire une réaction immunitaire cytotoxique secondairement dirigée contre des protéines de l'hôte. Il est donc probable que des facteurs environnementaux interviennent aussi, notamment des infections microbiennes pouvant donner un syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ou une arthrite réactionnelle associée à l'antigène HLA B27.

L'un des agents du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, *chlamydia trachomatis*, a été incriminé mais son rôle dans la survenue de la SPA reste incertain ; de même *klebsiella pneumoniae* a été soupçonnée dans la survenue de l'arthrite réactionnelle liée à l'antigène HLA B27 (Maghraoui, 2008)

Enfin, pour ce qui concerne le lien entre SPA et psoriasis ou avec plusieurs entéropathies chroniques, les chercheurs ont imaginé qu'il existait une proximité du ou des gènes qui influencent ces pathologies avec le gène codant l'élaboration de l'antigène HLA B27 et celui ou ceux de la SPA (Maghraoui, 2008).

1.4 La physiopathologie

Quatre stades de la spondylarthrite ankylosante peuvent être distingués (figure 3).

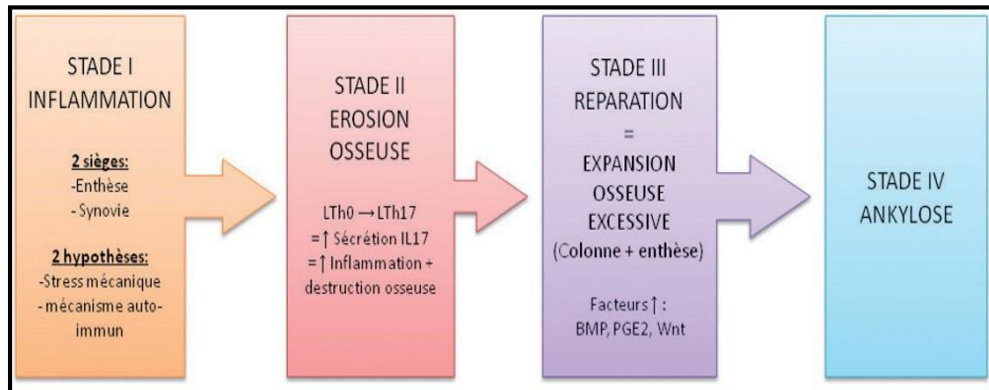


Figure.03 : les stades de la spondylarthrite ankylosante (Astier et al, 2013).

1.4.1. Stade I : l'inflammation

Les processus inflammatoires surviennent principalement au niveau de l'enthèse et du tissu synovial.

L'enthèse est capable de supporter de fortes contraintes mécaniques, elle sert ainsi à compenser les modifications de pression et à tamponner les impacts (Astier et al, 2013).

Parmi les nombreuses hypothèses énoncées pour tenter d'expliquer la survenue des processus inflammatoires au niveau de l'enthèse, deux d'entre elles semblent retenir le plus d'attention (figure 4).

1. La première hypothèse correspond à l'action du stress mécanique appliqué à l'enthèse. Celui-ci faciliterait l'apparition de microtraumatismes responsables d'une augmentation de la vascularisation locale qui favoriserait le dépôt d'antigènes bactériens. Les épitopes antigéniques seront reconnus par les *Toll Like Receptor* (TLR), exprimés à la surface de différents types cellulaires comme les monocytes, les macrophages ainsi que les cellules dendritiques, et reconnaissent deux types de ligands :

- les Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs), des épitopes antigéniques partagés par un grand nombre de microbes ;
- les Damages Associated Molecular Patterns (DAMPs), des signaux de dangers libérés par des cellules endommagées, tels que les protéines du choc thermique ou la fibronectine.

La stimulation des TLR, par la reconnaissance de leur ligand, est ensuite responsable d'une activation des cellules de l'immunité innée grâce aux voies de signalisation intracellulaire, puis de la production par ces cellules de médiateurs inflammatoires comme le

TNF (*Tumor Necrosis Factors*), l'IL-1 (Interleukine-1), l'IL-6 (Interleukine-6) et le TGF (*Transforming Growth Factor*).

Les microtraumatismes peuvent également favoriser la libération, par des cellules nécrotiques, de DAMPs déclenchant ou entretenant l'inflammation, notamment lorsqu'ils sont associés à des composants bactériens (Astier et al, 2013).

2. La deuxième hypothèse fait appel à un mécanisme auto-immun. L'immunisation de souris à l'aide de l'aggrécane (Proteoglycane majeur du cartilage ariculaire) avec son domaine globulaire G1, permettant sa liaison avec l'acide hyaluronique, aboutit à des symptômes typiques de la SPA. De plus, 62 % des patients spondylarthritiques possèdent des LTCD4+ dirigés contre le domaine G1 de l'aggrécane. Ce domaine est également retrouvé au niveau du squelette axial, de l'uvéa et des cellules musculaires lisses du tissu artériel, où sont localisées les principales atteintes de la SPA. Cette dernière hypothèse n'est pas contradictoire avec celle du stress mécanique car les tissus porteurs du domaine G1 de l'aggrécane subissent tous des stress mécaniques (Astier et al, 2013)

L'inflammation chronique se développe plus facilement dans les tissus proches et au contact des arthèses, comme la membrane synoviale, car ceux-ci sont plus accessibles à l'infiltration cellulaire et à l'angiogenèse.

Chez les patients souffrant de SPA, des taux circulants élevés de facteur pro-angiogénique, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), ont été retrouvés au niveau des synovites périphériques, ce qui est le signe d'une vascularisation renforcée. Des études immuno-histologiques ont analysé la composition de l'infiltrat cellulaire présent au niveau de ces synovites. Un fort taux de macrophages CD163+ a ainsi été retrouvé, le CD163 délimite une population de macrophages qui produisent une quantité plus importante de TNF, en plus d'une quantité minimisée d'IL-10 qui promeut la réponse immunitaire adaptative médiée par les lymphocytes Th1 (Lymphocyte T helper de type 1) (Astier et al, 2013).

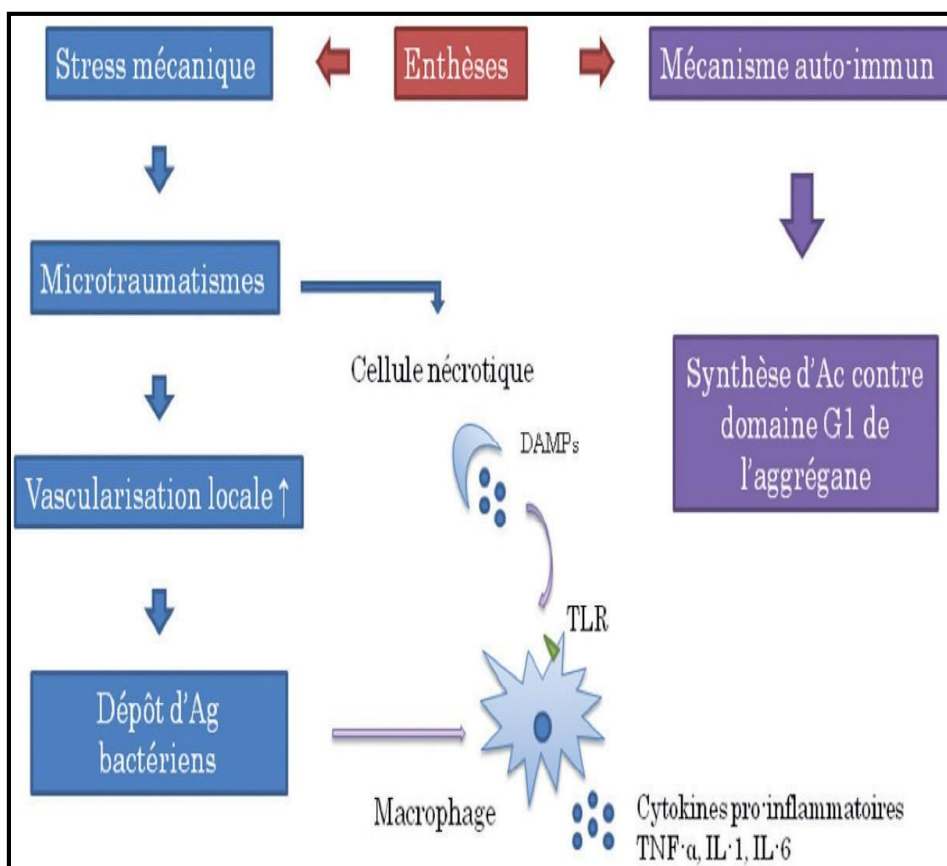


Figure.04 : les hypothèses concernant les processus inflammatoires au niveau de l'enthèse (Astier et al, 2013).

1.4.2. Stade II : inflammation et érosion osseuse

Une fois activée par les TLR, les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) présentent l'antigène aux LTh0 (lymphocytes indifférenciés), grâce à l'interaction du CMH avec le TCR et des molécules de co-stimulation dont CD80-CD86. La CPA sécrète ensuite de l'IL-6 et de l'IL-1 pour permettre la différenciation du LTh0 en LTh17. Elle libère également du facteur de croissance transformant (TGF) dont le rôle est d'inhiber la différenciation du LTh0 en LTh1 (Astier et al, 2013).

Une boucle d'amplification est ensuite réalisée grâce à la sécrétion autocrine d'IL-21. Une fois la différenciation en LTh17 est réalisée, la CPA produit de l'IL-23 qui vient interagir avec son récepteur exprimé à la surface du LTh17, et qui permet la stabilisation et l'expansion de la lignée Th17, ainsi que la sécrétion d'IL-17A et d'IL-17F. Ces cytokines augmentent le recrutement, l'activation et la migration des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des macrophages vers les sites inflammatoires. Elles induisent la sécrétion, par ces mêmes

cellules, de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF). L'IL-1 et l'IL-6 provoquent une boucle d'amplification car elles induisent la production d'IL-23 par les monocytes et les cellules dendritiques, ce qui déclenche une surproduction d'IL-17 par les LTh17 (Astier et al, 2013).

Au niveau synovial, l'IL-17 entraîne, en plus de la production de cytokines pro-inflammatoires, l'excrétion de facteurs chimiotactiques ou de chémokines permettant le recrutement de lymphocyte T (LT), lymphocyte B (LB), de monocytes et de polynucléaires neutrophiles. Elle favorise la sécrétion par les chondrocytes, les cellules dendritiques et les macrophages, de métalloprotéinases (MMP) et de monoxyde d'azote (NO) responsables d'une destruction articulaire. Enfin, elle augmente l'expression du facteur RANK (Cytokine de la super famille du TNF) à la surface des ostéoclastes. L'ostéoclastogenèse, et donc l'érosion osseuse, peut être déclenchée par l'interaction entre RANK et son ligand RANKL, présent à la surface de certains LTh17 (figure 5, 6) (Astier et al, 2013).

Concernant le rôle de TNF dans le processus de destruction articulaire, il augmente la prolifération des synoviocytes et déclenche une cascade de médiateurs pour le recrutement de cellules inflammatoires (Davis, 2005).

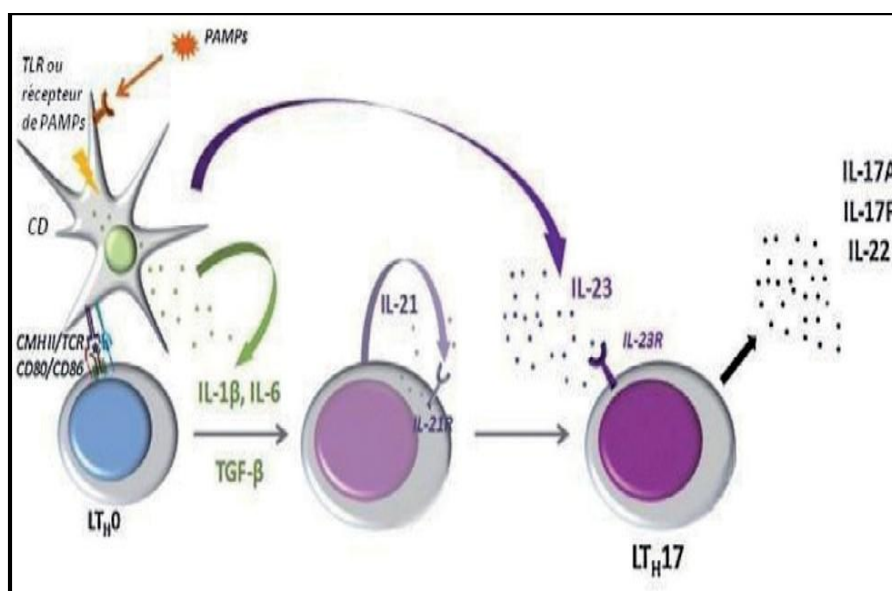


Figure.05 : la différenciation des lymphocytes indifférenciés en lymphocytes Th17 (Astier et al, 2013).

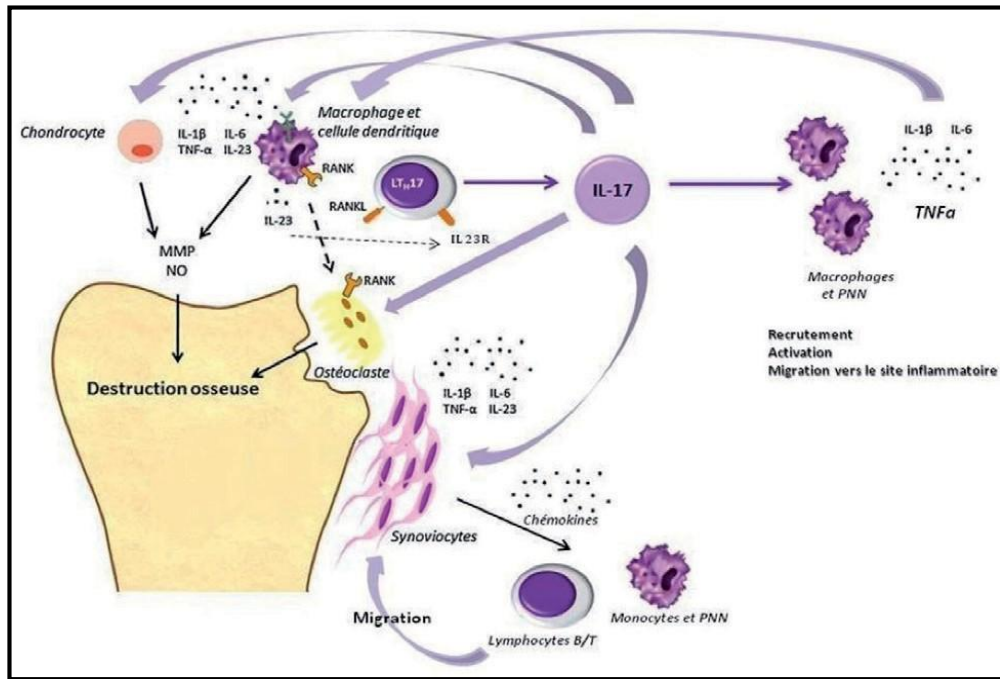


Figure.06 : la physiopathologie du stade II de la spondylarthrite ankylosante (Mécanismes inflammatoires et érosion osseuse) (Astier et al, 2013)

1.4.3. Stade III : synthèse osseuse excessive

La synthèse osseuse excessive touche pratiquement tous les compartiments du squelette. Dans le cas de la colonne vertébrale, des dépôts osseux d'orientation verticale, nommés syndesmophytes, comblent les espaces intervertébraux. Lorsque plusieurs vertèbres sont atteintes consécutivement, la colonne prend un aspect en bambou, elle est alors appelée bamboospine. La formation d'excroissances osseuses peut également toucher les tendons, il est alors question d'enthésiophytes. Il semblerait que les processus de synthèse osseuse ne s'effectuent pas au hasard au sein des espaces intervertébraux et des articulations, mais soient limités à des sites de prédilection. Ce phénomène n'est cependant pas encore totalement élucidé (Astier et al, 2013).

Le fait que les lésions soient le plus souvent retrouvées le long des sites d'insertion des tendons mettrait en évidence le rôle joué par le stress mécanique.

Les cellules responsables de la croissance osseuse sont les ostéoblastes. Des signaux moléculaires sont nécessaires afin de réguler leur différenciation et leur activation. Parmi ceux-ci, il est possible de citer la prostaglandine E2 (PGE2), les protéines BMPs (Protéine osseuse morphogénique) et la protéine Wnt (protéine responsable de la différenciation ostéoblastique). La PGE2 jouerait un rôle dans la stimulation, de la prolifération et de la

différenciation ostéoblastes, et dans la synthèse des PAL (Phosphatases alcalines), responsable de la minéralisation osseuse.

Au stade IV c'est ankylose totale (Astier et al, 2013).

1.5. Les manifestations cliniques

1.5.1 Les manifestations rhumatismales

Il y a deux types d'atteintes, axiales et périphériques :

1.5.1.1 Les atteintes axiales ou syndrome pelvi-rachidien

La symptomatologie pelvi-rachidienne se manifeste par des enthésopathies axiales touchant le pelvis, le rachis et la paroi thoracique. Dans la majorité des cas la maladie débute par une atteinte lombopelvienne, accompagnée d'une raideur matinale [(Sibilia, et al, 2013), (Breban, 2004)]. Cette douleur traduit une inflammation de l'articulation sacro-iliaque ou sacro-illite, elle peut irradier à la face postérieure de la cuisse jusqu'au genou mais rarement au-delà, des douleurs thoraciques antérieures et/ou postérieures sont aussi ressenties, et sont responsables d'une oppression thoracique à recrudescence nocturne.

Le patient peut avoir une réduction de la capacité ventilatoire quand il est en présence d'atteintes thoracique antérieure, costales et dorsales (Breban, 2004) (figure 7).

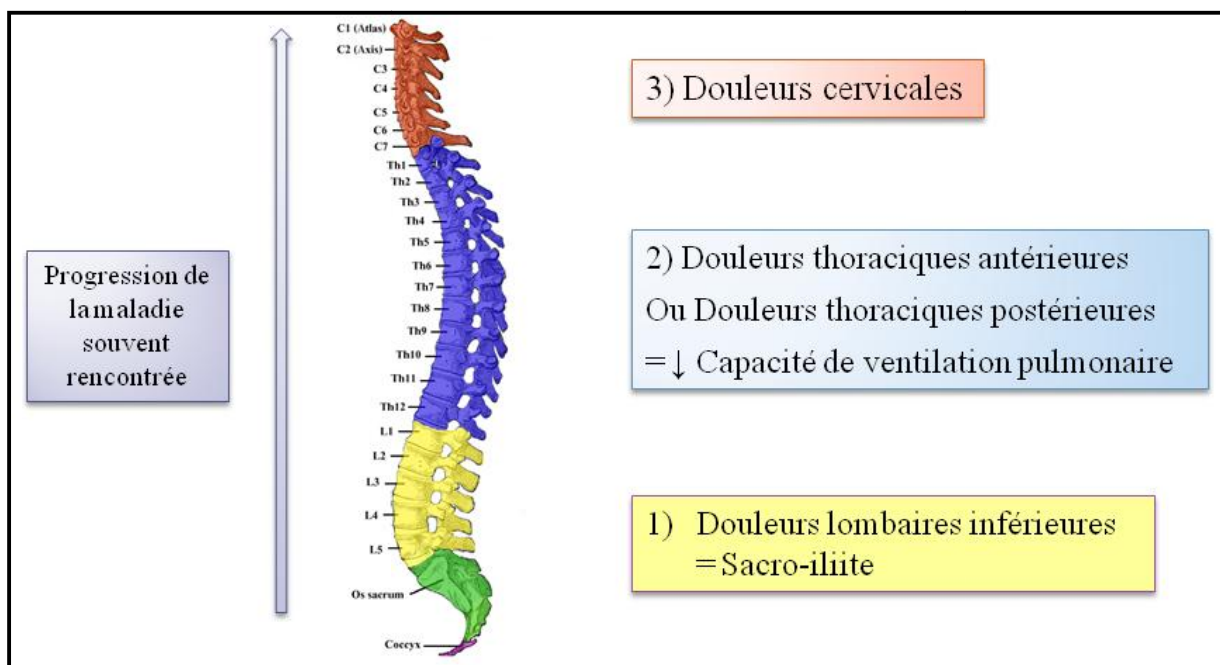


Figure.07 : manifestation axiale ou syndrome pelvi-rachidien de spondyloarthrite ankylosante (Breban, 2004).

1.5.1.2 Les atteintes périphériques

Les atteintes périphériques comprennent toutes les articulations des membres aussi bien inférieurs que supérieurs, plus de 50% des patients développent des arthrites périphériques lors de l'évolution de leur maladie. Des arthrites peuvent s'intégrer dans les manifestations cliniques de la SPA, notamment celle du genou ou de la hanche abordée dans les syndromes articulaires périphériques. Il s'agit d'inflammation de la membrane de l'articulation qui entraîne la sécrétion du liquide synovial. Le patient montre des signes typiques de l'inflammation qui sont : rougeur, chaleur, œdème et, si l'inflammation est bien présente, de la douleur localisée au niveau de l'articulation (Mansour et al, 2007).

Autres articulation, comme les doigts ou les orteils, peuvent être touchées dans cette maladie ainsi que la paroi thoracique, notamment la partie antérieure au niveau des articulations sterno-claviculaires ou costales, manubriosternales et chondrosternales. Elles provoquent alors des douleurs dues à l'inflammation enthésitiques de ces articulations (Dougados et al, 2005).

1.5.2 Les manifestations extra-articulaires

De nombreuses manifestations extra-articulaires sont observées au cours de cette maladie et peuvent être oculaire, cutanées, intestinale, cardiaque, pulmonaire, génitale ou osseux.

1.5.2.1 Les atteintes oculaires

L'uvéite est considérée comme la principale manifestation ophtalmique retrouvée lors de la spondylarthrite (Mansour, 2007). Il s'agit d'une inflammation de la partie antérieure de l'œil. Elle se caractérise chez le patient par un œil rouge, douloureux et une vision floue ainsi qu'une photophobie. Entre 20-40% des patients atteints de SPA ont un risque de développer une uvéite et ce risque augmente s'ils sont porteurs de l'antigène HLA-B27, un lien a été montré entre HLA-B27 et l'uvéite (figure 8) [(Maghraoui, 2011), (Gueudry, 2017)].

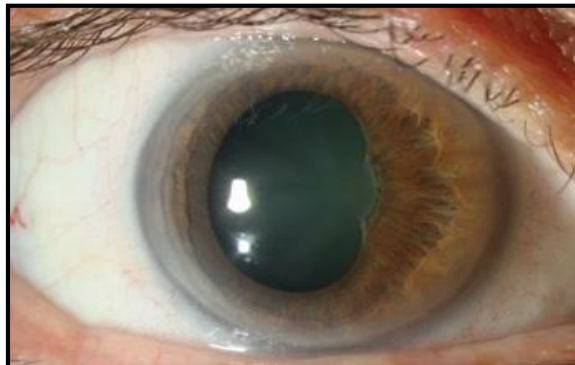


Figure.08 : synéchies iridocristalliennes pendant une uvéite antérieure (Gueudry, 2017).

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. Un traitement local suffit pour soigner l'uvéite dans la majorité des cas (Breban, 2004).

1.5.2.2. Les atteintes cutanées

Le psoriasis est considéré comme la forme la plus fréquente des atteintes cutanées chez les malades de la SPA (Breban, 2004).

Elle apparait comme des lésions érythémato-squameuses limités, arrondies, ovalaires ou poly-cylindriques. Elles sont recouvertes par une couche de squames qui leur donne une couleur blanchâtre à gris argenté. Les zones de prédilection de ces lésions sont au niveau des coudes, du bord interne des avant-bras, des genoux et de la région lombo-sacrée. Une association a été montrée entre la SPA et le psoriasis comme facteur contributif à une plus mauvaise évolution de la maladie (Maghraoui, 2011).

1.5.2.3. Les atteintes intestinales

Il existe plusieurs atteintes digestives pouvant se déclencher dans les SPA et notamment avant ou pendant l'évolution de la spondylarthrite ankylosante par exemple la rectocolite hémorragique (RCH), la maladie de Crohn (MC), et de manière plus globale les maladies inflammatoires de l'intestin. Une inflammation de l'intestin est révélée chez 25% à 49% des sujets spondylarthritiques par iléo-scopie (Keat, 2010).

Des études ont montré que le développement d'une SPA était plus fréquent chez les patients ayant des lésions inflammatoires de l'intestin asymptomatique que chez les malades sans lésions (Brenan, 2004).

Un traitement par AINS chez des maladies spondylarthritiques qui ont un MICI peut avoir des dommages en provoquant des ulcérations digestives. Dans un autre cas où il y'a un MICI suspecté et le diagnostic est positif, l'utilisation des AINS doit être faite par précaution et à faible doses (Maghraoui, 2011).

1.5.2.4. Les atteintes cardiaques

Des atteintes cardiaques peuvent notamment s'observer durant l'évolution de la SPA. La prévalence des pathologies cardiaques chez les maladies spondylarthritiques est entre 10% à 30%.

Des différents types de complications cardiaques sont observées ; comme des troubles du rythme (troubles de la conduction auriculo- ventriculaire) et par des valvulopathies aortiques et / ou mitrales a types de fuites par rapport à la population normale [(Vinsseuet al, 2008), (Breban, 2004)].

1.5.2.5. Les atteintes pulmonaires

Les atteintes pulmonaires peuvent toucher de 30 à 45% des patients lorsque la maladie a bien évolué. Elles sont restrictives liée à une ankylose de la paroi thoracique, qui entraîne une diminution de l'expansion thoracique et par conséquent une diminution de la capacité pulmonaire, elles peuvent exceptionnellement se compliquer d'un emphysème de l'apex, correspondant à une altération fibrobulleuse des sommets [(Sibiliaet al, 2005), (Breban, 2004)].

Aucun traitement de ces atteintes n'est connu, mais il faut arrêter le tabagisme qui, en dehors de ses effets propres, il pourrait avoir un effet aggravant sur le plan rhumatologique (progression radiographiques et diminution de la réponse thérapeutique) [(Wendling et al, 2015), (Wendling et al, 2013)].

1.5.2.6. Les atteintes génito-urinaires

Les atteintes les plus fréquentes sont les urétrites aseptiques, plus rarement des prostatites et des orchio-épididymites aseptiques. D'autres lésions de la muqueuse génitale, apparemment non-infectieuse peuvent être le signe de l'évolution d'une arthrite réactionnelle par exemple ; une balanite ou une érosion du scrotum [(Sibilia et al, 2005), (Breban, 2004)].

1.5.2.7. Le retentissement osseux

L'inflammation, une synthèse osseuse excessive et l'ankylose, font partie intégrante de la physiopathologie de la SPA. Une ostéoporose (une accélération pathologique du remodelage osseux, conduisant à une perte excessive de la masse osseuse) ou ostéopénie (une déminéralisation osseuse modérée, sans manifestation clinique associée), dès les stades précoces de la maladie et elles sont responsable d'une diminution de la masse osseuse (Feldkeller et al, 2006).

La perte osseuse survient dès le début de la maladie et elle est corrélée à l'activité de la maladie et de l'inflammation.

La diminution de la densité osseuse et l'ostéoporose seraient due à des troubles de la minéralisation et de la formation osseuse avec une résorption osseuse conservée.

Plusieurs théories sont proposées pour expliquer cette diminution osseuse retrouvée dans la spondylarthrite ankylose :

- ❖ l'immobilisation, due à la douleur et la raideur au début de la maladie et à l'ankylose rachidienne dans les cas les plus sévères est la première hypothèse évoquée.
- ❖ les facteurs iatrogènes, avec les corticoïdes ont un effet sur la masse osseuse.
- ❖ une carence en hormones sexuelles a été observée au cours de la maladie qui peut avoir un lien avec une diminution de la masse osseuse.
- ❖ l'effet de mécanisme inflammatoire sur la diminution de la masse osseuse, inflammation des ancrures et de la membrane synoviale, peut être à l'origine de la libération locale de cytokines. Le $TNF\alpha$, l'IL1 et l'IL6 sont des cytokines fortement impliquées dans les phénomènes inflammatoires.
- ❖ une diminution de la vitamine D est responsable aussi d'une baisse de la masse osseuse.

Actuellement il n'existe pas de recommandations sur le traitement de l'ostéoporose chez ces malades [(Maghraoui, 2004), (Ardizzone et al, 2006)].

Chapitre 02 : Diagnostic et traitement

1 Diagnostic

1.1 La démarche du diagnostic

Il n'existe pas de signes pathognomoniques de la maladie. De ce fait le diagnostic repose sur un ensemble d'arguments. Dès que des signes font évoquer au médecin une SPA des caractéristiques évocatrices de spondylarthropathies doivent être recherchées.

D'autres manifestations doivent être recherchées grâce à l'interrogatoire du malade par le médecin comme par exemple des antécédents d'uvéite, de talalgie...etc. Si un doute persiste, des examens complémentaires peuvent être demandés, radiologie du bassin pour trouver une sacro-iliite par exemple ou un typage du gène HLA-B27.

Le diagnostic ne doit pas reposer que sur un seul élément mais sur plusieurs et se fonder avant tout sur l'écoute et l'échange médecin- patient (Skorzewski, 2010).

1.2 Le délai de diagnostic

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic définitif de la maladie varie entre 5 à 8 ans (Pertuiset, 2008).

Le diagnostic est basé sur plusieurs signes passés et présents, lorsque la consultation est médicale, le patient recevra des questions sur son état de santé et ce qu'il ressenti au cours des derniers mois et années. Ce délai peut être expliqué par de nombreux facteurs :

- la non spécificité des lombalgies, le fait que cette maladie soit encore trop méconnue mais surtout l'emploi de critères non adaptés au diagnostic précoce (Rostom, et al, 2010).
- le caractère inconstant de l'inflammation biologique tel que la VS (vitesse de sédimentation) et la CRP (protéine C réactive).
- la sous estimation de la prévalence de la SPA.
- l'apparition tardive des signes radiologiques de la sacro- illite qui est le principal signe d'imagerie (Rudwaleit et al, 2010).

1.3 Les critères de classification des spondylarthropathies

Des critères spécifiques peuvent aider à classer le patient atteint de la SPA, tels que les critères de l'ESSG (Europeanspondylarthropathystudy group) ou d'Amor, encore appelés critère de spondylarthropathies. Ils permettent la classification des formes récentes avec manifestations extra- articulaires ou sans atteinte axiale, notamment radiologique (Wendling et al, 2010).

1.3.1 Les critères d'Amor

Ils comprennent 11 critères cliniques et un critère radiologique auxquels des points sont associés. Le diagnostic est posé quand le score sera supérieur ou égal à 6 points, cela permet d'affirmer qu'un patient est atteint de spondylarthropathie (Amor et al, 1990) (tableau 1).

Tableau 1 : les critères de la classification des spondylarthropathies d'Amor (Rostom, et al, 2010).

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

Ces critères d'Amor permettent des portes d'entrée multiples dans la maladie (Zochling et al, 2006).

1.3.2 Les critères de l'ESSG

Les critères de l'ESSG (European spondylarthropathy study group) comprennent deux points d'entrée obligatoires, une lombalgie inflammatoire ou une arthrite périphérique. Le diagnostic de spondylarthropathie est posé s'il y a présence d'un critère majeur avec la présence d'un critère mineur [(Dougados et al, 1991), (Rostom, et al, 2010)] (tableau 2).

Tableau 2 : critères de la classification des spondylarthropathies de l'ESSG (Rostom, et al, 2010).

| <u>Critères majeurs</u> |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">· Rachialgies inflammatoires : douleurs lombaires, cervicales ou dorsales, actuelles ou passées, associées au minimum à 4 caractéristiques suivantes :<ul style="list-style-type: none">-Début avant 45 ans-Début progressif-Améliorées par l'exercice-Raideur matinale associée-Durée \geq 3 mois· Synovite actuelle ou passée, asymétrique ou prédominante au niveau des membres inférieurs |
| <u>Critères mineurs</u> |
| <ul style="list-style-type: none">· Antécédents familiaux de spondylarthropathies (parents du 1^{er} ou 2^d degré) :<ul style="list-style-type: none">-Psoriasis-Spondylarthrite ankylosante-Uvéite antérieure-Arthrite réactionnelle-Entérocolopathie inflammatoire· Psoriasis actuel ou passé, diagnostiqué par un médecin· Entérocolopathie inflammatoire : Maladie de Crohn ou Rectocolite ulcéro-hémorragique actuelle ou passée, diagnostiquée par un médecin et confirmée par une exploration radiologique ou endoscopique.· Urétrite, cervicite ou diarrhée étant survenue le mois ayant précédé l'épisode d'arthrite· Douleurs fessières à bascule actuelles ou passées· Enthésopathie : douleur actuelle ou passée du tendon d'Achille ou de l'aponévrose plantaire.· Sacro-iliite : stade \geq 2 si bilatérale ou \geq 3 si unilatérale (0= normal, 1= possible, 2= minime, 3= modérée, 4= ankylose) |
| <p style="text-align: center;">Spondylarthropathie avérée si 1 critère majeur + 1 critère mineur</p> |

Les critères d'Amor sont plus spécifiques que ceux de l'ESSG car le nombre de paramètres nécessaires pour confirmer le diagnostic de spondylarthropathie est plus important. Ces critères, d'Amor et l'ESSG, ne font pas partie des critères de l'établissement

de diagnostic mais plutôt de classification même si les cliniciens les utilisent le plus souvent à des fins de diagnostic (Rudwaleit, et al, 2010).

1.4 Les critères de classification de la spondylarthrite ankylosante

1.4.1 Les critères de NEW YORK

Les critères de NEW YORK, modifiés en 1984, résultent de l'adaptation des critères de ROME et NEW YORK et restent une référence pour le diagnostic de la SPA.

Ces critères sont largement utilisés dans les études cliniques épidémiologiques et thérapeutiques et ils sont basés sur la détection radiographique d'une sacro-iliite, associée à au moins un critère clinique (tableau 3) [(Vanderlinde et al, 1984), (Wendling et al, 2010)].

Tableau 3 : les critères de NEW YORK [(Rudwaleit, et al, 2009), (Wendling et al, 2010)].

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

Les critères de NEW YORK modifiés manquent ainsi de sensibilité pour le diagnostic précoce des patients souffrant de SPA car ses derniers ne montrent pas encore des signes radiologiques de sacro- iliite (Rudwaleit et al, 2010).

1.4.2. Les critères d'ASAS

Les critères d'ASAS (Assesment of spondyloarthritis international society) de la classification des spondyloarthritides axiales, ambitionnent de permettre le diagnostic précoce des spondyloarthritides. Ils ont une sensibilité de 82.9% et une spécificité de 84.4%, supérieures

aux critères d'AMOR et surtout de l'ESSG qui sont basés sur la détection d'une sacro-illite (tableau 4).

Ces critères s'appliquent à des patients ayant des rachialgies de plus de 3 mois mais ayant débuté avant 45 ans [(Rudwaleit et al, 2009), (Wendling et al, 2010)].

Tableau 4 : les critères d'ASAS de classification de spondylarthrite axiale [(Rudwaleit et al, 2009), (Wendling et al, 2010)].

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

Cette classification d'ASAS implique deux brins distincts qui sont d'une part l'imagerie et d'autres parts la présence du HLB27. L'avantage ici est que le brin imagerie peut être apporté par l'IRM (Imagerie par résonance magnétique) ce qui est une avancée majeure pour détecter les formes précoces de sacro-iliite non visible en radiographie (Kemta et al, 2004).

1.5. L'examen clinique

Lors de l'examen clinique, plusieurs critères doivent être recherchés tels que les douleurs lombaires de nature inflammatoire, des lombalgies de plus de 3 mois ainsi que des limitations de la mobilité lombaire et thoracique (la mobilité thoracique se mesure au niveau

du 4^{ème} espace intercostal, on mesure la différence entre l'inspiration et l'expiration puis on la compare à la normale en fonction du sexe et de l'âge (Vanderlinde et al, 1984).

1.6. Les bilans sanguins

Dans le cas de forte suspicion clinique, la recherche du typage HLA-B27 du patient peut être demandée. Deux résultats sont possibles :

- l'absence de gène HLA-B27, la suspicion de la SPA ne doit pas être éliminée (10% des malades atteints de SPA sont HLA-B27 négatifs) ;

- la présence de gène HLA-B27, le typage conforte la suspicion de SPA mais en aucun cas un typage HLA-B27 positif ne permet de poser le diagnostic, car environ 97% des personnes HLA-B27 n'ont pas de SPA.

Le typage du gène HLA-B27 ne sert en aucun cas à faire le diagnostic d'une SPA. Il n'existe, à ce jour, aucun élément biologique permettant de diagnostiquer la SPA. Un bilan sanguin peut être réalisé pour éliminer certains diagnostics différentiels.

Les mesures de vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine C réactive (CRP) peuvent être demandées. Ils seraient augmentées chez 38% à 45% des patients présentant une atteinte axiale isolée et chez 61% à 62% des patients présentant une atteinte périphérique (Van Der Linde et al, 2005).

1.7. La Radiologie

1.7.1 La Radiologie standard

La technique d'imagerie de référence pour le diagnostic de la SPA est la radiographie standard. En effet, les critères de New York modifiés sont des outils de diagnostic largement utilisés qui requièrent la présence d'une sacro-iliite détectée (Maksyowych et al, 2006).

Elle est utilisée pour rechercher des stades évolutifs d'enthésiopathie ou de sacro-iliite par exemple, en fonction de l'état de la structure observés et de son stade (inflammatoire destructive, résorption osseuse ou formation osseuse), l'image rentre en critère pour poser le diagnostic (Maghraoui, 2004).

L'atteinte sacro-iliaque par exemple ne rentre dans les critères qu'à partir d'un stade avancé. Les atteintes rachidiennes se manifestent, tout comme l'articulation sacro-iliaque, par des lésions érosives et ossifiantes qui se signent par la formation de symdesmophytes (deux vertèbres unies par les ligaments ossifiés) et contribuent à l'ankylose rachidienne (figure9).



Figure.09 : Radiographie du rachis lombaire de face montrant des syndesmophytes complets chez une femme de 30 ans présentant une SPA (Claudepierre et al, 2009).

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

- le BASRI (Bath Ankylosing spondylitis Radiology index);
- le SASSS (Stoke Ankylosing spondylitis spinal Score) ;
- le mSASSS (modified SASSS) ;
- le RASSS (RadiographieAnkylosingspondylitis spinal score).

Le BASRI évalue le rachis cervical latéral, le rachis lombaire antérieure et latéral ainsi que les articulations sacro-iliaques (une cotation qui varie entre 0 à 4 à chaque région anatomique), score total est entre 2 et 16.

Le SASSS évalue les coins antérieures et postérieures des vertèbres lombaires et chaque coin se voit attribuer un score selon le type de lésions (sclérose=1, érosion=1, syndesmophytes=2 et ponts osseux=3).

Le mSASSS ne prend pas en compte les coins postérieurs des vertèbres lombaires mais comprend les sites antérieurs des vertèbres cervicales, une cotation est attribuée à chaque lésion et le score est le même que le SASSS.

Le RASSS à l'inverse du score mSASSS, il prend en compte les vertèbres de T10 à T12 et n'est ciblé que sur les lésions structurales de synthèse osseuse de rachis cervicale, lombaire et des deux dernières vertèbres thoracique (Feydy et al, 2010).

1.8. L'IRM

L'IRM (Imagerie par résonance magnétique) est une technique d'imagerie en coupe ne faisant pas appel à des radiations ionisantes. Elle est basée sur l'excitation de noyaux d'hydrogène placés dans un champ magnétique et lorsque ceux-ci retournent à leur état d'équilibre, un signal proportionnel au nombre d'H⁺ présents dans l'échantillon est émis (Maksymowych et al, 2006).

L'IRM permet de montrer des lésions inflammatoires et/ou des lésions chroniques des articulations sacro-iliaques du rachis ou encore des articulations périphériques qui sont spécifiques de la SPA, il permet de détecter des œdèmes osseux sous-chordaux ou en contact avec des enthésites. L'IRM des sacro-iliaques doit être réalisée quand la radiographie standard ne montre aucun signe à ce niveau ou si elle est douteuse (Pavy et al, 2007).

1.9. La tomodensitométrie (TDM)

La TDM est une technique permettant l'évaluation des lésions structurales au niveau des régions anatomiques mal visualisées par la radiographie standard comme les articulations sacro-iliaques et la cage thoracique, elle est plus performante en ce qui concerne le diagnostic d'érosions et d'ossification, et le délai de détection des changements après les premiers symptômes est de deux ans au lieu de cinq pour la radiographie standard. Elle possède cependant des inconvénients majeurs, car elle expose le patient à des radiations et montre une sensibilité limitée au changement (Chary-Valckenaere et al, 2011).

1.10 L'échographie

L'échographie est une technique d'imagerie peu coûteuse, plus sensible que l'examen clinique et permettant une bonne visualisation des articulations périphériques et des enthèses. Le couplage au Doppler puissance permet une meilleure évaluation de l'inflammation des enthèses périphériques comme les dactylites ou les enthèses des membres inférieurs (Rostom, et al, 2010).

1.10.1 L'échographie- Doppler (EDP)

Elle se sert de sondes à haute fréquence. C'est un acte médical simple, non invasif et bien toléré par le patient. Cette technique permet de visualiser les atteintes inflammatoire (via des épanchements de la synoviale).

Le rôle de l'EDP dans la SPA est la recherche d'une hyper-vascularisation au niveau de l'enthèse. Un signal perçu à la jonction de l'OS et de l'enthèse ou à l'intérieure d'une érosion corticale est particulièrement spécifique. L'EDP peut également permettre de visualiser une inflammation des bourses adjacentes [(Rostom et al, 2010), (Feydy et al, 2010)].

Trois scores EDP des enthèses périphériques ont été établis.

- Le premier nommé GUESS (Glasgow UltrasoundEnthesitisScoring System) fut proposé en 2002 et permet de recenser le nombre d'enthèses des membres inférieures atteintes au cours de la SPA. Il prend en compte le tendon quadricipital, le ligament patellaire proximal et distal, le tendon calcanéen et l'aponévrose plantaire.
- Le deuxième a été proposé en 2007, c'est un index de sévérité de l'atteinte des enthèses des membres inférieurs (SEI ou SpanishEnthesitis Index). Le score est calculé en fonction du nombre d'enthèses atteintes et de la présence ou non de signes d'atteinte aiguë (œdème péri-tendineux, hypoéchogénicité...) et chronique (rupture tendineuse, érosions osseuses...). Il varie de 0 (normal) à 76.
- Enfin le score MASEI (Madrid SonographyEnthesitis Index), en plus d'inclure les enthèses des membres inférieurs, il prend en compte celles des membres supérieurs notamment le tendon du triceps brachial (Feydy et al, 2010).

2. Evolution et pronostic

La SPA évolue en général, par poussées inflammatoires qui rythment la vie du patient interrompues par des périodes de rémission, puis vers l'ankylose si le patient n'est pas traité ou si la SPA est très agressive. Néanmoins, de nos jours de moins en moins de patients atteignent l'ankylose et l'enraidissement grâce, à la prise en charge médicale, aux traitements (notamment les anti-TNF- α) et son évolution reste très patient-dépendant (Groliere, 2019).

Les cinq à dix premières années après le diagnostic sont exploitées par le clinicien pour se faire une idée de l'évolution plus ou moins sévère de la pathologie et adapter la prise en charge (traitement médicamenteux ou non). Il y a également des facteurs de mauvais pronostics qui ont pu être identifiés grâce au travail d'Amor réalisé en 1990. On trouve des

facteurs comme la diminution de la mobilité lombaire, le manque d'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou encore l'âge de début (Groliere, 2019).

Les facteurs intervenant dans la sévérité de la maladie sont encore mal connus, mais quelques facteurs ont pu être identifiés. Sept facteurs observés durant les deux premières années de la maladie permettent ainsi de prédire l'évolution de la spondylarthrite ankylosante 15 ans plus tard. (figure 10) (Makkaoui, 2016).

| | |
|--|-----------------|
| Lacoxite: à elle seule est un élément de sévérité. | 4 points |
| La vitesse de sédimentation > 30 mm à la première heure ou la CRP > à 15mg/L. | 3 points |
| La mauvaise réponse aux AINS (antiinflammatoires non stéroïdiens). | 3 points |
| La perte de flexion du rachis. | 2 points |
| Les doigts ou les orteils ensaucisse. | 2 points |
| L'oligoarthrite. | 1 point |
| Le début avant 16ans. | 1 point |

Figure.10 : les critères de pronostic de la SPA (Makkaoui, 2016).

En fonction du total on trouve :

- entre 0 et 2 points : la maladie devrait rester bénigne. C'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'invalidité due à la maladie et probablement jamais d'ankylose du rachis, mais la maladie peut être évolutive et peut nécessiter des traitements par des AINS ainsi que par des antalgiques.
- entre 3 et 5 points : on ne peut pas affirmer la bénignité de la maladie.
- si le total est égal ou supérieur à 6 : l'évolution de la maladie peut être sévère (Makkaoui, 2016).

L'évolution peut, de même, dépendre des formes cliniques. Une adolescente atteinte à 16 ans, et ayant donc une forme clinique juvénile n'aura pas la même évolution, le même pronostic et la même prise en charge qu'un patient diagnostiqué à 54 ans (forme clinique du sujet âgé). On peut citer également les formes féminines et post-traumatiques (Groliere, 2019).

2.1. La sévérité

Actuellement aucune définition validée de la sévérité de la spondylarthrite ankylosante n'existe. Elle prend en compte le handicap fonctionnel et les dégâts structuraux.

Les formes sévères comprennent donc les formes avec ankyloses osseuses diffuses du rachis, en général fixées en cyphose, et/ou avec atteinte destructrice ou enraidissant de la hanche (Skorzewski, 2010). Ces cas sont très rares.

Pour d'autres malades, le handicap fonctionnel (dû à la douleur et à la raideur) est très important malgré des dégâts structuraux faibles. Pour ces personnes la sévérité de la maladie reposera sur la fréquence, la durée et l'intensité des poussées. Donc, pour approcher le concept de sévérité il faut prendre en compte quatre facteurs : les dommages structuraux, l'intensité des symptômes, leur fréquence ainsi que la diffusion des symptômes (Skorzewski, 2010).

Selon la Haute Autorités de Santé (HAS) en 2008, une spondyloarthrite est considérée sévère si elle répond à l'un des critères suivant :

A. il existe une manifestation « sévère » évidente :

- une arthrite destructrice et tout particulièrement une coxite.
- une pathologie sévère extra articulaire associée à une :
 1. maladie inflammatoire chronique intestinale sévère.
 2. uvéite à répétition.
 3. atteinte cardiaque (Valvulopathie aortique ou mitrale, myocardiopathie, péricardite, bloc auriculo ventriculaire) sévère liée à la spondyloarthrite.

B. le médecin constate à au moins deux reprises (3 mois d'intervalle), malgré la prise d'AINS à la dose maximale recommandée ou tolérée, l'une des manifestations suivantes:

- plus de 3 atteintes articulaires inflammatoires simultanées.
- activité de la spondyloarthrite : BASDAI > 4 sur une échelle de 0 à 10.
- incapacité fonctionnelle importante liée à la spondyloarthrite (en particulier BASFI > 4, sur une échelle de 0 à 10) (Makkaoui, 2016).

2.2.2. Le suivi de la maladie

Il existe des critères d'activité pouvant être exploités après le diagnostic mais aussi pour le suivi. En effet il est possible d'évaluer l'activité du patient pour connaître l'impact qu'a la maladie dans son quotidien avant ou après la mise en place d'un traitement. Pour cela il existe

des indices et des critères mesurant l'état fonctionnel, la mobilité rachidienne et articulaire qui sont le BASDAI, BASFI et BASMI (Bath Disease Activity, Functional et Mobility Index). Par exemple le BASDAI qui rend un score entre 0 et 10, prend en compte la douleur globale du patient, la présence ou non de réveil nocturne et de raideur matinale, l'intensité des articulations ou enthèses douloureuses (liste non exhaustive) (Groliere, 2019).

Ces critères aident donc à évaluer l'activité de la maladie et l'efficacité des traitements s'il y a une des limites de ces indices/scores est qu'ils ne prennent pas en compte l'importance du syndrome inflammatoire, c'est pourquoi le score ASDAS a été créé pour intégrer dans une même formule, l'appréciation du malade concernant sa vie quotidienne, l'évaluation globale du patient par le clinicien ainsi que le niveau du syndrome inflammatoire du patient (via des données biologiques la VS ou la CRP) (tableau 5) (Groliere, 2019).

Tableau 5: Assement of Ankylosing Spondylitis Activity Score (ASDAS) (Groliere, 2019)

| | | | | | |
|----------------|--------------------------|----------------------------------|---|---|------------------------|
| ASDAS A | = 0.122 x douleur axiale | + 0.061 x durée raideur matinale | + 0.119 x évaluation globale du patient | + 0.210 x \sqrt{VS} | + 0.383 x $\ln(CRP+1)$ |
| ASDAS B | = 0.079 x douleur axiale | + 0.069 x durée raideur matinale | + 0.113 x évaluation globale du patient | + 0.086 x douleur périphérique/gonflement articulaire | + 0.293 x \sqrt{VS} |
| ASDAS C | = 0.121 x douleur axiale | + 0.058 x durée raideur matinale | + 0.110 x évaluation globale du patient | + 0.073 x douleur périphérique/gonflement articulaire | + 0.579 x $\ln(CRP+1)$ |
| ASDAS D | = 0.152 x douleur axiale | + 0.069 x durée raideur matinale | + 0.078 x fatigue | + 0.224 x \sqrt{VS} | + 0.400 x $\ln(CRP+1)$ |

Ces données sur le suivi de la maladie peuvent être évaluées par le pharmacien d'officine au regard des éléments que lui apporte le patient lors de la délivrance de ses traitements.

Pour récapituler, dans les recommandations 2008 de la HAS sur la spondylarthrite ankylosante, il existe une partie sur le suivi annuel du patient et qui reprend les indices abordés ci-dessus comme le BASDAI ou BASFI. Ces dernières recommandations sont pour le moment suspendues en attendant que d'autres soient remises à jour. La HAS, dans le suivi annuel de la SPA, n'indique pas la prise systématique des valeurs biologiques (tableau 6) (Groliere, 2019).

Tableau 6 : Suivi habituel du patient (annuel) (Groliere, 2019).

| Domaine | Interventions et précisions |
|------------------------------------|--|
| Ressenti du patient | BASDAI + appréciation globale du patient — si forme périphérique : nombre d'articulations gonflées et/ou enthèses douloureuses) |
| Fonction | BASFI |
| Mobilité (divers outils possibles) | Inflexion latérale lombaire, ampliation thoracique, indice de Schöber, distances mur-occiput ou tragus-mur, mobilité cervicale... |
| Articulations | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen clinique des articulations coxo-fémorales ▪ Évaluation des articulations douloureuses ou gonflées et des enthèses douloureuses |
| Ne sont pas recommandés | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le suivi biologique systématique de marqueurs de l'inflammation (VS ou CRP) ▪ Le suivi radiographique systématique |

3 Traitement

Le meilleur traitement de la spondylarthrite ankylosante, selon les groupes d'études de l'Assessment of Spondylo Arthritis international Society (ASAS) et European League Against Rheumatism (EULAR), est de combiner des agents pharmacologiques et non pharmacologiques (Astier et al, 2013).

3.1 Le traitement non pharmacologique

Le traitement non pharmacologique consiste en :

- l'éducation thérapeutique du patient ;
- la pratique d'un exercice régulier tout au long de l'évolution de la maladie ;
- des séances de kinésithérapie afin de corriger ou de minimiser les déformations vertébrales et articulaires.

Le patient doit cependant choisir une activité physique adaptée, apprendre à connaître ses limites et savoir s'arrêter lorsque son corps donne des signes de fatigue. Toutefois, dans des cas extrêmes, ni la kinésithérapie, ni les agents pharmacologiques ne sont suffisants pour soulager efficacement la douleur et maintenir la mobilité. Enfin, dans certains cas, une correction chirurgicale par un remplacement prothétique peut s'avérer nécessaire (Mansour et al, 2007).

3.2 Médicaments utilisés en première intention

Les premiers agents pharmacologiques utilisés pour contrôler rapidement (en 48 à 72 heures) la douleur et la raideur chez les patients atteints de SPA en crise sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), bien évidemment associés à un protecteur gastrique

ou un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), tel que l'Oméprazole (MOPRAL), ou les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 comme le Celecoxib (CELEBREX) ou l'Etoricoxib (ARCOXIA), considérés comme ayant un risque d'effets indésirables gastro-intestinaux diminué [(Hajjah et al, 2008), (Keat, 2010)].

Une récente étude randomisée de deux ans a montré que l'utilisation continuée des AINS, même hors la période de poussée et à dose journalière suffisante pour contrôler la douleur et la raideur, provoquerait une réduction de la progression radiologique de la maladie, en comparaison avec un traitement à la demande [(Braun et al, 2007), (Dougados, 2011)].

3.3. Médicaments utilisés en seconde intention

3.3.1 Traitements de fond conventionnels : Les DMARD

L'utilisation d'un traitement de fond est envisagée en cas de contre-indication ou d'intolérance au traitement de première intention (AINS) ou en cas d'échec, c'est-à-dire après l'emploi de trois mois minimum. Les DMARD (antirhumatismal modificateur de la maladie) pour conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug n'ont montré aucune efficacité pour traiter les formes axiales et les enthésites. Ils auraient néanmoins certains bénéfices pour traiter les formes périphériques et extra-articulaires (Hajjah et al, 2008).

Aucun de ces médicaments n'a permis de prévenir ou de diminuer significativement la progression des dommages structuraux, ce qui est normalement la qualité requise des médicaments antirhumatismaux (Maghraoui et al, 2011).

Le traitement de fond peut débuter par l'un des médicaments suivants :

1. La sulfasalazine (C₁₈H₁₄N₄O₅S)

La structure chimique de la sulfasalazine (SSZ) se compose d'acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA à activité anti-inflammatoire et inhibiteur de la synthèse de prostaglandines, couplé à la sulfapyridine, un sulfamide antibactérien. Ces deux molécules sont libérées par hydrolyse au niveau du côlon (Mushtaq et al, 2010).

La posologie usuelle est de 1g et 2 fois par jour, atteinte par paliers hebdomadaires de 500mg. La SSZ verrait son efficacité modifiée selon le stade de la maladie (Vital et al, 2010). Elle serait plus efficace dans les formes précoces (Braun et al, 2007). Elle serait également bénéfique pour le traitement des uvéites car elle réduirait le nombre de rechutes, à noter que le délai d'efficacité est long (Mansour et al, 2007).

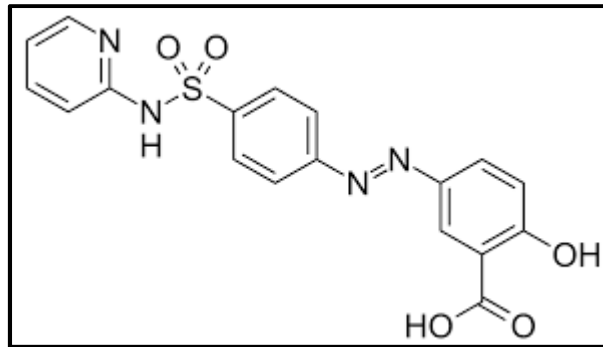


Figure.11 : Structure chimique de la sulfasalazine (Karaman, 2014).

2. Le méthotrexate ($C_{20}H_{22}N_8O_5$)

Le méthotrexate (MTX) est un immunosuppresseur bien connu, analogue de l'acide folique, inhibant la dihydrofolateréductase (DHR), grâce à un mécanisme compétitif, bloquant ainsi la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. La posologie usuelle est de 5 à 7,5mg/semaine, à augmenter si besoin par palier de 2,5 ou 5mg/semaine jusqu'à un maximum de 25 mg/semaine (Mushtaq et al, 2010)

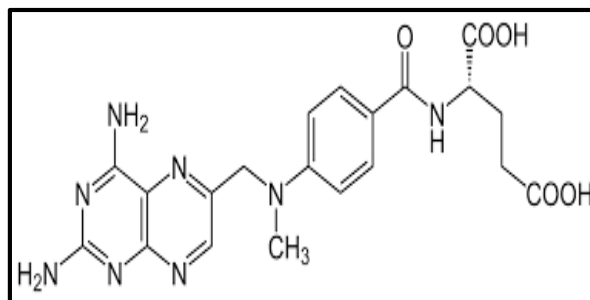


Figure.12 : Structure chimique du méthotrexate (Karaman, 2014).

3. Le léflunomide ($C_{12}H_9F_3N_2O_2$)

Le léflunomide est un immunodépresseur inhibant la dihydro-orotate déshydrogénase et, par conséquent, la synthèse des bases pyrimidiques. Il possède également une action antiproliférative sur les lymphocytes T activés (Vital et al, 2010).

Comme pour les deux médicaments précédents, il ne présente qu'une efficacité limitée pour traiter les arthrites périphériques et ne serait réellement efficace que dans le rhumatisme psoriasique avec une efficacité faible sur les manifestations cutanées (Hajjaj et al, 2008).

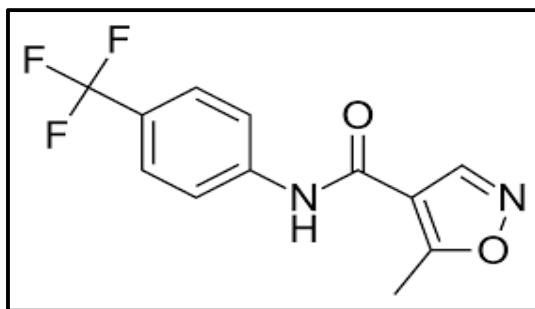


Figure.13 : Structure chimique de Le léflunomide (Karaman, 2014).

3.4. Biothérapies, traitement par anti-TNF α

Quatre anti-TNF α répartis en deux catégories, les anticorps monoclonaux et les récepteurs solubles du TNF α , sont actuellement indiqués pour le traitement de la SPA.

Les anticorps monoclonaux s'associent à la forme soluble du TNF α et l'empêche de se lier à ses récepteurs, inhibant ainsi son activité pro-inflammatoire. Ils peuvent également se complexer à la forme transmembranaire, et entraînant une lyse de la cellule activée. Parmi ces médicaments on trouve l'infliximab, l'adalimumab, le golimumab et l'étanercept (Lanfant et al, 2009).

-L'infliximab : est un anticorps monoclonal chimérique d'origine murine. Il est administré en milieu hospitalier par voie intraveineuse (IV), en perfusion de 3 à 5 mg/kg. À l'initiation du traitement, la perfusion est répétée aux 2^{èmes} et 6^{ème} semaines, puis toutes les huit semaines. Ce délai peut être réduit lors d'une perte d'efficacité du traitement.

-L'adalimumab : est un anticorps monoclonal totalement humain. Il est administré par voie sous-cutanée (SC), à raison de 40mg tous les 15 jours.

-Le golimumab : est un anticorps monoclonal humain qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives transmembranaire et soluble du TNF α humain, ce qui empêche la liaison du TNF α à ses récepteurs. Il est utilisé à raison de 50mg administrés en injection SC une fois par mois, à la même date chaque mois.

-L'étanercept : est un inhibiteur du TNF α . Les récepteurs solubles se fixent sur le TNF α libre et empêchent sa liaison aux récepteurs membranaires. Il est administré par voie SC à dose hebdomadaire de 50mg (Lanfant et al, 2009).

3.4.1. Efficacité du traitement par anti-TNF α

Le contrôle des symptômes de la maladie par les agents anti-TNF α peut survenir dès la deuxième semaine qui suit l'instauration de biothérapies. Ces traitements ont montré une

grande amélioration de l'atteinte axiale (rachialgies), des atteintes périphériques, des capacités fonctionnelles des patients, des atteintes extra-articulaires (psoriasis, uvéites...). Ils auraient également des effets bénéfiques sur les symptômes généraux comme la fatigue et la qualité de vie des patients [(Dougados et al, 2011), (Lanfant ,2009)].

L'instauration d'un traitement par anti-TNF α chez un patient spondylarthritique suit les recommandations éditées par la société française de rhumatologie et repris par l'HAS. Le diagnostic de SPA (score BASDAI ≥ 4 pour les formes axiales, NAD et NAG ≥ 3 pour les formes périphériques) doit être avéré par les critères de New York modifiés ou par des atteintes radiographiques caractéristiques des articulations sacro-iliaques, du rachis ou des articulations périphériques. La maladie doit-être active (score BASDAI ≥ 4 pour les formes axiales, NAD et NAG ≥ 3 pour les formes périphériques) et résistante aux traitements conventionnels. Trois anti-TNF α répartis en deux catégories, les anticorps monoclonaux et les récepteurs solubles du TNF- α , sont actuellement indiqués pour le traitement de la SPA. Les anticorps monoclonaux s'associent à la forme soluble du TNF α et l'empêche de se lier à ses récepteurs, inhibant ainsi son activité pro-inflammatoire. Ils peuvent aussi se complexer à la forme transmembranaire, entraînant une lyse de la cellule activée (Lanfant et al, 2009).

Conclusion

Conclusion

La SA est un rhumatisme inflammatoire qui touche les adultes jeunes, le plus souvent avant 40 ans. Elle entraîne une inflammation essentiellement de la colonne vertébrale et du bassin.

Aujourd'hui, on ne connaît pas la cause de la SPA, et il semble que l'antigène HLA B27 soit impliqué car il est beaucoup plus fréquemment retrouvé au cours de la spondylarthrite que dans la population générale, mais sa seule présence ne suffit pas à provoquer la maladie et on ne le retrouve pas chez tous les patients.

A l'heure actuelle, aucun traitement ne soigne définitivement cette maladie. En effet, les médicaments utilisés ne permettent que de ralentir l'évolution de la maladie et non l'éradiquer.

Le malade atteint de spondylarthrite ankylosante a une moins bonne qualité de vie que celle de la population générale, les douleurs et la fatigue ressenties peuvent rendre certains gestes quotidiens difficiles. Ces douleurs et cette fatigue peuvent, de plus, provoquer des épisodes de dépression. La pratique d'un sport (de loisir) et le thermalisme semblent avoir un effet bénéfique sur la maladie quand elle le permet. La spondylarthrite ankylosante n'empêche pas d'avoir d'enfants mais certains traitements étant contre indiqués en cas de grossesse, il est impératif d'en discuter avec son médecin traitant. A priori, le régime alimentaire serait sans incidences sur la spondylarthrite ankylosante.

De nouvelles avancées sont nécessaires dans la connaissance de la maladie, aussi bien dans son origine que dans son mécanisme d'action. Ces connaissances permettront peut-être de trouver des moyens de prévention. Une meilleure connaissance du mécanisme d'action de la maladie permettrait également de proposer de meilleurs traitements afin de guérir définitivement la spondylarthrite ankylosante. Des médicaments innovants sont en développement telle les nouvelles molécules anti-TNF ou même de nouvelles classes de médicaments. Des améliorations doivent aussi être réalisées afin de réduire le délai écoulé entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic.

Références bibliographique

- **Ardizzone M, Javier RM, Kuntzj M, 2006.** Spondylarthrite ankylosante et ostéoporose. La revue de médecine interne ; 27: 392-399.
- Amor B, 2003.** Critères de diagnostiques et pronostiques des spondylarthropathies. 7-10.
- Astier F, Guillot X, Cook-Moreau J, 2013.** Épidémiologie, étiologie et physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante ; 52(527): 2-4.
- Braun J, Sieper J, 2007.** Ankylosing spondylitis. Lancet ; 9570(369): 1379-1390.
- Cardenas J, 2020.** La spondylarthrite ankylosante : causes, symptômes et traitement : 2.
- Chary-Valckenaere I, Agostino MA, L'oeuille D, 2011.** Role for imaging studies in ankylosing spondylitis. Joint Bone spine ; 78(2): 138-143.
- Claudepierre P, Wendling D, 2009.** Spondylarthrite ankylosante. EMC - Appareil locomoteur:1-18.
- Davis JC, 2005.** Understanding the role of tumor necrosis inhibition. In ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum ; 34: 668-677.
- Dougados M, Baeten D, 2011.** Spondyloarthritis. Lancet ; 377: 2127-2137.
- Dougados M, Kahan A, Revel M et al, 2005.** Spondylarthrite. NHA communication : 64.
- Dougados M, Van Der Linde S, Julhin R, et al, 1991.** The European spondylarthropathy study group preliminary criteria for classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum ; 34: 1218-1227.
- El Maghraoui A, 2004.** La spondylarthrite ankylosante. Press Med ; 33: 1459-1464.
- El Maghraoui A, 2008.** La spondylarthrite ankylosante .Rhumato Info ; 4-6.
- El Maghraoui A, 2011.** Extra articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications ; 22(6): 554-560.
- Feldtkeller E, et al, 2006.** Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylarthritis rheumatolint ; 26(3): 234-239.

- Feydy A, et al, 2010.** Imagerie dans la spondyloarthrite ankylosante : critère et indices, Revue du rhumatisme monographies ; 77(1): 59-66.
- Groliere A, 2019.** Spondylarthrite ankylosante. Etat des lieux de l'accompagnement des patients en officine et perspectives d'évolution, thèse de doctorat en pharmacie: 14.
- Guendry J, 2017.** Uvéite antérieures. Emc – ophtalmologie ; 14(4): 1-13.
- Hajjaj-Hassouni N, Burgos-Vargas R, 2008.** Ankylosing spondylitis and reactive arthritis in the developing world. Best Pract Res Clin Rheumatol ; 22: 709-723.
- Keat, A, 2010.** Ankylosing spondylitis. Medicine Baltimore ; 38(4): 185-189.
- KemtaLekpa F, Claudepierre P, 2010.** Spondyloarthrite, du diagnostic à la nosologie. Critères et limites, Rhum Monographies ; 81(4): 218-224.
- Lanfant-Weybel K, Lequerre T, Vittecoq O, 2009.** Anti- TNF alpha in the treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Presse Med ; 38: 774-787.
- Maksymowych W P, Landewe R, 2006.** Imaging in ankylosing spondylitis. Best pract Res clinrheumatol ; 20(3): 507-519.
- Mansour M, et al, 2007.** Ankylosing spondylitis: a contemporary perspective on diagnosis and treatment. Semin, Arthritis Rheum ; 36(4): 210-223.
- Mekkaoui I, 2016.** Les spondylarthropathies. Expérience du service de rhumatologie du CHU Mohammed VI, thèse de doctorat en médecine : 43-44.
- Monin D, 2013.** Spondylarthrite ankylosante : les exercices semblent apporter un léger effet positif ; 20(226):27-28.
- Mushtaq S, Sarkar R, 2020 .** Sulfasalazine in dermatology: A lesser explored drug with broad therapeutic potential ; 6(3) : 191-198
- Pavy S, Dernis E, Lavie F, et al, 2007.** Imaging for the diagnosis and follow up of ankylosing spondylitis. Development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion, joint Bone spine ; 74: 338-345.
- Pertuiset E, 2008.** Diagnosis of early spondyloarthritis , Rev Med intern; 29(7): 596-605.

- Rostom M, Dougados M, Gosse L, 2010.** New tools for diagnosing spondyloarthropathy, joint Bone spine ; 77(2): 108-114
- Rudwaleit M, Taylor W J, 2010.** Classification criteria for psoriatic arthritis and Ankylosing/axial spondyloarthritis. Best pract Res clinRheumatol ; 24(5): 589-604.
- Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, et al, 2009.** The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis. Validation and final selection, Ann Rheum Dis ; 68: 777-783.
- Semana G, Quelvenec E , 2002.** Exploration du système HLA : pratiques et indications ; 2002 (341) : 53.
- Sibilia J, Sordet C, Jaulhac B et al, 2005.** Spondylarthrite ankylosante et autres spondylarthropathies. EMC- médecine ; 2(5): 488-511.
- Skorzewski E, 2010.** La spondylarthrite ankylosante. Les traitements actuels et la prise en charge globale des patients, thèse de doctorat en pharmacie : 15.
- Van Der Linden S, Valkenburg HA, Cats A, 1984.** Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the NEW YORK criteria, Arthritis Rheum ; 27: 361-368.
- Van Der Linden S, Van Der Heijde D, Braun J, 2005.** Ankylosing spondylitis. Kelley's textbook of Rheumatologie ; 7: 1125-1141.
- Vinsonneau V, Brondex A, Mansourati J, Saraux A, Cornily JC, Arles F et al, 2008.** Atteintes cardiovasculaires des spondyloarthriopathies. Revue du rhumatisme ; 75: 20-24.
- Wending D, Prati C, 2013.** Spondyloarthritis and smoking: towards a new insight into the disease. Expert REV clinimmunol ; 9: 511-516.
- Wending D, Prati C, 2015.** Spondyloarthritis and smoking: a bad connection. Rheumatolint; 35: 1951-1953.
- Wendling D, et al, 2010.** Spondyloarthrite. Spondylarthropathies : critères de diagnostic et de classification, Revue du rhumatisme monographies ; 77(1): 43-47.
- Zochling J, Van Der Heijde D, Burgos-Vargas R, 2006.** ASAS/EULAR recommendation for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis ; 68: 442-452.

Résumé

La spondylarthrite ankylosante est une maladie classée dans les spondylarthropathies, et elle se caractérise par une atteinte axiale à la différence de la polyarthrite rhumatoïde (mieux connue par la population). Son origine et son mécanisme d'action ne sont pas encore connus. Il semblerait que l'haplotype HLA B27 joue un rôle, mais ne serait pas le seul facteur favorisant. D'autres gènes et la flore bactérienne pourraient aussi jouer un rôle. Le développement de la maladie serait polygénique. Elle se caractérise par des manifestations rhumatismales qui sont de deux types : axiale et périphérique.

Le délai de diagnostic est très long et il repose sur tout un faisceau d'arguments, sur les manifestations ressenties par le malade au cours de la visite médicale ainsi que sur les manifestations ressenties ultérieurement, sur des examens cliniques, des bilans sanguins et l'imagerie. La recherche de l'haplotype HLA B27 ne sert que pour conforter un diagnostic et non porter le diagnostic.

L'évolution et le pronostic de la spondylarthrite ankylosante dépendent de chaque malade. Il est très difficile de prévoir les crises et leurs intensités. De nombreux traitements de fond ont été proposés pour soigner la spondylarthrite ankylosante, il s'agit de traitements utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde, mais avec des résultats assez décevants. Lorsque les AINS ne suffisent plus à calmer les douleurs et l'inflammation, l'utilisation des anti-TNF α est préconisée. Ces derniers appartiennent à une classe de médicament récente qui n'est utilisée que pour les cas sévères de spondylarthrite ankylosante. Les anti-TNF α sont utilisés en deuxième intention, si le traitement conventionnel (AINS) n'est pas assez efficace. Cette classe médicamenteuse améliore les signes et les symptômes et significativement les atteintes axiales et les atteintes articulaires périphériques. Une meilleure connaissance du mécanisme d'action de la maladie permettrait de proposer de meilleurs traitements afin de guérir définitivement la spondylarthrite ankylosante.

Mots clés : Spondylarthropathies , manifestations , HLA B27 , AINS , anti-TNF α .

Abstract

Ankylosing spondylitis is a disease classified as a spondyloarthropathy, and is characterized by an axial involvement unlike rheumatoid arthritis (better known to the public). Its origin and mechanism of action are not yet known. It seems that the HLA B27 haplotype plays a role, but it is not the only factor that favors it. Other genes and bacterial flora could play a role. The development of the disease would be polygenic. The HLA B27 haplotype is a marker of the disease and is in no way a cause of the disease. Ankylosing spondylitis is characterized by two types of rheumatic manifestations: axial and peripheral. Extra-articular manifestations may occur (but are not obligatory) such as ocular (uveitis), cutaneous (psoriasis), intestinal, cardiac (rhythm disorders, valvulopathies), pulmonary, genital and bone repercussions. These manifestations can vary from one individual to another, as well as within the same patient.

The time to diagnosis is very long (5 to 8 years on average). The diagnosis is based on a whole range of arguments: on the symptoms felt by the patient during the medical visit as well as on the symptoms felt later, on clinical examinations, blood tests and imaging. The search for the HLA B27 haplotype is only used to confirm a diagnosis and not to make the diagnosis. The course and prognosis of ankylosing spondylitis depend on the individual patient. It is very difficult to predict attacks and their intensity. Many disease-modifying treatments have been proposed to treat ankylosing spondylitis. These treatments are used in rheumatoid arthritis, but with rather disappointing results. When NSAIDs are no longer sufficient to calm the pain and inflammation, the use of anti-TNF α is recommended. Anti-TNF α belong to a recent class of medication that is only used for severe cases of ankylosing spondylitis. Anti-TNF α are used as a second-line treatment, if conventional treatment (NSAIDs) is not effective enough. This class improves signs and symptoms. They significantly improve axial and peripheral joint involvement. A better understanding of the mechanism of action of the disease would allow us to propose better treatments in order to definitively cure ankylosing spondylitis

Key words : Spondyloarthropathie , Manifestations ,HLA B27 , AINS , Anti-TNF α

التلخيص

التهاب الفقار اللاصق هو مرض يصنف على أنه اعتلال مفصلي الفقار ، ويتميز بتورط محوري على عكس التهاب المفاصل الروماتويدي (المعروف بشكل أفضل للجماهير). أصله وآلية عمله غير معروفين بعد. يبدو أن النمط الفردي HLA B27 يلعب دورًا ، لكنه ليس العامل الوحيد الذي يفضل. يمكن أن تلعب الجينات والنباتات البكتيرية الأخرى دورًا. سيكون تطور المرض متعدد الجينات. النمط الفردي HLA B27 هو علامة على المرض وليس بأي حال من الأحوال سببًا للمرض. يتميز التهاب الفقار اللاصق بنوعين من المظاهر الروماتيزمية: المحوري والمحيطي. قد تحدث مظاهر خارج المفصل (ولكنها ليست إلزامية) مثل التهاب العين (التهاب القرنية) والجلد (الصدفية) والأمعاء والقلب (اضطرابات النظم ، اعتلال الصمامات) ، واضطرابات الرئة والأعضاء التناسلية والعظام. يمكن أن تختلف هذه المظاهر من فرد لآخر ، وكذلك داخل نفس المريض.

وقت التشخيص طويل جدًا (من 5 إلى 8 سنوات في المتوسط). يعتمد التشخيص على مجموعة كاملة من الحجج: حول الأعراض التي يشعر بها المريض أثناء الزيارة الطبية بالإضافة إلى الأعراض التي يشعر بها لاحقًا ، والفحوصات السريرية واختبارات الدم والتصوير. يستخدم البحث عن النمط الفردي HLA B27 فقط لتأكيد التشخيص وليس لإجراء التشخيص. يعتمد مسار والتشخيص من التهاب الفقار اللاصق على المريض الفردي. من الصعب للغاية توقع الهجمات وحدثها. تم اقتراح العديد من العلاجات المعدلة للمرض لعلاج التهاب الفقار اللاصق. تستخدم هذه العلاجات في التهاب المفاصل الروماتويدي ، ولكن مع نتائج مخيبة للأمل إلى حد ما. عندما لا تكون مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية كافية لتهدئة الألم والالتهاب ، يوصى باستخدام مضادات TNF α . ينتمي مضاد TNF α إلى فئة حديثة من الأدوية التي تستخدم فقط للحالات الشديدة من التهاب الفقار اللاصق. تُستخدم مضادات TNF α كعلاج من الدرجة الثانية ، إذا لم يكن العلاج التقليدي (مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية) فعالاً بدرجة كافية. تعمل هذه الفئة على تحسين العلامات والأعراض. أنها تحسن بشكل كبير من تورط المفصل المحوري والمحيطي. سيسمح لنا الفهم الأفضل لآلية عمل المرض باقتراح علاجات أفضل من أجل العلاج النهائي لالتهاب الفقار اللاصق.

الكلمات المفتاحية: اعتلال مفصلي الفقار، الأعراض، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، HLA B27 مضادات TNF α

Année universitaire : 2020/2021

Présenté par: -Benyazzar Sami
-Lacheheb Abderrahmane Safieddine
-Zouina Seif El Islem

La spondylarthrite ankylosante

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en **Immunologie moléculaire et cellulaire**

La spondylarthrite ankylosante est une maladie classée dans les spondylarthropathies, et elle se caractérise par une atteinte axiale à la différence de la polyarthrite rhumatoïde (mieux connue par la population). Son origine et son mécanisme d'action ne sont pas encore connus. Il semblerait que l'haplotype HLA B27 joue un rôle, mais ne serait pas le seul facteur favorisant. D'autres gènes et la flore bactérienne pourraient aussi jouer un rôle. Le développement de la maladie serait polygénique. Elle se caractérise par des manifestations rhumatismales qui sont de deux types : axiale et périphérique.

Le délai de diagnostic est très long et il repose sur tout un faisceau d'arguments, sur les manifestations ressenties par le malade au cours de la visite médicale ainsi que sur les manifestations ressenties ultérieurement, sur des examens cliniques, des bilans sanguins et l'imagerie. La recherche de l'haplotype HLA B27 ne sert que pour conforter un diagnostic et non porter le diagnostic.

L'évolution et le pronostic de la spondylarthrite ankylosante dépendent de chaque malade. Il est très difficile de prévoir les crises et leurs intensités. De nombreux traitements de fond ont été proposés pour soigner la spondylarthrite ankylosante, il s'agit de traitements utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde, mais avec des résultats assez décevants. Lorsque les AINS ne suffisent plus à calmer les douleurs et l'inflammation, l'utilisation des anti-TNF α est préconisée. Ces derniers appartiennent à une classe de médicament récente qui n'est utilisée que pour les cas sévères de spondylarthrite ankylosante. Les anti-TNF α sont utilisés en deuxième intention, si le traitement conventionnel (AINS) n'est pas assez efficace. Cette classe médicamenteuse améliore les signes et les symptômes et significativement les atteintes axiales et les atteintes articulaires périphériques. Une meilleure connaissance du mécanisme d'action de la maladie permettrait de proposer de meilleurs traitements afin de guérir définitivement la spondylarthrite ankylosante.

laboratoire de recherche : Mémoire théorique basé sur une recherche bibliographique.

| | | | |
|---------------------|----------------------------|-------------|---------------------------|
| Jury d'évaluation : | Président du jury : | ARIBI B | (MC B- UFM Constantine1). |
| | Rapporteur : | MECHATI C | (MAA- UFM Constantine1). |
| | Examineur : | MESSAOUDI S | (MC B- UFM Constantine1). |

Date de soutenance : 23/09/2021