

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014-2015

N ° 141

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de RHUMATOLOGIE

Par

Mélanie PENHOAT GAHIER

Née le 27/04/1986 à Saint-Nazaire

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2015

Profil des spondyloarthrites traitées par anti-TNF alpha selon leur association ou non à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, et maintien thérapeutique des anti-TNF alpha dans ces deux groupes. Etude cas témoins sur 138 patients.

Président : monsieur le Professeur Y. MAUGARS
Directeur de thèse : monsieur le Docteur JM. BERTHELOT

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Tout d'abord, je remercie le Professeur Maugars de me faire l'honneur d'être le président de mon jury de thèse. Un grand merci pour l'enseignement reçu au sein de votre service pendant ces années d'internat.

Je remercie mon directeur de thèse, le Docteur Berthelot pour m'avoir proposé ce sujet de travail, pour son aide à la réalisation du projet et pour sa disponibilité.

Merci au Professeur Bruley des Varannes, ainsi qu'au Docteur Bourreille d'avoir accepté de faire partie du jury et de s'être rendus disponibles.

Enfin merci au Docteur Le Goff d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour ta disponibilité et ton enthousiasme à faire partager tes connaissances. Merci pour le Master 2. Merci pour ton sens du travail et de l'humour.

Je remercie également :

Les Docteurs *Guillot, Glémarec, Pot Vaucel, Dernis, Haettich, Blanchais, Cormier, Varin, Tanguy, André et Caulier*. Merci pour votre confiance et toutes les connaissances que j'ai pu acquérir à vos côtés.

A mes chefs de cliniques et amies *Christelle, Elise et Marie Sophie*. A mes *cointernes Emeline, Géraldine, Aurélie, Antoine et Thomas*, pour leur soutien, leur bonne humeur et tous les moments partagés ensemble.

A ma famille et à mes amis

Merci de m'avoir soutenue et supportée au cours de ces longues années d'études.

Merci à papy de m'avoir donné envie d'étudier la médecine.

A mes mamies.

A Matthieu

Pour ton soutien dans la vie de tous les jours, ta patience, ton enthousiasme et ta passion de la médecine qui d'éteignent sur moi. Pour ton amour et pour tout le reste.

A Victor

Notre mini-nous.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION.....	8
2. PATIENTS ET METHODES.....	13
3. RESULTATS.....	14
3.1-Même niveau d'activité des SpA au moment de l'institution du traitement par anti-TNF alpha, avec ou sans MICI sous-jacente.....	14
3.2- Casuistique.....	17
3.3-Sous-groupe de patients ayant reçus 3 anti-TNF alpha ou plus.....	20
3.4-Durée d'exposition aux anti-TNF alpha et fréquence d'arrêt pour inefficacité.....	24
3.5-Efficacité dissociée sur les signes rhumatologiques et digestifs chez la moitié des patients.....	26
4. DISCUSSION.....	27
4.1-Activité basale des SpA et des SpA associées aux MICI lors de l'introduction d'un premier anti-TNF alpha.....	27
4.2-Le profil des patients SpA associées aux MICI	27
4.3-Réponse aux anti-TNF alpha des SpA associées aux MICI.....	30
4.4-Maintien thérapeutique des anti-TNF alpha pour les SpA associées ou non à une MICI et les MICI seules.....	32
4.5-Réponses dissociées.....	34
5. CONCLUSION.....	36

Bibliographie

Annexes

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Comparaison des réponses aux anti-TNF alpha prescrits (toutes séquences cumulées) chez les 46 patients avec SpA +MICI et les 92 SpA + MICI. ETA = etanercept, ADA = adalimumab ; INF = infliximab.

Tableau 2. Valeurs des scores BASDAI et BASFI lors de l'institution du premier anti-TNF alpha. ETA = etanercept, ADA = adalimumab, INF = infliximab.

Tableau 3. Profil des 46 SpA avec MICI versus celui des 92 SpA sans MICI.

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Présentation des SpA selon leur association ou non à une MICI.

Figure 2. Consommation de prednisone et DMARD à J0 selon MICI associée ou non.

Figure 3. Sous-groupe des patients ayant eu au moins trois anti-TNF apha : présentation clinique selon l'association ou non à une MICI.

Figure 4. Sous-groupe des patients ayant eu au moins trois anti-TNF alpha: association à des synovites à J0 et à la présence de psoriasis à J0 selon l'association ou non à une MICI.

Figure 5. Valeur du BASDAI à J0 pour ceux traités par etanercept (Enbrel) selon qu'ils ont reçu ensuite un, deux ou trois anti-TNF alpha.

Figure 6. Valeur du BASDAI à J0 pour ceux traités par adalimumab (Humira) selon qu'ils ont reçu ensuite un, deux ou trois anti-TNF alpha.

Figure 7. Valeur du BASDAI à J0 pour ceux traités par infliximab (Remicade) selon qu'ils ont reçu ensuite un, deux ou trois anti-TNF alpha.

Figure 8. Courbe de maintien thérapeutique de l'etanercept chez les SpA + MICI (lignes en pointillés) et les SpA sans MICI (traits pleins), toutes séquences thérapeutiques (première intention ou non) confondues.

Figure 9. Courbe de maintien thérapeutique de l'adalimumab chez les SpA + MICI (lignes en pointillés) et SpA sans MICI (traits pleins), toutes séquences thérapeutiques (première intention ou non) confondues.

Figure 10. Courbe de maintien thérapeutique de l'infliximab chez les SpA + MICI (lignes en pointillés) et SpA sans MICI (traits pleins), toutes séquences thérapeutiques (première intention ou non) confondues.

Figure 11. Recommandations pour l'introduction d'un traitement par anti-TNF alpha dans les SpA selon leur présentation clinique.

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1. Critères de spondylarthrite ankylosante de New York modifiés

Annexe 2. Critères d'Amor

Annexe 3. Critères de spondylarthropathie de l'ESSG

Annexe 4. Critères ASAS de spondylarthropathie

Annexe 5. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Annexe 6. ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

Annexe 7. DAS 28 (Disease Activity Score 28)

Annexe 8. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functionnal Index)

Annexe 9. BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

Annexe 10. HAQ (Health Assesment Questionnaire)

Annexe 11. CDAI (Crohn's Disease Activity Index)

Annexe 12. HBI (Harvey Bradshaw Index)

Annexe 13. Mayo score

Annexe 14. Score DISQ ou de Dudley

ABBREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

ASDAS : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

ASAS : Assessment of spondylo arthritis

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index

BASMI : Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

CDAI : Crohn's Disease Activity Index

CRP : C-Reactive Protein

DAS 28 : Disease Activity Score 28

HAQ : Health Assesment Questionnaire

HBI : Harvey Bradshaw Index

HLA : Human Leukocyte Antigen

IBDQ : Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MICI : Maladie Inflammatoire de l'Intestin

MC : Maladie de Crohn

RCH : Rectocolite Hémorragique

SAPHO : Synovite Acné Périostite Hyperostose Ostéite

SA : Spondyloarthrie Ankylosante

SpA : Spondyloarthrite

TNF alpha : Tumor Necrosis Factor alpha

1. INTRODUCTION :

Les spondyloarthropathies (SpA) font références à un ensemble de maladies constituant un groupe hétérogène de rhumatismes inflammatoires ayant en commun des caractéristiques cliniques, radiologiques ainsi qu'un terrain génétique (HLAB27). Les caractéristiques cliniques peuvent différer dans leur topographie qui peut être axiale (syndrome pelvi-rachidien) et/ou périphérique (arthrite, enthésite, dactylite), la tendance à l'ankylose osseuse, et l'association ou non à des manifestations extra articulaires communes (uvéïte, psoriasis, maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)).

Plus précisément elles regroupent la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les manifestations rhumatologiques associées aux MICI, les arthrites réactionnelles et spondylarthrites indifférenciées. Les manifestations rhumatologiques associées aux entérocolopathies font donc partie du groupe des spondyloarthropathies.

La SpA est une pathologie dont la prévalence est estimée entre 0,1 et 2% de la population générale, et en France le taux est évalué à 0,3% de la population dans l'étude EpiRhum. Elle touche l'adulte jeune entre 20 et 40 ans et peut être à l'origine d'une perte des capacités fonctionnelles, d'un retentissement professionnel et d'un coût socioéconomique (Wendling D. et al. 2013).

Différents critères de classifications des SpA ont été proposés et utilisés au cours du temps : les critères de New York modifiés en 1984 (Annexe 1), les critères d'Amor en 1990 (Annexe 2) et ceux de l'ESSG en 1991 (Annexe 3). Ces critères de classification ne mettant pas l'accent sur le caractère axial ou périphérique dominant ni sur l'existence de SpA sans sacro-iliite radiographique (dites « non radiographiques »), de nouveaux critères ont été proposés par le groupe européen ASAS (Annexe 4). En effet ce critère radiographique qu'est la sacro-iliite ne se développe souvent qu'après plusieurs années d'évolution, ou peu même rester absent et pourrait en partie expliquer le retard de diagnostic dans ces affections.

Les critères ASAS prennent en considération la présence d'une MICI dans la classification de spondyloarthropathie.

Les MICI regroupent deux types de maladies intestinales que sont la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH).

La prévalence des MICI dans la population générale est de 50/100 000 (Wendling D. et al. 2015). Le pic d'apparition se situe entre 15 et 30 ans et le diagnostic est classiquement porté sur des signes cliniques et confirmé par un examen anatomopathologique. La symptomatologie est dominée par des diarrhées sanglantes plus ou moins associées à des glaires, le début de la maladie se fait souvent graduellement avec alternance de poussées et rémissions. S'y associent fréquemment des douleurs abdominales, une altération de l'état général et de la fièvre. Afin de déterminer les caractéristiques des lésions intestinales macro et microscopiques, l'examen endoscopique ainsi que les biopsies sont indispensables. La MC

atteint généralement l'iléon et le colon mais peut atteindre tout l'intestin de façon discontinue. La RCH atteint le rectum et tout ou une partie du colon de façon continue (Abraham C. et al. 2009). Ces différents examens permettront d'établir le diagnostic et d'éliminer les diagnostics différentiels tels que les infections ou les colites ischémiques par exemple (Silvio D. et al. 2011).

La prévalence des MICI en association aux SA est estimée à 6,8% dans une récente méta analyse (Stolwijk, C. et al. 2015) et les manifestations rhumatologiques sont plus fréquemment associées à la MC qu' à la RCH.

Le lien entre SpA et MICI est étroit puisque 20 à 50% des MICI présentent des manifestations rhumatologiques et celles-ci sont les manifestations extradigestives les plus fréquentes associées aux MICI (Turkcapar N. et al 2006). La fréquence observée des différentes atteintes est de 0,9% à 1,2% pour la forme axiale, 3,6% à 6% pour la forme oligoarticulaire et 2,5% à 4% pour la forme polyarticulaire. Sur le plan de la casuistique la présence du gène HLA B27 serait moindre chez les spondylarthrites ankylosantes (SA) associée aux MICI que chez les SA « pures » (Rudwaleit M. et al.2006).

D'autre part les manifestations rhumatologiques des MICI ont été parfois classifiées en sous-groupes cliniques pour les arthrites périphériques. Le type 1 correspond à une oligoarthritis périphérique touchant principalement les grosses articulations et évoluant de façon aiguë et concomitante avec les poussées intestinales, et le type 2 correspondant à une polyarthrite d'évolution chronique et indépendante des poussées digestives (Rudwaleit M. et al.2006 et Vavricka S.R. et al. 2015). En effet un article récent (Vavricka S. 2015) reprend cette classification et précise que dans le type 1, la durée de la symptomatologie articulaire est en moyenne de 10 semaines et que le traitement médical ou chirurgical de la poussée digestive permet l'amélioration des symptômes rhumatologiques. L'atteinte périphérique est retrouvée dans 5% à 10% des patients avec RCH et 10% à 20% des MC. Cette atteinte est généralement peu ou pas destructrice. L'association avec une atteinte axiale est plus rare, entre 3% et 5% des patients même si des fréquences de 25 % ont été décrites dans la littérature. Les atteintes axiales évoluent de façon indépendante de l'atteinte intestinale la plupart du temps. Ces classifications rendent compte de la diversité des symptômes rhumatologies présentés par les patients mais s'inscrivent bien dans un diagnostic du groupe des spondyloarthropathies.

Ainsi, 5 à 10% des patients avec une SA ont une MICI (Wendling Daniel et al. 2015) et un quart à la moitié des SA présentent une inflammation intestinale infra clinique sur l'iléocoloscopie et des lésions microscopiques inflammatoires sont retrouvées chez près de 50% des SpA (Rudwaleit M. et al.2006). Ces anomalies microscopiques sont corrélés au sexe masculin, à l'activité de la maladie (BASDAI), la mobilité (BASMI) et au jeune âge, d'après

une étude récente (Van Praet L. et al. 2013). Toutefois, les signes digestifs cliniques ne s'expriment que chez un tiers de ces patients, et moins de 10% des SpA traitées par anti-TNF alpha s'associent à une MICI avérée. (Danoy P. et Al, 2010, Van Praet L. et al. 2010). La prévalence de l'inflammation intestinale est comparable entre spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique.

Parmi ces patients présentant des lésions inflammatoires microscopiques 6,5% développeront une MICI dans les 5 ans (Wendling D. et al. 2015).

Le rôle de l'inflammation intestinale dans la physiopathogénie des SpA est un axe de recherche majeur de ces trois dernières décades. En effet le lien entre intestin et articulation est très étroit et l'existence des arthrites réactionnelles post infections digestives en sont l'exemple type. En effet une infection bactérienne à Shigelle spp, Salmonella spp, Yersinia spp ou encore Campylobacter spp, peut engendrer des manifestations rhumatologiques périphériques de type oligoarthritis, plusieurs jours voire semaines après la symptomatologie digestive. De plus, 20% des patients ayant présenté une arthrite réactionnelle développeront une spondylo arthrite ankylosante dans les 10-20 ans (Rudwaleit M. et al. 2006).

Des études approfondies dans le lien intrigant entre l'inflammation intestinale chronique et SpA ont impliquées différents mécanismes dont la perte de l'intégrité de l'épithélium de la muqueuse intestinale, un trafic cellulaire aberrant, certaines voies de l'autophagie et des voies de cytokines effectrices. Ainsi il a été spéculé que la réactivité antimicrobienne peut se développer au cours du processus des MICI. Plusieurs de ces anticorps ont été décrits au cours des années, dont l'antiSaccharomyces Cere visiae anticorps (ASCA), des anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques périnucléaires (pANCA) (Peggy J. et al. 2014).

La présence de ses anticorps suggère une perte de tolérance vis-à-vis des micro-organismes commensaux de la flore intestinale. La spécificité des anticorps ASCA pour les MICI est de près de 90%, ces anticorps ont également été retrouvés à un taux supérieur aux patients contrôles chez des patients atteints de SpA (Wallis D. et al. 2013).

On peut estimer l'activité des SpA grâce à des scores cliniques validés. Le Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI, annexe 5) et l'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS, annexe 6).

La SpA est une maladie chronique évoluant de façon intermittente, avec des phases peu actives séparées par des poussées. Les outils d'évaluation de la rémission sont nombreux, les plus utilisés sont le score BASDAI $\leq 20/100$ associé à l'absence d'atteinte articulaire périphérique et d'une CRP normale, et le score ASDAS $< 1,3$. Ces outils utilisent essentiellement les évaluations de l'atteinte axiale prédominante ; pour les atteintes articulaires périphériques on utilise les scores classiques de la polyarthrite rhumatoïde (PR) comme le Disease Activity Score 28 (DAS 28) (Annexe 7).

Cependant dans les recommandations de la Société française de Rhumatologie (SFR) actuelle il n'y a pas de définition ni de critères consensuels de rémission pour la SpA. L'évaluation et la définition d'une poussée est très variable dans les données de la littérature. En pratique on

considère qu'une poussée est associée à une variation du BASDAI de plus de 2 sur 10 et/ou un ASDAS $\geq 2,1$. Sur le plan biologique la CRP n'est élevée que chez 50% des patients en poussées de leur rhumatisme et n'est donc pas un marqueur biologique constant chez tous malades (Maksymowych, W.P. et al. 2012).

Le retentissement fonctionnel peut être évalué par le score de Bath Ankylosing Spondylitis Functionnal Index (BASFI, annexe 8), la mobilité par le Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI, annexe 9) et la qualité de vie est estimée par un indice général le Health Assesment Questionnaire (HAQ, annexe 10).

Les scores estimant l'activité et la sévérité de la maladie de Crohn sont principalement le Crohn's Disease Activity Index (CDAI, annexe 11 (Sostegni R. et al.2003), le Harvey Bradshaw Index, version simplifiée du CDAI (HBI, annexe 12). Le score de sévérité de la RCH est le Mayo score qui tient compte de signes cliniques et endoscopiques (annexe 13).

Des scores endoscopiques sont également utilisés dans l'analyse de la sévérité des lésions intestinales.

La rémission est définie par un score CDAI < 150 associé à une rémission endoscopique. Les signes de poussées correspondent à un CDAI > 250 . (Ampuero J. Et al. 2015). Concernant le score MAYO, un score de 2 à 5 points correspond à une maladie d'activité minimale, à partir de 6 points on parle d'une maladie modérée à sévère.

Le traitement de première intention des SpA sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ces traitements sont pourvoyeurs d'effets indésirables digestifs connus et sont contre indiqués dans les MICI car suspects d'engendrer des poussées de la maladie et d'en aggraver les symptômes (Habib I. et al. 2014). Le schéma thérapeutique devant une SpA associée à une MICI ne peut donc pas débuter par des AINS et si la symptomatologie est prédominante en axiale le traitement adéquate sont les anti-TNFalpha. D'autre part, le schéma thérapeutique d'administration ainsi que les doses de ces traitements diffèrent selon que l'indication soit rhumatologique ou digestive.

Comme la décision de traiter par anti-TNF alpha certains patients cumulant SpA et MICI est parfois prise en espérant soulager simultanément des signes rhumatologiques modérés et des signes digestifs modérés, on pourrait s'attendre à ce que l'activité des SpA avec MICI soit, à l'initiation des anti-TNF alpha, un peu moindre que celles des SpA sans MICI. Le premier but de la présente étude cas-témoins était de savoir si les SpA des patients souffrant aussi de MICI et chez lesquelles un traitement par anti-TNF alpha avait été prescrit par un rhumatologue, étaient, au moment de l'institution du traitement, moins ou aussi évolutives que celles des patients sans MICI traitées par anti-TNF alpha, et quel était leur profil général. La participation d'une perméabilité intestinale accrue à la pathogénie des SpA parait probable. Les anti-TNF alpha ayant un effet souvent net sur les signes digestifs des MICI, on pourrait

espérer que leurs effets bénéfiques sur la perméabilité intestinale se cumulent à leur effet intrinsèque sur les signes rhumatologiques, et que l'effet final sur ces derniers soit, à activité initiale égale, encore meilleurs dans les SpA avec MICI que dans les SpA sans MICI.

Le second but de ce travail était d'estimer si les SpA avec MICI traitées par anti-TNF alpha ont mieux répondu à ceux-ci sur le versant rhumatologique que les SpA sans MICI. Les limites inhérentes aux travaux rétrospectifs (visites non standardisées et données manquantes) ont incité à choisir la durée d'exposition aux traitements et les motifs d'arrêts pour inefficacité comme paramètres permettant d'apprécier indirectement l'efficacité des anti-TNF alpha sur le versant rhumatologique.

On pourrait enfin s'attendre à ce qu'un continuum dans la pathogénie des deux groupes de pathologies fasse qu'une bonne efficacité de l'anti-TNF alpha sur les signes digestifs soit associée à une bonne efficacité sur les signes rhumatologiques, et réciproquement.

Le troisième et dernier but de ce travail était de rechercher la fréquence des exceptions à cette règle, soit dans le sens d'une bien meilleure réponse sur les signes digestifs qu'articulaires, soit d'une bien meilleure réponse sur les signes articulaires que digestifs.

2. PATIENTS ET METHODES :

Tous les patients pour lesquels un premier traitement anti-TNF alpha avait été introduit durant la période 2001-2012 dans un même service de rhumatologie pour traiter une SpA avec antécédent de MICI associée ont été recensés. Le diagnostic de SpA reposait sur la validation des critères d'Amor (Annexe 2) et/ou de l'ESSG (Annexe 3), les critères ASAS ayant été publiés à posteriori du début de la constitution de la cohorte (2009). Nos prescriptions respectaient les recommandations internationales et l'AMM française sur les indications, les contre-indications, les modalités d'administration et d'arrêt des anti-TNF alpha. Notamment les patients avec SpA seule ou avec MICI devaient être en échec de plusieurs AINS pour les formes axiales ou contre indiqués à ce traitement (MICI), en échec de la sulfasalazine ou au méthotrexate, et aux infiltrations de cortisone pour les formes périphériques avec un BASDAI supérieur ou égal à 40.

L'adalimumab était prescrit à la dose recommandée pour les SpA de une injection sous cutanée de 40 mg tous les 14 jours.

L'etanercept était prescrit à la dose d'une injection sous cutanée de 50 mg par semaine ou 25 mg x 2 par semaine.

L'infliximab était prescrit en perfusion intra veineuse de 5 mg/kg à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines.

Les traitements par anti-TNF alpha pouvaient être ou non associés à un traitement de fond.

Tous ces patients ont été appariés à deux SpA sans MICI de même âge (+/- 5 ans) et sexe, dont l'anti-TNF alpha avait été initié la même année (+/- 3 ans). Une même liste de paramètres ayant trait à l'activité basale et à la typologie du rhumatisme a été recherchée dans leurs dossiers médicaux, ainsi que la durée d'exposition aux anti-TNF alpha reçus, molécule par molécule. Le maintien thérapeutique des anti-TNF alpha a été évalué de manière cumulée, c'est-à-dire en regroupant toutes les séquences thérapeutiques (première, deuxième, troisième ou quatrième intention), pour chaque anti-TNF alpha. La qualité globale de la réponse sur les signes rhumatologiques a été appréciée de manière qualitative, en détaillant les motifs d'arrêt (non réponse primaire, échappement secondaire, toxicité, autres raisons), et ont été recensés les dossiers où une réponse dissociée à l'anti-TNF alpha en cours (bonne pour les signes articulaires mais non sur les signes digestifs, ou vice-versa) avait été soulignée par les cliniciens à au moins deux reprises.

Les données ont été analysées sur SPSS 19.0. Pour la comparaison des moyennes, le test t de Student avec hypothèse de variance inégale a été utilisé.

Les courbes de survie ont été construites selon la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison a été faite par le test du logrank.

3. RESULTATS:

46 patients traités par anti-TNF alpha entre 2001 et 2012 pour une SpA avec antécédent de MICI ont été recensés (SpA + MICI), puis appariés en âge, sexe, et année de début du traitement anti-TNF alpha, à 92 patients également traités pour une SpA dans le même centre, mais ne souffrant pas de MICI (SpA sans MICI).

3.1-Même niveau d'activité des SpA au moment de l'institution du traitement par anti-TNF alpha, avec ou sans MICI sous-jacente.

Sur les 46 patients souffrant de SpA + MICI, le premier anti-TNF alpha prescrit avait été l'adalimumab dans 16/46 cas, l'infliximab dans 22/46 cas, et l'etanercept dans 8/46 cas. Au terme du suivi, ces patients avaient testé l'adalimumab dans 33/46 cas, l'infliximab dans 26/46 cas, l'etanercept dans 11/46 cas (Tableau 1), et le golimumab dans 3/46 cas.

Dans le groupe des SpA sans MICI, l'etanercept avait été bien plus souvent utilisé en première ligne (57/92 (62%) ($p = 0,001$)), suivi par l'infliximab (21/92 (23%) ($p = 0,03$)), l'adalimumab (13/92 (14%) ($p = 0,05$)), et le golimumab (NS). A la fin du suivi l'etanercept était toujours le traitement le plus utilisé (73/92), suivi par l'adalimumab (49/92), l'infliximab (30/92), et le golimumab (7/92).

Tableau 1. Comparaison des réponses aux anti-TNF alpha prescrits (toutes séquences cumulées) chez les 46 patients avec SpA +MICI et les 92 SpA + MICI. ETA = etanercept, ADA = adalimumab , INF = infliximab.

46 patients avec SpA et MICI			
	ETA	ADA	INF
Nombre de patients	11	33	26
Durée totale (mois)	30,4 +/-25,3	35,9+/-28,6	32,9+/-29,3
Non réponse			
primaire	1	6	10
Echappement	3	3	2
Inefficacité	4 (36%)	9 (27%)	12 (46%)
Toxicité	1	5	9
Autre	6	2	3
En cours	0	17	2

92 patients avec SpA			
	ETA	ADA	INF
Nombre de patients	73	49	30
Durée totale (mois)	40,7+/-33,7	46,1+/-28,2	24,1+/-23,8
Non réponse primaire	11	9	10
Echappement	19	7	9
Inefficacité	30 (41%)	16 (33%)	19 (63%)
Toxicité	8	4	5
Autre	4	5	3
En cours	31	24	3

Les valeurs des scores BASDAI et de BASFI au moment du début du traitement anti-TNF alpha étaient comparables dans le sous-groupe des 46 patients SpA + MICI par rapport aux 92 SpA sans MICI, y compris selon les anti-TNF alpha testés (Tableau 2).

Tableau 2. Valeurs des scores BASDAI et BASFI lors de l'institution du premier anti-TNF alpha. ETA = etanercept, ADA = adalimumab, INF = infliximab.

BASDAI			
46 patients SpA et MICI:			
Tout anti-TNF alpha confondus	ETA (N=8)	ADA (N=16)	INF (N=22)
59,4+/-17,5	62,9+/-13,5	57,4+/-17,1	58,14+/-19,8
92 patients avec SpA sans MICI :			
Tous anti-TNF alpha confondus	ETA (N=57)	ADA (N=13)	INF (N=21)
55,0 +/- 16,9	54,5+/-15,5	52,9+/-17,4	57,6+/-21,3
BASFI			
46 patients avec SpA + MICI :			
Tous anti-TNF alpha confondus	ETA (N=8)	ADA (N=16)	INF (N=22)
54,2+/-22,6	56,8 +/- 22,9	45,2 +/- 22,0	58,2 +/-23,3
92 patients avec SpA sans MICI :			
Tous anti-TNF alpha confondus	ETA (N=57)	ADA (N=13)	INF (N=21)
48,5 +/- 19,2	50,0 +/- 20,0	48,5 +/- 16,8	43,5 +/- 20,9

3.2-Casuistique.

Le profil des SpA avec et sans MICI était également très similaire (Tableau 3), bien que l'appariement n'avait porté que sur l'âge (38,5 +/- 11,4 ans versus 38,8 +/- 10,7), le sexe (parité parfaite entre hommes et femmes dans les deux groupes), et l'année d'institution du premier anti-TNF alpha (en moyenne durant l'année 2006 dans les deux sous-groupes).

Les SpAs évoluaient depuis 8,0 +/- 9,4 ans (SpA +MICI) versus 8,6 +/- 9,4 ans (SpA sans MICI), et les MICI depuis 7,15 +/- 6,9 ans : MC dans 72% des cas, et recto-colites hémorragique (RCH) dans 23% des cas.

Les SpA étaient à prédominance axiale dans 48% des cas (SpA + MICI) versus 52% (SpA sans MICI), à prédominance périphérique dans 6% (SpA + MICI) versus 4%, et mixte dans 46% (SpA + MICI) versus 44% (figure 1).

Une coxite était notée à J0 chez 13% (SpA + MICI) versus 9%, et des synovites d'autres articulations chez 28% (SpA + MICI) versus 25%. La fréquence des sacro-iliites (81%) et des polyenthésites (9%) était strictement identique dans les deux sous-groupes (avec ou sans MICI). La présence du HLA-B27 a été recensée dans 59% du groupe SpA + MICI versus 83% du groupe SpA sans MICI. Des antécédents d'uvéites étaient le fait de 17% (SpA + MICI) versus 23% (SpA sans MICI) des patients.

La principale différence entre les deux sous-groupes était la fréquence du psoriasis, moindre dans le groupe MICI + SpA (6% versus 25% dans le groupe SpA sans MICI ($p = 0,01$)). Seulement 1/46 patients avec SpA + MICI souffrait aussi d'un pyoderma gangrenosum, et 1/92 patients du groupe SpA sans MICI d'une pustulose palmo-plantaire considéré comme une forme de passage entre SpA et syndrome SAPHO.

La co-prise d'un traitement de fond était plus fréquente dans le groupe SpA + MICI (41% versus 30%) (dont 15% versus 0% sous azathioprine)($p = 0,001$), de même que la co-prise d'une corticothérapie per os (37% dans le groupe SpA + MICI versus 15% dans le groupe SpA sans MICI)($p = 0,004$) (figure 2).

Tableau 3. Profil des 46 SpA avec MICI versus celui des 92 SpA sans MICI.

	SpA avec MICI	SpA sans MICI
Age à J0 (en années)	38,5 +/- 11,4	38,8 +/- 10,7
Sex-ratio	1 (23/23)	1 (46/46)
Année moyenne d'introduction	2006	2006
Durée d'évolution de la SpA (en années)	8,0 +/- 9,4	8,6 +/- 9,4 ans
Durée d'évolution de la MICI	7,15 +/- 6,9ans	NA
Prédominance axiale	48%	52%
Prédominance périphérique	6%	4%
Périphérique et axiale	46%	44%
Coxite	13%	9%
Autres synovites	28%	25%
Sacro-iliites	81%	81%
Polyenthésites	9%	9%
HLA-B27	59%	83%
Antécédents d'uvéites	17%	23%
Psoriasis	6%	25%
Fibromyalgie secondaire	9%	15%
Prise d'un DMARD	41%	30%
Dont azathioprine	15%	0%
Corticothérapie per os	37%	15%

Figure 1. Présentation des SpA selon leur association ou non à une MICI.

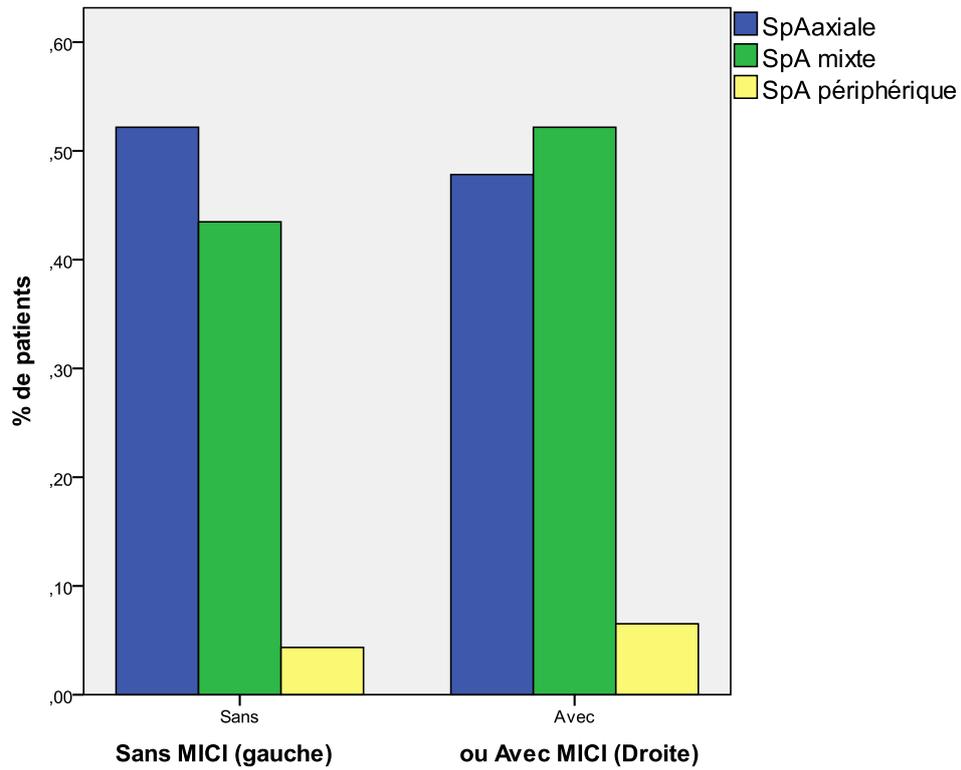
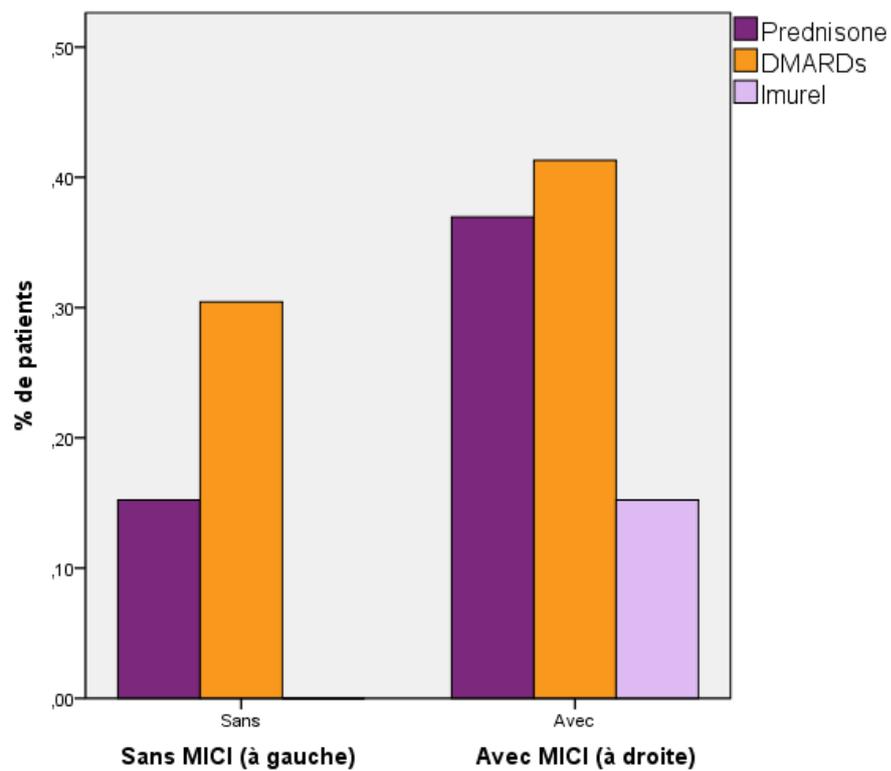


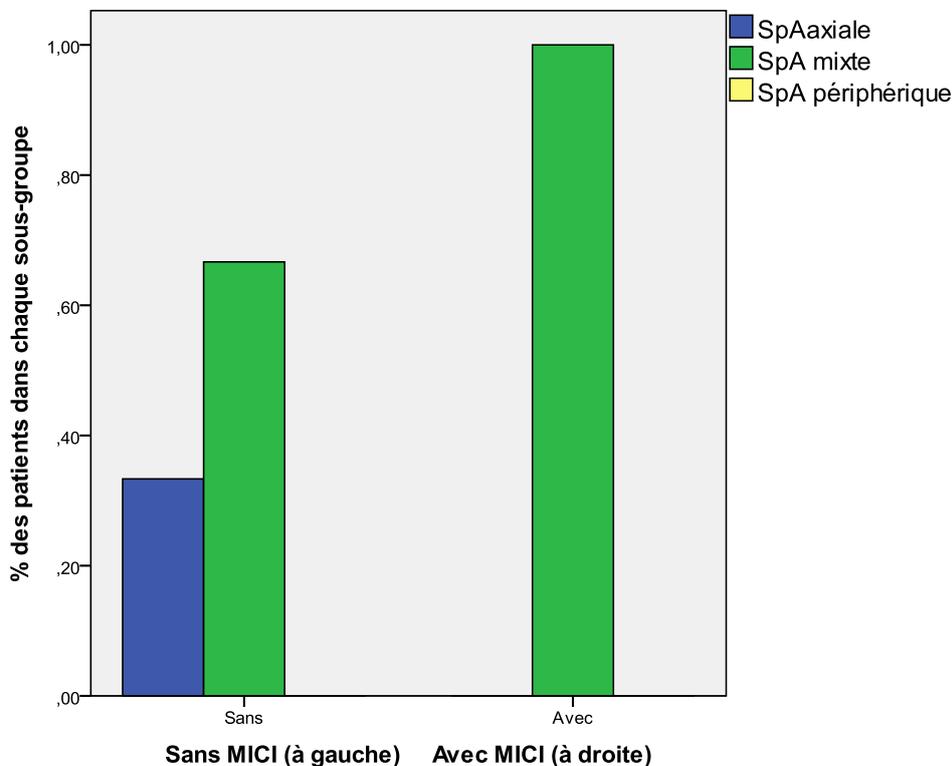
Figure 2. Consommation de prednisone et DMARD à J0 selon MICI associée ou non.



3.3-Sous-groupe de patients ayant reçus 3 anti-TNF alpha ou plus.

La présentation clinique des patients ayant eu 3 anti-TNF alpha ou plus était différente de la population initiale de l'étude et selon qu'ils soient associés ou non à une MICI. En effet 75% des patients du sous-groupe présentaient des manifestations rhumatologiques à la fois périphérique et axiale contre 45% des patients totaux. Les SpA avec MICI étaient à prédominance mixte alors que les SpA seules étaient à prédominance axiale ou mixte. Aucun des deux sous-groupes ne présentait des manifestations rhumatologiques périphériques isolées (figure 3).

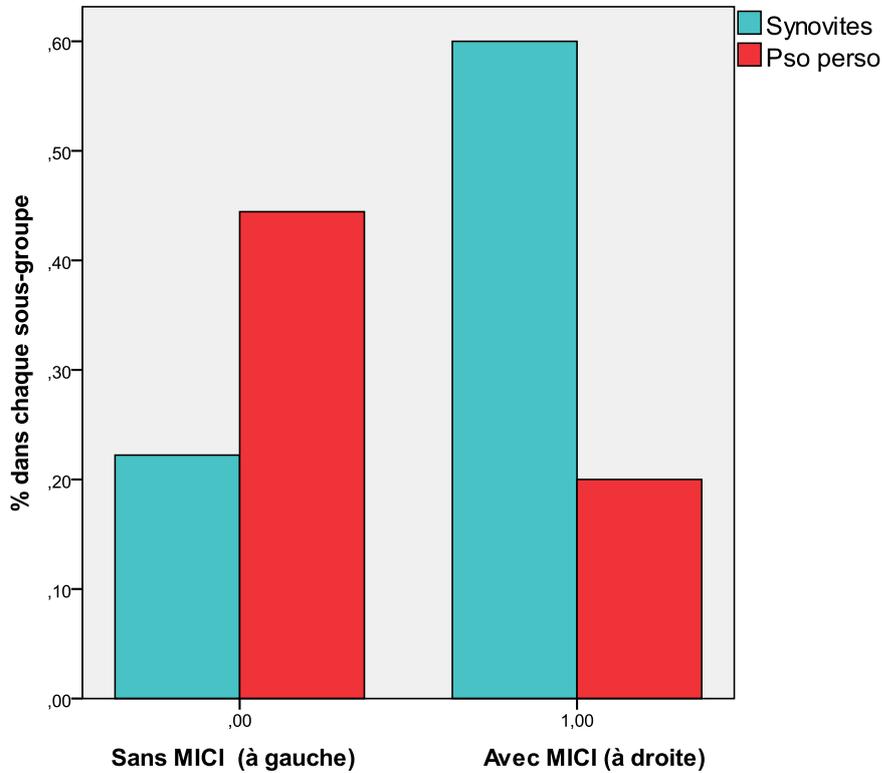
Figure 3. Sous-groupe des patients ayant eu au moins trois anti-TNF apha : présentation clinique selon l'association ou non à une MICI.



D'autre part la présence de synovites et de psoriasis à J0 était plus fréquent dans le sous-groupe des patients ayant reçu au moins 3 anti-TNF alpha, respectivement 42% et 33% contre 26,5 % et 15,5% dans la population initiale (figure 4).

Enfin plus le nombre d'anti-TNF alpha essayés augmentait et plus la fréquence d'utilisation des corticoïdes et des DMARDs augmentait dans les deux groupes, sans et avec MICI.

Figure 4. Sous-groupe des patients ayant eu au moins trois anti-TNF alpha: association à des synovites à J0 et à la présence de psoriasis à J0 selon l'association ou non à une MICI.



L'activité de la maladie rhumatologique était plus élevée à J0 selon que l'éta nercept avait été administré après une, deux ou trois lignes de traitement par anti TNF-alpha que ce soit dans le groupe SpA sans ou avec MICI (figure 5). Ce profil était retrouvé pour le groupe SpA et MICI pour l'adalimumab (figure 6) mais pas pour l'infliximab (figure 7).

Figure 5. Valeur du BASDAI à J0 pour ceux traités par etanercept (Enbrel) selon qu'ils ont reçu ensuite un, deux ou trois anti-TNF alpha.

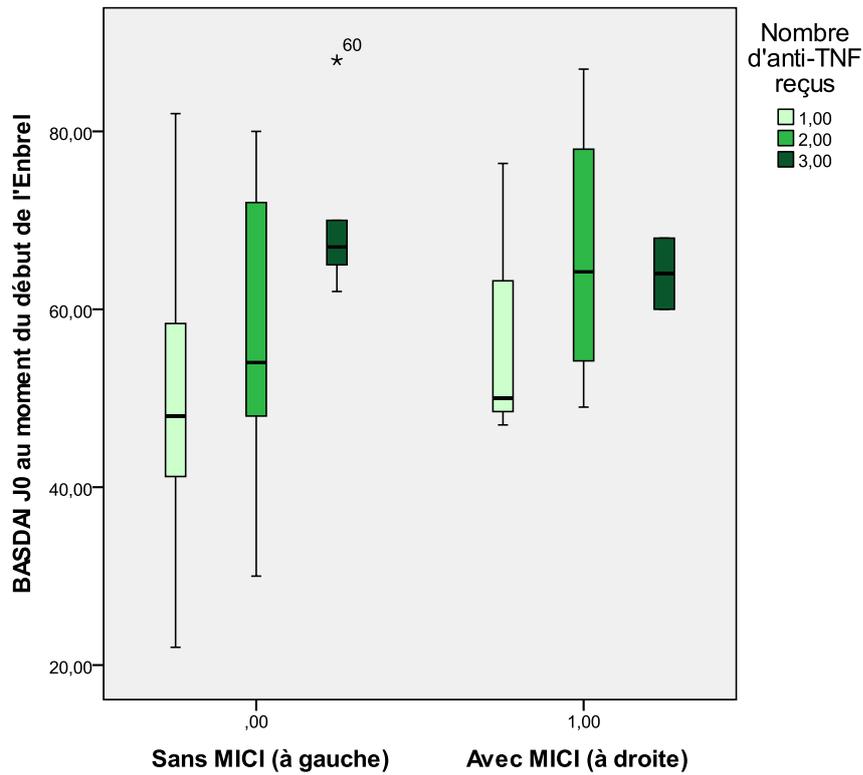


Figure 6. Valeur du BASDAI à J0 pour ceux traités par adalimumab (Humira) selon qu'ils ont reçu ensuite un, deux ou trois anti-TNF alpha.

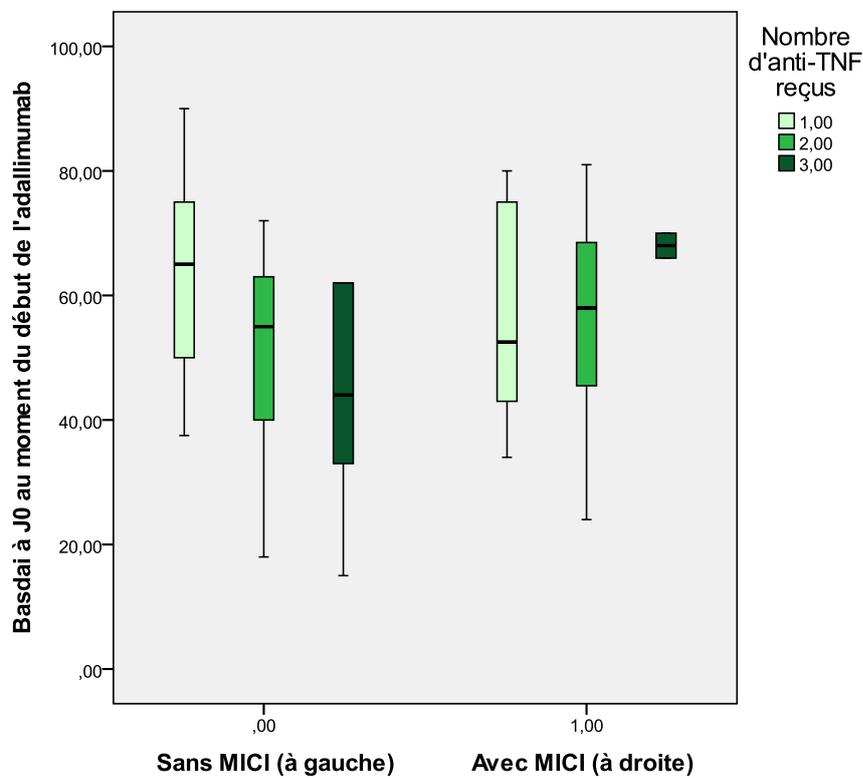
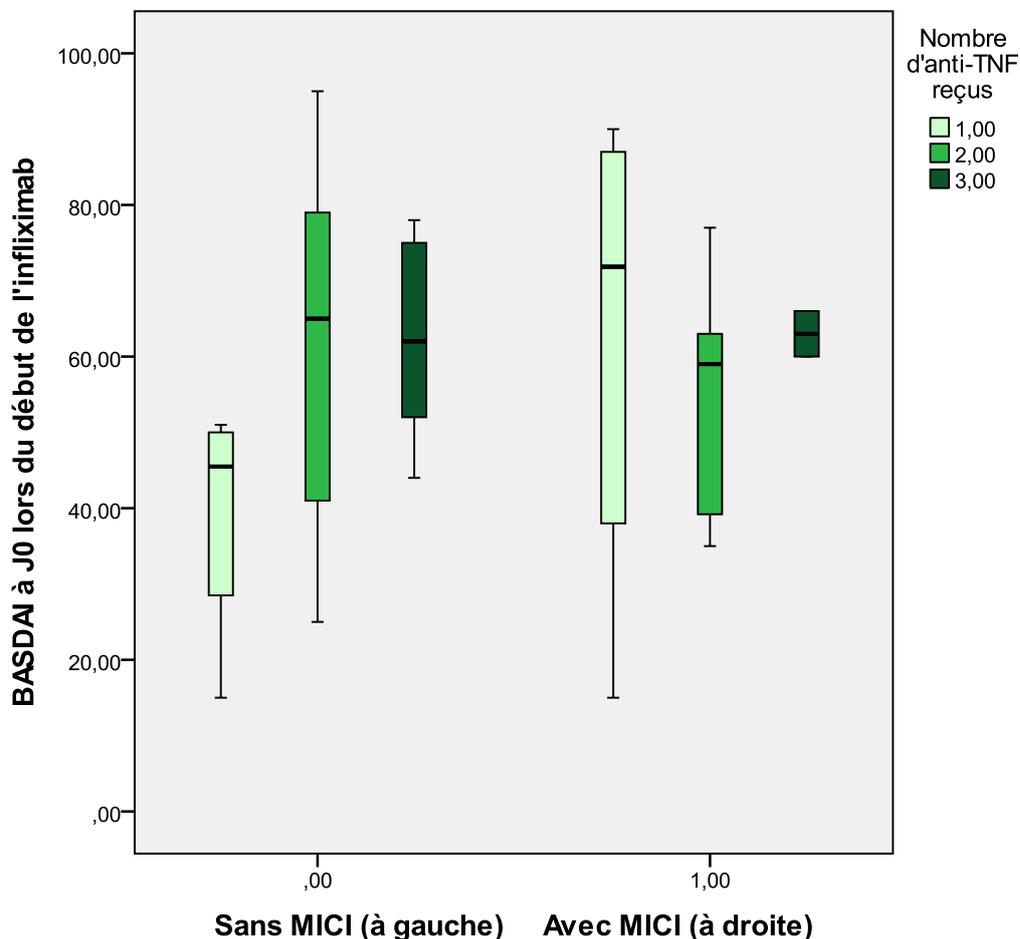


Figure 7. Valeur du BASDAI à J0 pour ceux traités par infliximab (Remicade) selon qu'ils ont reçu ensuite un, deux ou trois anti-TNF alpha.



Pour finir, plus le nombre d'anti-TNF alpha essayés augmentaient et plus l'arrêt pour inefficacité primaire était fréquent dans les deux groupes. En effet pour l'éta nercept le motif d'arrêt pour inefficacité était recensé dans 0% des cas si aucun autre anti-TNF alpha n'avait été donné et dans 14% et 33% des cas après respectivement deux et trois anti-TNF alpha. La tendance est la même pour l'adalimumab et l'infliximab avec respectivement un arrêt pour inefficacité de 5%, 14% et 25%, et 9%, 15% et 33%.

3.4-Durée d'exposition aux anti-TNF alpha et fréquence des arrêts pour inefficacité.

Le nombre moyen d'anti-TNF alpha utilisé était en fin de suivi de 1,63 +/- 0,74 (SPA + MICI) versus 1,64 +/- 0,69 (SpA sans MICI). Les maintiens thérapeutiques selon les molécules apparaissent sur les courbes de survie des figures 8 à 10, et sont à nuancer par un recul moyen de 60 mois environ, qui explique pourquoi très peu de patients sont traités par anti-TNF alpha à plus de 8 ans.

Le traitement pris le plus longtemps dans le groupe SpA + MICI était l'adalimumab (35,9 +/- 28,6 mois dans le groupe SpA + MICI, et 46,1 +/- 28,2 mois dans le groupe SpA sans MICI), puis l'infliximab (32,1 +/- 29,3 mois dans le groupe SpA-MICI versus 24,1 +/- 23,8 mois dans le groupe sans MICI), puis l'etanercept (30,4 +/- 25,3 mois dans le groupe SpA + MICI versus 40,7 +/- 33,7 mois dans le groupe SpA sans MICI)(NS).

La fréquence des non-réponses primaires et des échappements aux divers anti-TNF alpha dans les SpA + MICI versus SpA sans MICI apparait dans le Tableau 1. Ces arrêts pour inefficacité étaient plutôt moins fréquents dans les groupes SpA + MICI, et ce pour toutes les molécules.

Figure 8. Courbe de maintien thérapeutique de l'etanercept chez les SpA + MICI (lignes en pointillés) et les SpA sans MICI (traits pleins), toutes séquences thérapeutiques (première intention ou non) confondues.

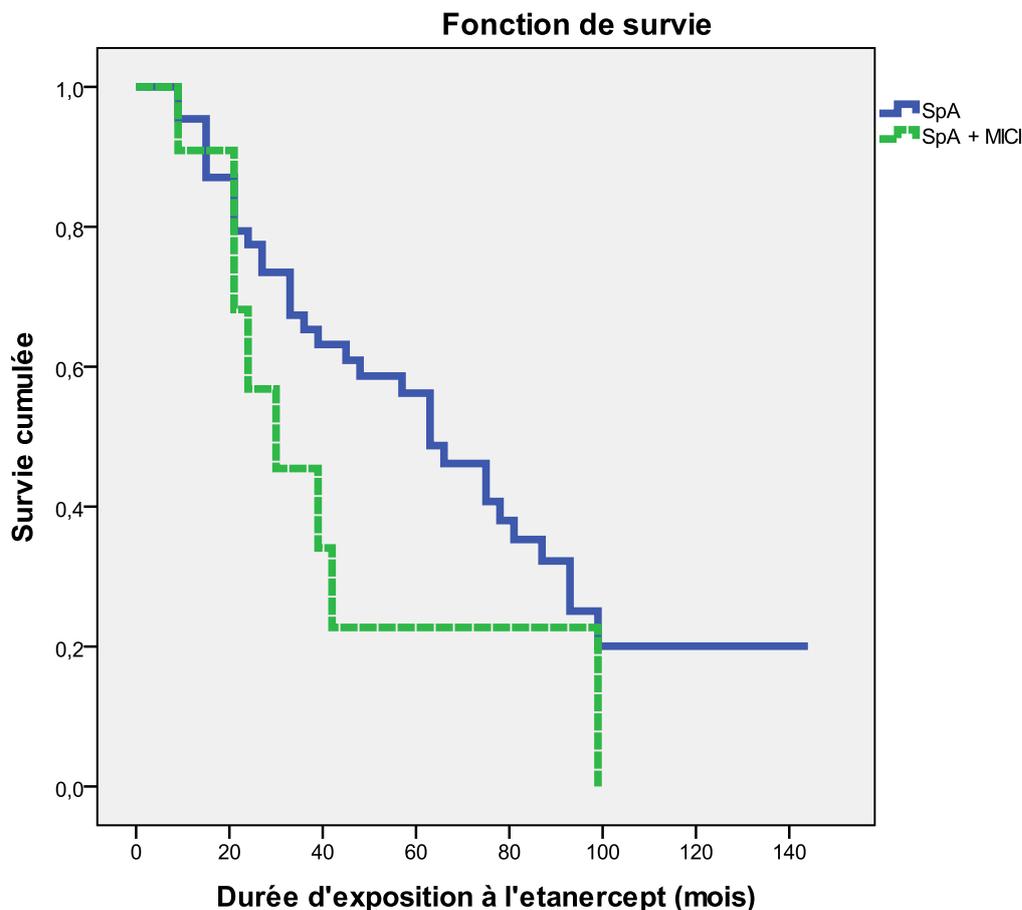


Figure 9. Courbe de maintien thérapeutique de l'adalimumab chez les SpA + MICI (lignes en pointillés) et SpA sans MICI (traits pleins), toutes séquences thérapeutiques (première intention ou non) confondues.

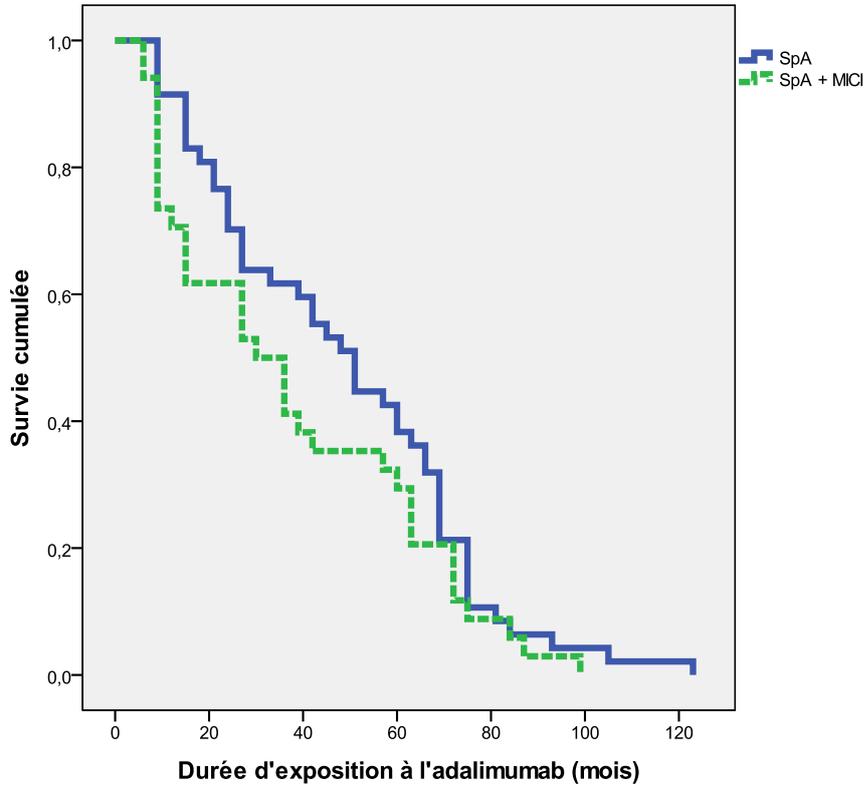
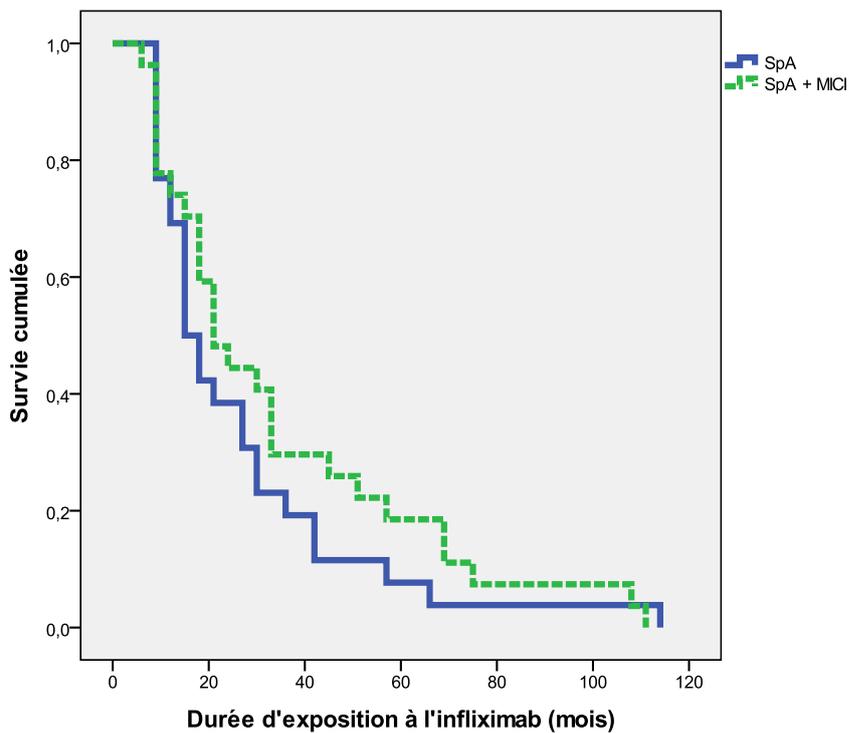


Figure 10. Courbe de maintien thérapeutique de l'infliximab chez les SpA + MICI (lignes en pointillés) et SpA sans MICI (traits pleins), toutes séquences thérapeutiques (première intention ou non) confondues.



3.5-Efficacité dissociée sur les signes rhumatologiques et digestifs chez la moitié des patients.

Sur les 46 patients avec SPA + MICI, le caractère dissocié de la réponse (bonne uniquement sur les signes digestifs ou rhumatologiques) avait été rapporté et souligné dans les courriers des cliniciens chez 23 patients (50%), expliquant une rotation plus importante des anti-TNF dans ce sous-groupe (1,87 +/- 0,87 versus 1,39 +/- 0,5 (p = 0,027)). Dans 16 cas (35%), la réponse était apparue bien meilleure sur les signes digestifs que rhumatologiques (pour un anti-TNF dans 6 cas, deux anti-TNF dans 6 cas, trois anti-TNF dans 3 cas, et quatre anti-TNF dans 1 cas).

A l'inverse, la réponse était bien meilleure sur les signes rhumatologiques que sur les signes digestifs chez 6 patients (13%) (pour un seul anti-TNF dans 1 cas, pour deux anti-TNF dans trois cas, pour trois anti-TNF dans un cas, et pour quatre anti-TNF dans un cas), dont chez un patient chez lequel le diagnostic de MC a été porté alors que ses signes rhumatologiques étaient très améliorés par l'etanercept. Chez un autre patient (2%) cette réponse était apparue bonne uniquement sur les signes digestifs avec les trois anticorps anti-TNF alpha, et bonne uniquement sur les signes rhumatologiques avec l'etanercept (dissociation alternée).

D'autre part l'etanercept a été introduit en première intention chez 8 SpA associée à une MICI. 25 % étaient des RCH. 50% de ces 8 patients avaient une réponse dissociée avec une bonne réponse sur le plan rhumatologique et mauvaise sur le plan digestif.

4. DISCUSSION :

4.1. Activité basale des SpA et des SpA associées aux MICI lors de l'introduction d'un premier anti-TNF alpha.

Le premier but de ce travail rétrospectif cas-témoins était de savoir si les SpA cumulant aussi une MICI avaient, au début du traitement par anti-TNF alpha, des scores d'activité de leurs rhumatismes moindres que ceux ne souffrant pas de MICI. Les valeurs identiques des scores BASDAI et BASFI chez les SpA avec ou sans MICI (respectivement 59,4 +/- 17,5 versus 55,0 +/- 16,9, et 54,2 +/- 22,6 versus 48,5 +/- 19,2), et ce quel que soit le premier anti-TNF alpha proposé, montre que le fait pour les patients de souffrir simultanément d'une MICI n'a pas incité les cliniciens à prescrire un anti-TNF alpha pour des activités moindres de SpA.

Le constat aurait pu être différent si avaient aussi été inclus des patients cumulant SpA et MICI dont l'anti-TNF alpha avait été initié en gastro-entérologie. Ceux-ci n'ont pas été retenus pour ce travail, d'une part car la plupart n'avaient pas eu à l'initiation de leur traitement d'évaluation rhumatologique, et d'autre part car les posologies utilisées pour certaines molécules (comme l'adalimumab) n'étaient pas les mêmes que celles conseillées en rhumatologie, ce qui n'aurait pas permis de les inclure dans une étude cas-témoins.

4.2. Le profil des patients SpA associés aux MICI.

Un des buts de ce travail était de savoir si le profil des SpA traitées par anti-TNF différait selon qu'une MICI co-existait.

Les résultats montrent que les présentations cliniques sont quasi-identiques, ce qui conforte l'option française d'englober depuis plus de 30 ans dans le même concept de spondyloarthropathie les SpA associées aux MICI (Dougados M. et al. 1991), et suggère d'abandonner la ségrégation de ces patients dans la catégorie des 'arthrites entéropathiques' (Peluso R. et al. 2013).

Les seules différences concernent la moindre fréquence du gène HLA-B27 (59% versus 83%), du psoriasis (6% versus 25%), et la plus grande fréquence de co-prescriptions de DMARDs (41,3% versus 30,4%) et de corticoïdes (37% versus 15%) dans le sous-groupe SpA + MICI, cette dernière s'expliquant aussi par la contre-indication relative des AINS chez les patients souffrant de SpA + MICI.

Dans la littérature, les patients atteints de SpA associée à une MICI ont une fréquence de HLA B27 plus faible que les SpA sans signes digestifs (25 à 33%) (Rudwaleit, M. et al. 2006). La moindre fréquence du psoriasis avait déjà été constatée à plusieurs reprises dans des cohortes de patients souffrant de MICI. Les évaluations les plus basses vont jusqu'à

seulement 2% des MC et 1% des RCH (Vavricka S. et al. 2011). Une autre étude montre que la présence de psoriasis chez les patients atteints de MICI n'est pas plus élevée que dans la population générale (Bernstein C. et al. 2005).

Il existe toutefois bien une association entre psoriasis et MICI car le suivi d'une cohorte de 175.000 infirmières américaines a montré que le fait de présenter un psoriasis augmentait d'un facteur 4 le risque ultérieur de MC, voire de 6,4 pour les patientes souffrant en plus d'un rhumatisme psoriasique, même si le risque de développer une RCH n'était pas accru (Li WQ. Et al. 2013).

Seulement un patient du groupe SpA + MICI (2%) avait une SpA 'ankylosante', en accord avec des pourcentages de 0,5% à 6% de SpA 'ankylosantes' rapportées dans des cohortes de MC (Shivashankar R. et al. 2012 et de 2% chez les RCH (Shivashankar R. et al. 2013).

Toutefois, 48% des SpA + MICI avaient une prédominance de signes axiaux (rachis et thorax) par rapport aux signes périphériques, et seulement 6% une prédominance nette des arthrites périphériques, ces pourcentages étant très proches de ceux des SpA sans MICI. Le fait que dans beaucoup de travaux antérieurs consacrés aux caractéristiques des SpA associés aux MICI les critères ESSG (Annexe 3) avaient été retenus, et non les critères d'Amor (Annexe 2), explique en bonne part pourquoi les présentations périphériques de SpA y semblaient plus fréquentes (Peluso R. et al. 2013).

Selon plusieurs études la prévalence de l'atteinte axiale varie 0,9% (Rudwaleit M. et al.2006) à 25% des patients atteints de MICI et peut être isolée (sans atteinte périphérique associée). Contrairement à la prédominance masculine dans la spondylarthrite ankylosante (AS), les deux sexes sont représentés de façon égale chez les patients atteints de SpA associée aux MICI (Larsen S. et al. 2010, Meier C. et al. 2007).

Dans notre étude la fréquence des sacro-iliites radiologiques est de 83% chez les SpA associées aux MICI. Dans la littérature, une sacro-iliite asymptomatique peut être présente chez près des trois quarts des patients atteints de MICI. Un interrogatoire minutieux peut aussi révéler une histoire de gonflement articulaire et d'autres symptômes musculo-squelettiques, qui précèdent souvent le diagnostic de MICI par plusieurs années. (Larsen S. et al. 2010, Meier C. et al. 2007

D'autre part il a été décrit que les patients présentant une SA avec inflammation intestinale (sans diagnostic de MICI « vrai ») avaient des manifestations périphériques, types arthrites, plus fréquemment et que l'inflammation intestinale chronique était associée à des signes radiographiques de sacro-iliite ou spondylite plus avancés (Rudwaleit, M. et al. 2006). Le jeune âge, le sexe masculin et l'activité plus élevée de la maladie sont corrélés à l'inflammation intestinale microscopique dans la SpA axiale principalement (Essers I. et al. 2015).

Enfin, la présence de signes extra articulaires est corrélée à une durée de la maladie plus longue et un âge plus élevé des patients. Cependant dans une étude récente aucune des variables démographiques, cliniques et radiographiques au moment du diagnostic n'ont été mis en évidence quant à la présence ou non d'une MICI associée. Pourtant le développement d'une MICI au cours du suivi était associée à un score BASDAI, BASFI et ASDAS à la découverte de la maladie plus élevés ainsi qu'une CRP plus élevée (Essers I. et al. 2015).

4.3. Réponse aux anti-TNF alpha des SpA associées aux MICI.

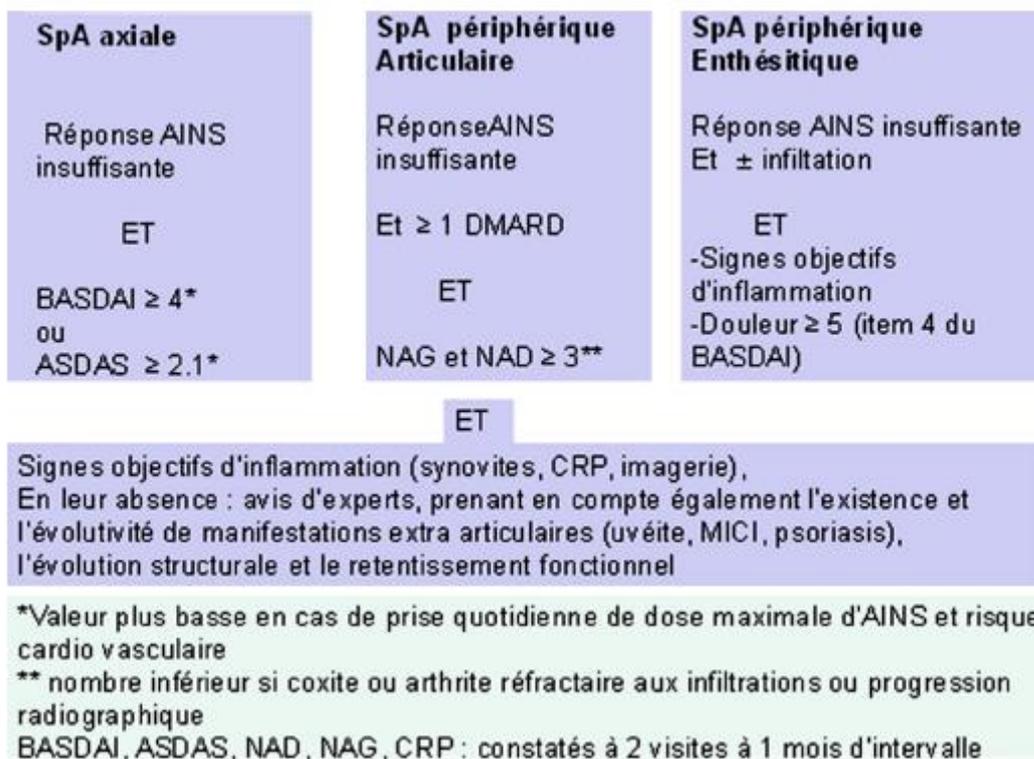
L'algorithme des traitements des MICI est basé sur la sévérité initiale de la maladie.

En ce qui concerne les RCH un traitement par 5-aminosalicylic acid (5-ASA) topique ou per os peut être initié si la maladie est peu évolutive. Un traitement par corticothérapie locale ou per os est instauré pour des MC peu sévère ou des RCH ne s'améliorant pas sous 5-ASA. La suite de la prise en charge fait intervenir les DMARDs aziathroprine ou méthotrexate (seulement le MTX pour la MC) et enfin les anti-TNF alpha si la maladie est d'emblée sévère ou résistante au traitement ci-dessus (Nielsen OH et al. 2013).

En ce qui concerne les SpA les principes généraux des traitements pharmacologiques sont les suivants :

Les AINS sont le traitement de première intention dans les SpA symptomatiques. Les infiltrations de dérivés cortisoniques peuvent être bénéfiques sur des signes périphériques (synovites et enthésites) ainsi que la corticothérapie systémique dans les formes périphériques. Les traitements de fonds (DMARDs : léflunomide, méthotrexate, et la salazopyrine) peuvent également être utilisés dans les formes périphériques. L'introduction d'un traitement anti-TNF alpha est basée sur un algorithme défini selon les recommandations de la société française de rhumatologie (SFR) en 2014 (Wendling D. et al. 2014) (figure 11).

Figure 11. Recommandations pour l'introduction d'un traitement par anti-TNF alpha dans les SpA selon leur présentation clinique.



Les posologies des traitements anti-TNF alpha diffèrent selon la pathologie :

L'infliximab est administré en intra veineux à la dose de 5 mg/kg à la semaine 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines. Ce schéma et cette posologie est identique pour les SpA associées ou non aux MICI et les MICI seules. En ce qui concerne l'adalimumab, l'administration se fait en sous cutanée à raison d'une injection de 40 mg tous les 14 jours. En traitement des MICI la posologie initiale diffère car il est donné une dose de charge de 160 mg à S0, puis 80 mg à S2 puis 40mg tous les 14 jours. Dans la RCH le golimumab est administré à la dose double de celle des SpA soit 100 mg par mois après une dose de charge de 200 mg à S0 puis 100 mg à S2. Dans la MC le certolizumab pegol est administré en sous cutanée à la posologie double des SpA avec une dose de charge initiale de 400 mg à S0 puis S2, et S4 puis une fois par mois. (Nielsen OH et al. 2013).

Dans une étude de 2007 réalisée à partir de 9 essais dont 7 randomisés contre placebo et 2 en ouverts, il n'a pas été mis en évidence de différence dans l'apparition de nouvelle poussée digestives ou d'une MICI chez des patients traités pour une SpA par anti TNF alpha (dont l'éta nercept) (Braun J. et al. 2007).

Une métaanalyse récente a recensé 5 essais randomisés étudiant l'efficacité des anti-TNF alpha versus placebo sur les SpA en précisant la présence ou non de manifestations extra articulaires notamment les MICI. Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence une différence d'efficacité sur les MICI entre placebo et anti TNF alpha mais le nombre d'études existantes étant trop faibles, il n'est pas possible de véritablement conclure (Wu D. et al. 2015).

Dans une autre étude contrôlée randomisée concernant l'efficacité de l'adalimumab dans la SpA, des données concernant l'association à une MICI ont été recueillies comme critères secondaires à l'étude. Dans le groupe placebo 2 patients présentaient une MICI à l'entrée dans l'étude contre 15 dans le bras adalimumab. Aucun des 7 patients suivis pour une MC n'ont déclenché de poussée lors des 24 semaines de suivis et sur les 10 patients suivis pour une RCH, 2 ont présentés une poussées de leur maladie sous adalimumab (Van der Heijde D. et al. 2006). L'étude d'efficacité et de tolérance du golimumab précise qu'un seul patient a présenté une inflammation intestinale dans le groupe traitement sans plus de précision, sur un total de 44 MICI (Inman R. et al. 2008).

L'efficacité de l'éta nercept dans la SpA à été démontrée notamment dans une étude de 2003 dans laquelle il a été également montré des poussées de MICI sous traitement. En effet dans cette étude randomisée contrôlée, 6 des patients atteints de SpA avait une histoire de MICI dans le groupe placebo et 7 l'entrée dans l'étude. Sous éta nercept 3 poussées de MICI ont été recensée contre 2 dans le groupe placebo (Davis J. 2003).

L'utilisation de l'etanercept en traitement des rhumatismes associés aux MICI fait l'objet de divergence dans la littérature. En effet en 2012 une étude réalisée par un appel à observation par le Club des Rhumatismes Inflammatoires (CRI) concernant l'apparition d'une MICI sous anti-TNF alpha chez des patients suivis pour un rhumatisme inflammatoire sans MICI (douze SA, une polyarthrite rhumatoïde, un rhumatisme psoriasique, deux arthrites juvéniles) a mis en évidence qu'une poussée inaugurale de la maladie intestinale inflammatoire était plus fréquente sous etanercept que sous d'autres biothérapies (adalimumab ou infliximab), de l'ordre de 0,15%, et correspondait principalement à une MC (Toussirot É. Et al. 2012).

D'autre part une étude de la Mayo Clinic n'a pas montrée de réponse significative sur les signes digestifs sous etanercept en comparaison au placebo ($p=0,763$) sur les MICI (Sandborn, W. J. et al. 2011).

Ces différents travaux n'avaient pas pour but d'évaluer l'efficacité des traitements par anti-TNF alpha sur les manifestations extra articulaires des SpA, leurs résultats sont donc à relativiser et le nombre d'étude est trop minime pour en tirer des conclusions.

Plusieurs travaux ouverts ont pu montrer une efficacité conjointe de l'infliximab sur les symptômes articulaires des MICI. Cependant les effectifs de patients sont faibles et hétérogènes et les méthodes d'évaluation de la symptomatologie articulaire diffèrent. Une étude de 2004 a montré une efficacité commune de l'infliximab sur les manifestations rhumatologiques de SpA associées à une MC sur 34 patients, dans une étude ouverte avec un suivi de 12 mois (Generin, S. et al. 2004).

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude ayant pour objectif d'étudier l'efficacité de l'adalimumab sur des SpA associées aux MICI (Mohamed S. et al. 2012).

4.4. Maintien thérapeutique des anti-TNF alpha pour les SpA associées ou non à une MICI et les MICI seules.

Un autre objectif de notre travail était d'étudier le maintien thérapeutique des divers anti-TNF selon la co-existence ou non d'une MICI. L'exposition cumulée à l'etanercept n'a été qu'un peu plus courte chez les SpA + MICI par rapport aux autres anti-TNF, en accord avec le rapport de plusieurs succès inattendus de cette molécule dans ce contexte, en particulier sur les signes articulaires (Mohamed S et al. 2012).

Au final, les différences en termes de maintien thérapeutiques par rapport aux SpA sans MICI n'étaient que minimales (Figures 8 à 10). On pourrait arguer que certains anti-TNF ont été parfois poursuivis par défaut chez certaines SpA + MICI, et malgré des résultats mitigés, du fait de la contre-indication aux AINS chez ces patients.

En fait, les arrêts pour inefficacité sur les signes rhumatologiques ont été plutôt moins fréquents dans le groupe SpA + MICI que dans les SpA sans MICI, et ce pour les trois principales molécules (Tableau 1). Les différences à ce sujet entre anti-TNF (arrêts pour inefficacité plus fréquents dans le groupe infliximab) s'expliquent sans doute par le biais d'un recours préférentiel à l'infliximab pour les formes les plus sévères ou les plus poly-pathologiques, tant pour les MICI + SpA que pour les SpA sans MICI.

Dans la littérature une étude fait état du maintien thérapeutique en premier ligne de traitement de 2 anti-TNF alpha (etanercept et infliximab) dans la PR, la SA et le rhumatisme psoriasique. Sur les 92 SA incluses le maintien thérapeutique était de 89% à 12 mois, 83% à 24 mois, pour l'infliximab et de 76% à 12 mois pour l'etanercept. Le maintien thérapeutique de l'infliximab était significativement supérieur à celui de l'etanercept. Cependant dans le rhumatisme psoriasique il n'y avait pas de différence (Brocq O. et al. 2007). Le maintien thérapeutique a fait l'objet de plusieurs études avec des résultats différents. En effet le maintien de l'infliximab est de 61% à trois ans pour Braun et al. 89% à deux ans pour Nikas et al. Le maintien thérapeutique toutes séquences confondues n'avait, à notre connaissance pas été étudié.

Dans notre étude en considérant toutes les séquences thérapeutiques de l'etanercept, le maintien à 12 mois chez les SpA sans MICI était de près de 90%. Le maintien de l'infliximab était de moins de 80% à 12 mois et en moyenne le traitement par etanercept était maintenu plus longtemps que l'infliximab (40,7 mois vs 24,1 mois).

Nos résultats montrent également que plus il y a de lignes de traitement anti-TNF alpha et plus l'arrêt pour inefficacité est fréquent. Cette notion est aussi retrouvée pour les MICI. Ces résultats confirment les données de la littérature (Brocq O. et al. 2007 ; Gisbert J.P. et al. 2015).

En ce qui concerne le maintien thérapeutique des différents anti-TNF alpha en traitement des MICI, il n'y a, à notre connaissance, pas d'étude y faisant référence.

4.5 - Réponses dissociées.

Enfin notre travail s'est intéressé à la fréquence des réponses dissociées sur les signes rhumatologiques et digestifs. Cette remarque a été relevée dans les dossiers de la moitié des SpA + MICI, et deux fois plus souvent dans le sens d'une moins bonne réponse sur les signes rhumatologiques que digestifs.

Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les anti-TNF avaient été prescrits dans tous les cas par un rhumatologue, et au motif essentiel d'une activité de la SpA et non de la MICI, mais contredit l'hypothèse qu'une action conjuguée sur l'activité de la MICI aurait pu améliorer l'efficacité de l'anti-TNF sur l'activité de la SpA (par exemple en s'opposant à un excès de perméabilité intestinale).

A l'inverse, la moins bonne réponse sur les signes digestifs que sur les symptômes rhumatologiques chez 6 patients (13%) pourrait suggérer la possibilité que, de la même manière que les anti-TNF peuvent dans de rares cas induire ou majorer un psoriasis ou des uvéites, certains de ces mauvais résultats sur les MICI soient à assimiler à des phénomènes dits 'paradoxaux' des anti-TNF, comme d'ailleurs déjà évoqué (Schaevebeke T. et al 2013; Berthelot JM. et al. 2015).

Cette étude cas-témoins souffre des faiblesses inhérentes à tout travail rétrospectif sur des cohortes de patients au suivi rendu plus difficile par leur partage avec d'autres spécialistes ne se servant pas des mêmes outils d'évaluation.

Ces limites méthodologiques, et les différences de conception nosologique selon les pays quant à la manière de classer les signes rhumatologiques associés aux MICI, expliquent sans doute pourquoi une étude du même type n'avait à notre connaissance pas encore été menée.

Les autres explications sont sans doute le manque de recul dans leur exposition aux anti-TNF, et la rareté relative de la combinaison SpA + MICI, a fortiori pour des MICI durant depuis moins de 10 ans en moyenne (7,15 +/- 6,9 ans dans le présent travail). L'incidence cumulée des SpA dans une cohorte de 311 MC du Minnesota (âge moyen de 30 ans) n'était en effet que de 6,7% après 10 ans d'évolution de la MC, bien qu'elle montait à 13,9% à 20 ans, et 18,6% à 30 ans (Shivashankar R. et al. 2012).

Pour les RCH, dans une autre cohorte de 365 patients (âge moyen de 39 ans, 42% de femmes), la prévalence des SpA n'était de même que de 5% à 10 ans d'évolution des RCH, versus 14% à 20 ans, et 22% à 30 ans (Shivashankar R. et al. 2013). Des pourcentages analogues ont été retrouvés en étudiant à l'inverse la prévalence des MICI avérées dans les SpA. Dans une étude française sur 902 SpA (61% d'hommes) âgés de $45,3 \pm 13,4$ ans, et dont la maladie durait depuis $10,4 \pm 9,6$ ans, si 32% avaient déjà fait des uvéites et 22% un psoriasis, seulement 9% souffraient d'une MICI (Canoui-Poitrine F. et al 2012). Un pourcentage de 7% de patients avec MC et 3% avec RCH avait été retrouvé dans une précédente revue exhaustive des 175 premiers cas de SpA traités par anti-TNF dans notre unité entre les années 2003 et 2006 (Gérard S. et al. 2008).

Malgré la rareté relative de cette combinaison, une étude plus fine de la réponse aux anti-TNF des patients cumulant une SpA et une MICI pourrait aider à mieux comprendre par quels mécanismes les anti-TNF améliorent ces deux entités, dont les pathogénies se recoupent (Wendling D. et al, 2014 ; 2015 ; Toussirot E. et al. 2012). Toutefois, les améliorations sous anti-TNF pourraient relever de voies différentes selon les pathologies, comme suggéré par une dissociation des réponses chez la moitié des patients de la présente série cumulant SpA et MICI.

Le recueil conjugué (idéalement par les patients eux-mêmes à leur domicile, et de manière régulière) de scores d'activité clinique évaluant les signes rhumatologiques, mais aussi les signes digestifs, pourrait aider les cliniciens et les autorités de santé à mieux évaluer l'amélioration globale du service médical rendu par l'introduction des anti-TNF chez ces patients, voire chez des SpA avec signes digestifs ne validant pas encore les critères de MICI.

L'appropriation par les rhumatologues de scores cliniques d'activité des MICI pourrait de plus aider à décider de l'indication ou de la poursuite des anti-TNF à certains moments et

pour certains cas 'tangents', *a fortiori* quand ces patients ne valident pas encore les critères des MICI. Le score de Dudley (score DISQ)(Annexe 14) soumis à 77 SpA, 29 MC sans SpA, et 32 sujets sains (Toussirot E. et al. 2012) s'est en effet avéré significativement plus élevé dans les SpA que chez les témoins (8,7 +/- 6,1 versus 2,6 +/- 2,6), bien qu'il restait plus bas dans les SpA que dans les MC (17,1 +/- 10,2 versus 8,7 +/- 6,1). Il était corrélé à l'activité des SpA telle qu'évaluée par le score BASDAI, mais pas à la prise des AINS. En utilisant les seuils préétablis pour ce score, 31% des SpA avaient une atteinte digestive significative et 9% un niveau de gêne équivalent à celle des patients souffrant de maladie de Crohn active bien que n'ayant pas encore ce label diagnostique (Stebbins S. et al. 2012).

De tels scores cliniques pourraient être plus simples à réaliser et aussi fiables que le dosage de la calprotectine fécale, qui s'est aussi avéré pathologique (>50 mg/kg) chez 140/205 SpA ankylosantes (68%) (Kleinberg E et al. 2012).

5. CONCLUSION :

Le profil des SpA sans MICI et SpA avec MICI est très proche. Leur profil diffère sur la présence de psoriasis plus fréquent dans le groupe sans MICI ainsi que une fréquence du gène HLA B27 moindre chez les SpA avec MICI.

D'autre part il n'y a pas de différence en terme d'activité du rhumatisme entre les SpA avec ou sans MICI à J0. A l'introduction du premier anti-TNF, les manifestations rhumatologiques étaient aussi marquées chez les SpA avec MICI que chez les SpA sans MICI.

Le maintien des anti-TNF et leur efficacité sur les signes articulaires ne paraissent pas moins bons dans le contexte des SpA + MICI que dans celui des SpA sans MICI, à la réserve près que les pourcentages de patients en rémission dans les deux groupes n'ont pu être évalués, et étaient peut-être moindres chez les SpA + MICI. La durée d'exposition aux anti-TNF et les arrêts pour inefficacité ne sont en effet que des substituts imparfaits au recueil systématique des scores BASDAI, BASFI ou score AS-DAS.

Le service médical rendu par les anti-TNF pourrait donc même être aussi bon, voire meilleur, chez les SpA + MICI compte tenu d'un moindre taux d'arrêts pour inefficacité sur les signes rhumatologiques, et de l'amélioration généralement induite sur les manifestations digestives, du moins lors du recours aux anticorps anti-TNF.

Cependant, ceci ne vaut pas pour tous les patients, car la moyenne de maintien thérapeutique n'était chez les SpA + MICI, et toutes lignes de traitements confondues, que de 36 mois pour l'adalimumab (médiane de 31 mois), 32 mois pour l'infliximab (médiane de 20 mois), et 30 mois pour l'etanercept (médiane de 21 mois), et un peu inférieure (bien que non significativement) à la durée de traitement des SpA sans MICI pour l'etanercept mais aussi adalimumab, malgré un taux d'arrêt pour inefficacité sur les signes rhumatologiques plutôt moindre. Ce paradoxe s'explique en partie par la dissociation possible des réponses dans le sens d'un moins bon résultat sur les signes digestifs chez 6/46 patients, ayant poussé à une

plus grande rotation des anti-TNF. Ceci souligne l'intérêt de pouvoir disposer de nouvelles thérapeutiques pouvant aussi traiter simultanément les SpA et les MICI.

Des études prospectives comparant les anti-TNF alpha à d'autres bio-médicaments pouvant également traiter à la fois les MICI et les SpA seraient bienvenues, et en utilisant simultanément des outils de mesure de l'activité des MICI aussi bien que des SpA. Ces doubles mesures permettraient de vérifier l'impression des cliniciens recensés dans ce travail d'une réponse aux anti-TNF assez souvent (chez la moitié des SpA avec MICI de la présente série) dissociée, et le plus souvent dans le sens d'une meilleure amélioration des signes digestifs.

ANNEXE 1 : Critères de spondylarthrite ankylosante de New York modifiés

A. Diagnostiques

1. Critères cliniques

- a) douleur et raideur lombaire de plus de 3 mois, s'améliorant avec l'exercice mais non calmée par le repos
- b) diminution de la mobilité du rachis lombaire à la fois dans le plan frontal et dans le plan sagittal
- c) diminution de l'ampliation thoracique relativement aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe

2. Critère radiologique

Sacro-iliite de grade > 2 si bilatérale ou de grade 3 ou 4 si unilatérale

B. Classification

- 1. Spondylarthrite ankylosante certaine si le critère radiologique est associé à au moins un critère clinique
- 2. Spondylarthrite ankylosante probable si:
 - a) 3 critères cliniques sont présents
 - b) le critère radiologique est présent sans signe ou symptômes vérifiant les critères cliniques (envisager les autres causes de sacro-iliite)

ANNEXE 2 : Critères d'Amor

1. Douleurs nocturnes ou raideur matinale de siège lombaire ou dorsal	1
2. Oligoarthritis asymétrique	2
3. Douleurs fessières sans précision Douleurs fessières à bascule	1 ou 2
4. Doigt ou orteil en saucisse	2
5. Talalgies ou autre enthésopathie	2
6. Iritis	2
7. Urétrite non gonococcique ou cervicite (< 1 mois avant arthrite)	1
8. Diarrhée moins d'un mois avant une arthrite	1
9. Présence ou antécédents : psoriasis et/ou balanite et/ou entérocolopathie	2
10. Sacro-iliite radiologique unilatérale (stade 3) ou bilatérale (stade 2)	3
11. Présence de l'antigène HLA B27 et/ou antécédent familial : SPA, Reiter, psoriasis, uvéite, entérocolopathie	2
12. Efficacité rapide (48 h) des AINS ou rechute rapide (48 h) après arrêt	2

Spondylarthropathie si 6 points
sensibilité : 92 % spécificité : 98 %

ANNEXE 3 : Critères de spondylarthropathie de l'ESSG

Il faut un critère majeur **et** un critère mineur pour remplir les critères de classification.

CRITERES MAJEURS

1. Synovites (passées ou présentes) asymétriques ou prédominant aux membres inférieurs

ou

2. Douleurs du rachis lombaire, dorsal ou cervical (passées ou présentes) : présence des 3 à 5 critères suivants :

début avant 45 ans

début progressif

améliorées par l'exercice

raideur le matin

depuis plus de 3 mois

CRITERES MINEURS

1. ATCD familiaux de spondylarthrite, psoriasis, uvéite, arthrite réactionnelle ou entérocolopathie.

2. Psoriasis (antécédent ou en cours) objectivé par un médecin.

3. Infection génitale ou digestive (un mois avant arthrite).

4. Entérocolopathie (antécédent ou en cours, de Crohn ou Rectocolite hémorragique)

5. Enthésopathie (achilléenne ou plantaire)

6. Douleur des fesses à bascule

7. Sacro-iliite radiologique (stade 2-4 bilatéral ou 3-4 unilatéral selon la cotation suivante : 0= normal ; 1= possible ; 2= modérée ; 3= évoluée, 4= ankylose)

La sensibilité de ces critères pour le diagnostic de spondylarthropathies est de 87% et la spécificité de 96%.

ANNEXE 4 : Critères ASAS de spondylarthropathie

Douleur dorso-lombaire \geq 3 mois et âge de début < 45 ans
(avec ou sans manifestations périphériques)

**Sacro-iliite à l'imagerie
+
 \geq 1 item de SpA**

OU

**HLA-B27
+
 \geq 2 autres items de SpA**

Sacro-iliite à l'imagerie :

- Inflammation aiguë à l'IRM
hautement en faveur d'une sacro-
iliite

Ou

- Sacro-iliite radiologique répondant
aux critères de la classification
modifiée de New York

Items de SpA :

- douleur dorso-lombaire
inflammatoire
- arthrite
- enthésite (talon)
- uvéite
- dactylite
- psoriasis
- Maladie de Crohn/RCH
- bonne réponse aux AINS
- antécédent familial de SpA
- HLA B-27
- CRP élevée

Patients avec manifestations périphériques uniquement
(sujet de moins de 45 ans)

**Arthrite ou enthésite ou dactylite
+**

\geq 1 item de SpA :

- uvéite
- psoriasis
- Maladie de Crohn/RCH
- infection précédente
- HLA-B27
- sacro-iliite à l'imagerie

OU

\geq 2 autres items de SpA :

- arthrite
- enthésite
- dactylite
- douleur dorso-lombaire
inflammatoire
- antécédent familial de SpA

ANNEXE 5 : BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

BASDAI

1. Où situeriez-vous votre degré global de fatigue ?

Absent _____ Extrême

2. Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?

Absent _____ Extrême

3. Où situeriez-vous votre degré global de douleur/ gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches ?

Absent _____ Extrême

4. Où situeriez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou la pression ?

Absent _____ Extrême

5. Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil ?

Absent _____ Extrême

6. Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ?

0 ½ 1 ½ 2 heures ou plus

└──┘

➤ Mode de calcul

En premier lieu, calculer la moyenne aux réponses 5 et 6. Puis, calculer la moyenne des 5 valeurs (la valeur moyenne des réponses 5 et 6 et la valeur des réponses aux 4 premières questions). Le score va donc de 0 à 100.

ANNEXE 6 : ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

ASDAS-CRP

1) How would you describe the overall level of AS neck, back or hip pain you have had?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

None Very severe

2) How long does your morning stiffness last from the time you wake up?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0 1 2 or more hours

3) How active was your spondylitis on average during the last week?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Not active Very active

4) How would you describe the overall level of pain/swelling in joints other than neck, back or hips you have had?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

None Very severe

5) C-reactive protein (mg/L)?

Méthode de calcul = $0.12 \times \text{Back Pain} + 0.06 \times \text{Duration of Morning Stiffness} + 0.11 \times \text{Patient Global} + 0.07 \times \text{Peripheral Pain/Swelling} + 0.58 \times \text{Ln}(\text{CRP}+1)$

ANNEXE 7 : DAS 28 (Disease Activity Score 28)

DAS-28* Cet outil permet de déterminer le degré d'activité de la maladie à un temps donné.

Calcul du DAS-28

Nom : _____

Prénom : _____

Date : _____

nombre d'articulations DOULOUREUSES


Epaules


Coudes


Poignets


MP


IPP


Genoux

nombre d'articulations GONFLEES


Epaules


Coudes


Poignets


MP

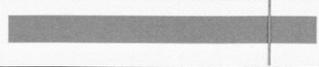

IPP


Genoux

Comment vous portez-vous actuellement ? (état de santé général) :
(Le patient doit positionner la ligne à un endroit)



Je suis au plus mal
Je me sens très bien



N douloureuses =

N gonflées =

VS à la 1ère heure =

Etat général (entre 0 et 100) =

DAS 28 = $0,56 \sqrt{N \text{ Doul}} + 0,28 \sqrt{N \text{ Gonflées}} + 0,7 \log \text{VS} + 0,014 \text{ état général}$

DAS-28 =

PR active si $\geq 3,2$

Variations significatives : $\pm 1,2$

Cet outil et son logiciel de calcul sont téléchargeables directement sur les sites :
www.planet-sante.com et www.pays-loire.assurance-maladie.fr

* Disease Activity Score

44

ANNEXE 8 : BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index)

BASFI

1. Pouvez-vous mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou de tout autre moyen extérieur (ex. : petit appareil vous aidant à mettre les chaussettes) ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

2. Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un moyen extérieur ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

3. Pouvez-vous atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

4. Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accouder sans utiliser vos mains ou toute autre aide ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

5. Pouvez-vous vous relever de la position « couché sur le dos », sans aide ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

6. Pouvez-vous rester debout sans soutien pendant 10 minutes sans ressentir de gêne ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

7. Pouvez-vous monter 12 à 15 marches, en ne posant qu'un pied sur chaque marche, sans vous tenir à la rampe ou utiliser tout autre soutien ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

8. Pouvez-vous regarder par-dessus votre épaule sans vous retourner ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

9. Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique (ex : mouvements de kinésithérapie, jardinage ou sports) ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

10. Pouvez-vous avoir des activités toute la journée, que ce soit au domicile ou au travail ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

Mode de calcul : La valeur du BASFI est la moyenne des valeurs obtenue aux 10 questions. Le score va donc de 0 à 100.

ANNEXE 9 : BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

Critère	0	1	2
Rotation cervicale (degré)	> 70	20 à 70	< 20
Distance tragus-mur (cm)	< 15	15 à 30	> 30
Flexion latérale du rachis (cm)	> 10	5 à 10	< 5
Flexion lombaire (cm)	> 4	2 à 4	< 2
Distance intermalléolaire (cm)	> 120	70 à 100	< 70

Le score correspond à la somme obtenue pour chacune des 5 mesures.
Il est donc compris entre 0 et 10.

ANNEXE 10 : HAQ (Health Assesment Questionnaire)

INDICE FONCTIONNEL : HAQ

(Health Assessment Questionnaire)

Veuillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
Habillement, soins corporels				
Etes-vous capable de :				
- Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
- Vous laver les cheveux ?				
Se lever				
Etes-vous capable de :				
- vous lever d'une chaise				
- vous mettre au lit et vous lever du lit				
Les repas				
Etes-vous capable de :				
- couper votre viande				
- porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
- ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
La marche				
Etes-vous capable de :				
- marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
- monter 5 marches ?				
Hygiène				
Etes-vous capable de :				
- vous laver et vous sécher entièrement ?				
- prendre un bain ?				
- vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
Attraper				
Etes-vous capable de :				
- prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
- vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				
Préhension				
Etes-vous capable de :				
- ouvrir une porte de voiture ?				
- dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
- ouvrir et fermer un robinet ?				
Autres activités				
Etes-vous capable de :				
- faire vos courses ?				
- monter et descendre de voiture ?				
- faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.				
Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :				
	Canne			Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche,...)
	Déambulateur			Ustensiles spécialement adaptés
	Béquilles			Chaise spécialement adaptée
	Fauteuil roulant			Autres, préciser.....
	Autres, préciser.....			
Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :				
	S'habiller et se préparer			Manger
	Se lever			marcher
Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :				
	Siège de WC surélevé			Poignée ou barre de baignoire
	Siège de baignoire			Instrument à long manche pour attraper les objets
	Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)			Instrument à long manche
	Autres, préciser.....			
Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :				
	Hygiène			Saisir et ouvrir des objets
	Atteindre et attraper			Courses et tâches ménagères
Méthode de calcul :				
A chaque question est allouée la note suivante :				
0 = sans aucune difficulté				
1 = avec quelque difficulté				
2 = avec beaucoup de difficulté				
3 = incapable de le faire				
La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à plus forte note des questions de ce domaine. S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier, la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).				
La notion sur la nécessité de l'aide d'une tierce personne et / ou du recours à des appareils peut modifier ce système de cotation. Dans ce cas le score pour le domaine concerné doit être au moins égal à 2 (on attribue le score de 3 si la plus forte note est égale à 3 ; dans tous les autres cas on attribue le score de 2).				
L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier).				
Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.				

ANNEXE 11 : CDAI (Crohn's Disease Activity Index)

Recueil du CDAI (À remplir par le médecin à partir de la fiche d'auto évaluation remplie par le patient la semaine précédant la visite)

Calcul du CDAI : les données sont recueillies sur une semaine à l'aide de la carte journalière remise au patient.

LA FICHE DE RECUEIL ORIGINAL EST UN DOCUMENT SOURCE A GARDER DANS LE DOSSIER DU PATIENT

1. Nombres de selles liquides ou très molles : [] [] [] [] $\times 2 =$ [] [] [] []

2. Douleurs abdominales : [] [] [] $\times 5 =$ [] [] [] []
(0=aucune ; 1=légères ; 2=moyennes ; 3=intenses)

3. Bien être général : [] [] [] $\times 7 =$ [] [] [] []
(0=bon ; 1=moyen ; 2=médiocre ; 3=mauvais ; 4=très mauvais)

4. Autres éléments liés à la maladie : [] [] $\times 20 =$ [] [] [] []
Compter 1 pour chaque catégorie d'éléments présents et souligner l'élément présent :

- | | |
|--|---|
| - arthrite, arthralgie | - fissure, fistule, abcès anal ou péri rectal |
| - iritis, uvéite | - autre fistule |
| - érythème noueux, pyoderma gangrenosum, | - fièvre > 38°C dans la dernière semaine |
| - stomatite aphteuse | |

5. Prise d'anti-diarrhéiques : [] [] $\times 30 =$ [] [] [] []
(0 = non; 1 = oui)

6. Masse abdominale : [] [] $\times 10 =$ [] [] [] []
(0 = absente; 2 = douteuse; 5 = certaine)

7. Hématocrite : Hématocrite = [] [] [] %
Ajouter ou soustraire selon le signe : Hommes : 47 - Hte = [] [] [] $\times 6 =$ [] [] []
Femmes : 42 - Hte = [] [] []

8. Poids :

Poids théorique* [] [] [] [] - Poids actuel [] [] [] [] $\times 100 =$ [] [] [] $\times 1 =$ [] [] []
Poids théorique* [] [] [] []

TOTAL **CDAI =** [] [] [] []

* Les chiffres avec virgule seront arrondis :
- au chiffre supérieur si le chiffre après la virgule est ≥ 5
- au chiffre inférieur si le chiffre après la virgule est < 5

ANNEXE 12 : HBI (Harvey Bradshaw Index)

Bien être général	<input type="checkbox"/> 0 bon <input type="checkbox"/> 1 moyen <input type="checkbox"/> 2 médiocre <input type="checkbox"/> 3 intense <input type="checkbox"/> 4 (très mauvais)	<input type="text"/>
Douleur abdominale	<input type="checkbox"/> 0 aucune <input type="checkbox"/> 1 légère <input type="checkbox"/> 2 moyenne <input type="checkbox"/> 3 sévère	<input type="text"/>
Selles liquides (nombre par jour)		<input type="text"/>
Masse abdominale	<input type="checkbox"/> 0 aucune <input type="checkbox"/> 1 douteuse <input type="checkbox"/> 2 certaine <input type="checkbox"/> 3 certaine et douloureuse	<input type="text"/>
Signes extradigestifs : (1 point par item présent) Arthralgie, Uveïte, Keratite, Erythème noueux, pyoderma gangrenosum, aphtes bucaux, fissure anale, fistule, abcès		<input type="text"/>
Total Score		<input type="text"/>

ANNEXE 13 : Mayo score

Mayo-score UC-DAI (Ulcerative colitis Disease Activity Index) (À remplir par le médecin lors de la consultation et de l'endoscopie)		
Fréquence des selles	<input type="checkbox"/> 0 : Normale <input type="checkbox"/> 1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 3 : >5 selles en plus du nombre habituel	_
Présence de sang dans les selles	<input type="checkbox"/> 0 : Absent <input type="checkbox"/> 1 : < 50% des émissions <input type="checkbox"/> 2 : > 50% des émissions	_
Appréciation globale de la gravité	<input type="checkbox"/> 0 : Quiescente <input type="checkbox"/> 1 : Activité légère <input type="checkbox"/> 2 : Activité modérée <input type="checkbox"/> 3 : Maladie sévère	_
Evaluation de la sévérité des lésions endoscopiques (lors d'une rectosigmoïdoscopie)	<input type="checkbox"/> 0 : Normal ou maladie inactive <input type="checkbox"/> 1 : Anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité) <input type="checkbox"/> 2 : Anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosions) <input type="checkbox"/> 3 : Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)	_
Total Score		_

Score <2 : maladie inactive

Score compris entre 3 et 5:activité faible

Score entre 6 et 10 :activité modérée

Score >11 : activité sévère

Rutgeerts P, et al. N Engl J Med. 2005; 353: 2462-7.

ANNEXE 14 : Score DISQ ou de Dudley

The purpose of this questionnaire is to obtain a description of bowel symptoms that patients may have. Please answer the following questions regarding symptoms that you may have had during the PAST WEEK.

Answer the following questions using the five point scale to describe frequency and intensity of possible symptoms THIS WEEK:

Please indicate your answer with a cross in the appropriate box

1= none (never), 2= mild (occasionally), 3= moderate, 4= severe, 5=incapacitating

For example 0 1 2 3 4

1. Frequent stools	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. Loose stools (diarrhoea)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3. Blood in your stool	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. Waking at night to have a bowel movement	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. Urgency to evacuate bowels	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
6. A strong and persistent desire to evacuate your bowels after defecation	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
7. A continual need to evacuate your bowels accompanied by straining	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
8. Accidental soiling of your underwear	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
9. Soreness or itching of your anus	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
10. Passage of gas	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
11. Pain or cramping in abdomen (stomach)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
12. Loss of appetite	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
13. Nausea	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
14. Tiredness (fatigue)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
15. Fever	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

Total

BIBLIOGRAPHIE

Abraham, Clara, et Judy H. Cho. « Inflammatory Bowel Disease ». *The New England journal of medicine* 361, n° 21 (19 novembre 2009): 2066-78. doi:10.1056/NEJMra0804647.

Ampuero, Javier, María Rojas-Feria, Manuel Castro-Fernández, Marina Millán-Lorenzo, Pedro Guerrero-Jiménez, et Manuel Romero-Gómez. « Remission Maintained by Monotherapy after Biological + Immunosuppressive Combination for Crohn's Disease in Clinical Practice ». *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 14 juillet 2015. doi:10.1111/jgh.13039.

Bernstein, Charles N., Andre Wajda, et James F. Blanchard. « The Clustering of Other Chronic Inflammatory Diseases in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study ». *Gastroenterology* 129, n° 3 (septembre 2005): 827-36. doi:10.1053/j.gastro.2005.06.021.

Berthelot, Jean-Marie, Benoît Le Goff, Jérôme Martin, Yves Maugars, et Régis Josien. « Essential Role for CD103+ Cells in the Pathogenesis of Spondyloarthritides ». *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme* 82, n° 1 (janvier 2015): 8-12. doi:10.1016/j.jbspin.2014.07.011.

Braun, J, J Brandt, J Listing, A Zink, R Alten, G Burmester, E Gromnica-Ihle, et al. « Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis ». *Annals of the Rheumatic Diseases* 64, n° 2 (février 2005): 229-34. doi:10.1136/ard.2004.025130.

Braun, J., X. Baraliakos, J. Listing, J. Davis, D. van der Heijde, H. Haibel, M. Rudwaleit, et J. Sieper. « 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 A Agents ». *Arthritis Care & Research* 57, n° 4 (15 mai 2007): 639-47. doi:10.1002/art.22669.

Brocq, Olivier, Christian Hubert Roux, Christine Albert, Véronique Breuil, Nicolas Aknouche, Sandra Ruitord, Aline Mousnier, et Liana Euler-Ziegler. « TNFalpha Antagonist Continuation Rates in 442 Patients with Inflammatory Joint Disease ». *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme* 74, n° 2 (mars 2007): 148-54. doi:10.1016/j.jbspin.2006.06.011.

Canouï-Poitrine F, Lepka FK, Farrenq V, et al. Prevalence and factors associated with uveitis in spondylarthritis patients in France: results from an observational survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:919-24.

Danese, Silvio, et Claudio Fiocchi. « Ulcerative Colitis ». *New England Journal of Medicine* 365, n° 18 (3 novembre 2011): 1713-25. doi:10.1056/NEJMra1102942.

Danoy, Patrick, Karena Pryce, Johanna Hadler, Linda A. Bradbury, Claire Farrar, Jennifer Pointon, Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium, et al. « Association of Variants at Iq32 and STAT3 with Ankylosing Spondylitis Suggests Genetic Overlap with Crohn's Disease ». *PLoS Genetics* 6, n° 12 (2010): e1001195. doi:10.1371/journal.pgen.1001195.

Davis, John C., Désirée Van Der Heijde, Jurgen Braun, Maxime Dougados, John Cush, Daniel O. Clegg, Alan Kivitz, et al. « Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (etanercept) for Treating Ankylosing Spondylitis: A Randomized, Controlled Trial ». *Arthritis & Rheumatism* 48, n° 11 (1 novembre 2003): 3230-36. doi:10.1002/art.11325.

Dougados, Maxime, Sjeff Van Der Linden, Roger Juhlin, Bernhard Huitfeldt, Bernard Amor, Andrei Calin, Arnold Cats, et al. « The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy ». *Arthritis & Rheumatism* 34, n° 10 (10 octobre 1991): 1218-27. doi:10.1002/art.1780341003.

Essers, Ivette, Sofia Ramiro, Carmen Stolwijk, Marc Blaauw, Robert Landewé, Désirée van der Heijde, Filip Van den Bosch, Maxime Dougados, et Astrid van Tubergen. « Characteristics Associated with the Presence and Development of Extra-Articular Manifestations in Ankylosing Spondylitis: 12-Year Results from OASIS ». *Rheumatology* 54, n° 4 (4 janvier 2015): 633-40. doi:10.1093/rheumatology/keu388.

Gérard S, le Goff B, Maugars Y, Berthelot JM. Six-month response to anti-TNF drugs in axial spondylarthropathy according to the fulfillment or not of New-York criteria for ankylosing spondylitis or French recommendations for anti-TNF use. A "real life" retrospective study on 175 patients. *Joint Bone Spine*. 2008 Dec;75(6):680-7.

Generini, S, R Giacomelli, R Fedi, A Fulminis, A Pignone, G Frieri, A Del Rosso, et al. « Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations ». *Annals of the Rheumatic Diseases* 63, n° 12 (décembre 2004): 1664-69. doi:10.1136/ard.2003.012450.

Gisbert, J. P., A. C. Marín, A. G. McNicholl, et M. Chaparro. « Systematic Review with Meta-Analysis: The Efficacy of a Second Anti-TNF in Patients with Inflammatory Bowel Disease Whose Previous Anti-TNF Treatment Has Failed ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 41, n° 7 (1 avril 2015): 613-23. doi:10.1111/apt.13083.

Habib, Ibrahim, Andrew Mazulis, Grigory Roginsky, et Eli D. Ehrenpreis. « Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Inflammatory Bowel Disease: Pathophysiology and Clinical Associations ». *Inflammatory Bowel Diseases* 20, n° 12 (décembre 2014): 2493-2502. doi:10.1097/MIB.0000000000000165.

Inman, Robert D., John C. Davis, Désirée Van Der Heijde, Laura Diekman, Joachim Sieper, Sung Il Kim, Michael Mack, et al. « Efficacy and Safety of Golimumab in Patients with Ankylosing Spondylitis: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial ». *Arthritis & Rheumatism* 58, n° 11 (1 novembre 2008): 3402-12. doi:10.1002/art.23969.

Jacques, Peggy, et Dirk Elewaut. « Spondyloarthritis: Gut Inflammation in SpA: Flagellin Joins the Dance? ». *Nature Reviews. Rheumatology* 10, n° 1 (janvier 2014): 5-6. doi:10.1038/nrrheum.2013.191.

Klingberg E, Carlssten H, Hilme E, Hedberg M, Forsblad-d'Elia H. Calprotectin in ankylosing spondylitis--frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:435-44.

Larsen, Signe, Klaus Bendtzen, et Ole Haagen Nielsen. « Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management ». *Annals of Medicine* 42, n° 2 (mars 2010): 97-114. doi:10.3109/07853890903559724.

Li, Wen-Qing, Jia-Li Han, Andrew T Chan, et Abrar A Qureshi. « Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women ». *Annals of the rheumatic diseases* 72, n° 7 (juillet 2013): 1200-1205. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202143.

Maksymowych, Walter P. « Les biomarqueurs dans la spondylarthrite : de la physiopathologie à l'évaluation de la maladie ». *Revue du Rhumatisme* 79, n° 2 (mars 2012): 101-3. doi:10.1016/j.rhum.2011.10.012.

Meier, Carmen, et Scott Plevy. « Therapy Insight: How the Gut Talks to the Joints--Inflammatory Bowel Disease and the Spondyloarthropathies ». *Nature Clinical Practice. Rheumatology* 3, n° 11 (novembre 2007): 667-74. doi:10.1038/ncprheum0625.

Mohamed Said, Mohd Shahrir, Sazliyana Shaharir, Sakthiswary Rajalingham, Sheikh Anwar Abdullah, Aizan bin Hassanudin, Ngiu Chai Soon, et Mohd Shahdan Shahid. « Etanercept in the treatment of recalcitrant enteropathic arthritis: a case report ». *Journal of Medical Case Reports* 6 (11 janvier 2012): 10. doi:10.1186/1752-1947-6-10.

Nikas, S, Y Alamanos, P Voulgari, X Pliakou, C Papadopoulos, et A Drosos. « Infliximab treatment in ankylosing spondylitis: an observational study ». *Annals of the Rheumatic Diseases* 64, n° 6 (juin 2005): 940-42. doi:10.1136/ard.2004.029900.

Nielsen, Ole Haagen, et Mark Andrew Ainsworth. « Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Inflammatory Bowel Disease ». *New England Journal of Medicine* 369, n° 8 (22 août 2013): 754-62. doi:10.1056/NEJMct1209614.

Peluso, Rosario, Matteo Nicola Dario Di Minno, Salvatore Iervolino, Francesco Manguso, Giuseppina Tramontano, Pasquale Ambrosino, Carmela Esposito, Antonella Scalera, Fabiana Castiglione, et Raffaele Scarpa. « Enteropathic Spondyloarthritis: From Diagnosis to Treatment ». *Clinical and Developmental Immunology* 2013 (2013). doi:10.1155/2013/631408.

Rudwaleit, Martin, et Dominique Baeten. « Ankylosing Spondylitis and Bowel Disease ». *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology* 20, n° 3 (juin 2006): 451-71. doi:10.1016/j.berh.2006.03.010.

Sandborn, William J., Stephen B. Hanauer, Seymour Katz, Michael Safdi, Douglas G. Wolf, Richard D. Baerg, William J. Tremaine, Therese Johnson, Nancy N. Diehl, et Alan R. Zinsmeister. « Etanercept for active Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial ». *Gastroenterology* 121, n° 5 (novembre 2001): 1088-94. doi:10.1053/gast.2001.28674.

Schaevebeke, Thierry, Marie-Elise Truchetet, et Christophe Richez. « Gut Metagenome and Spondyloarthritis ». *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme* 80, n° 4 (juillet 2013): 349-52. doi:10.1016/j.jbspin.2013.02.005.

Shivashankar, Raina, Edward V. Loftus, William J. Tremaine, Tim Bongartz, W. Scott Harmsen, Alan R. Zinsmeister, et Eric L. Matteson. « INCIDENCE OF SPONDYLOARTHROPATHY IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE: A POPULATION-BASED STUDY ». *The Journal of rheumatology* 39, n° 11 (novembre 2012): 2148-52. doi:10.3899/jrheum.120321.

Shivashankar, Raina, Edward V. Loftus, William J. Tremaine, W. Scott Harmsen, Alan R. Zinsmeister, et Eric L. Matteson. « Incidence of Spondyloarthropathy in Patients with Ulcerative Colitis: A Population-Based Study ». *The Journal of Rheumatology* 40, n° 7 (juillet 2013): 1153-57. doi:10.3899/jrheum.121029.

Sostegni, R., M. Daperno, N. Scaglione, A. Lavagna, R. Rocca, et A. Pera. « Review Article: Crohn's Disease: Monitoring Disease Activity ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 17 Suppl 2 (juin 2003): 11-17.

Stolwijk, Carmen, Astrid van Tubergen, José Dionisio Castillo-Ortiz, et Annelies Boonen. « Prevalence of Extra-Articular Manifestations in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Annals of the Rheumatic Diseases* 74, n° 1 (1 janvier 2015): 65-73. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203582.

Stebbing S, Jenks K, Trehame GJ, et al. Validation of the Dudley Inflammatory Bowel Symptom Questionnaire for the assessment of bowel symptoms in axial SpA: prevalence of clinically relevant bowel symptoms and association with disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:858-65.

Toussirot, Éric, Éric Houvenagel, Vincent Goëb, Damien Fouache, Antoine Martin, Philippe Le Dantec, Emmanuelle Dernis, et al. « Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- α therapy for inflammatory rheumatic disease. A nationwide series ». *Joint Bone Spine* 79, n° 5 (octobre 2012): 457-63. doi:10.1016/j.jbspin.2011.10.001.

Turkcapar Nuran, Murat Toruner, Irfan Soykan, Olcay Tiryaki Aydintug, Hulya Cetinkaya, Nursen Duzgun, Ali Ozden, et Murat Duman. « The Prevalence of Extraintestinal Manifestations and HLA Association in Patients with Inflammatory Bowel Disease ». *Rheumatology International* 26, n° 7 (mai 2006): 663-68. doi:10.1007/s00296-005-0044-9.

Van Praet, Liesbet, Filip E. Van den Bosch, Peggy Jacques, Philippe Carron, Lennart Jans, Roos Colman, Elien Glorius, et al. « Microscopic Gut Inflammation in Axial Spondyloarthritis: A Multiparametric Predictive Model ». *Annals of the Rheumatic Diseases* 72, n° 3 (mars 2013): 414-17. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202135.

Van der Heijde, Désirée, Alan Kivitz, Michael H. Schiff, Joachim Sieper, Ben A. C. Dijkmans, Jürgen Braun, Maxime Dougados, et al. « Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients with Ankylosing Spondylitis: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial ». *Arthritis & Rheumatism* 54, n° 7 (1 juillet 2006): 2136-46. doi:10.1002/art.21913.

Vavricka, Stephan R., Alain Schoepfer, Michael Scharl, Peter L. Lakatos, Alexander Navarini, et Gerhard Rogler. « Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease ». *Inflammatory Bowel Diseases* 21, n° 8 (août 2015): 1982-92. doi:10.1097/MIB.0000000000000392.

Vavricka, Stephan R., Lionel Brun, Pierluigi Ballabeni, Valérie Pittet, Bettina Mareike Prinz Vavricka, Jonas Zeitz, Gerhard Rogler, et Alain M. Schoepfer. « Frequency and Risk Factors for Extraintestinal Manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort ». *The American Journal of Gastroenterology* 106, n° 1 (janvier 2011): 110-19. doi:10.1038/ajg.2010.343.

Wallis Dinny, Arundip Asaduzzaman, Michael Weisman, Nigil Haroon, Ammepa Anton, Dermot McGovern, Stephan Targan, et Robert Inman. « Elevated Serum Anti-Flagellin Antibodies Implicate Subclinical Bowel Inflammation in Ankylosing Spondylitis: An Observational Study ». *Arthritis Research & Therapy* 15, n° 5 (2013): R166. doi:10.1186/ar4350.

Wendling, Daniel, Lucine Vuitton, Stéphane Koch, et Clément Prati. « Spondyloarthritis and the gut: A new look ». *Joint Bone Spine* 82, n° 2 (mars 2015): 77-79. doi:10.1016/j.jbspin.2014.12.004.

Wendling, Daniel, Lucine Vuitton, Stéphane Koch, et Clément Prati. « Spondyloarthritis and the gut: A new look ». *Joint Bone Spine* 82, n° 2 (mars 2015): 77-79. doi:10.1016/j.jbspin.2014.12.004.

Wendling, Daniel, Pascal Claudepierre, et Clément Prati. « Pourquoi un diagnostic et une prise en charge précoces des spondyloarthrites ? ». *Revue du Rhumatisme* 80, n° 5 (octobre 2013): 435-38. doi:10.1016/j.rhum.2013.02.023.

Wendling, Daniel, Cédric Lukas, Julien Paccou, Pascal Claudepierre, Laurence Carton, Bernard Combe, Philippe Goupille, et al. « Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the Everyday Management of Patients with Spondyloarthritis ». *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme* 81, n° 1 (janvier 2014): 6-14. doi:10.1016/j.jbspin.2013.12.002.

Wu, Dan, Ying-Ying Guo, Nan-Nan Xu, Shuai Zhao, Lin-Xin Hou, Ting Jiao, et Ning Zhang. « Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis ». *BMC Musculoskeletal Disorders* 16, n° 1 (10 février 2015). doi:10.1186/s12891-015-0489-2.

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis (e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé (e) si j'y manque.

Titre de la thèse :

Profil des spondyloarthrites traitées par anti-TNF alpha selon leur association ou non à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, et maintien thérapeutique des anti-TNF alpha dans ces deux groupes. Etude cas témoins sur 138 patients.

RESUME

Objectifs : 1-Comparer l'activité des spondylarthrites (SpA) selon leur association ou non à une maladie inflammatoire de l'intestin (MICI) lors de l'introduction, par des rhumatologues, d'un premier anti-TNF; 2-Apprécier la qualité de la réponse aux anti-TNF et leur maintien dans ces deux groupes; 3-Etudier la fréquence des réponses dissociées (bien meilleures sur les versants digestifs ou rhumatologiques).

Patients et Méthodes : 46 patients souffrant de SpA + MICI ont été appariés pour l'âge, le sexe, et l'année de début des anti-TNF, à 92 SpA sans MICI.

Résultats : Les scores BASDAI (59,4 +/- 17,5 versus 55,0 +/- 16,9) et BASFI (54,2 +/- 22,6 versus 48,5 +/- 19,2) étaient comparables à J0, et les profils très similaires, malgré un taux moindre de psoriasis (6% versus 25%) et de HLA-B27 (59% versus 83%) chez les SpA + MICI, aussi plus exposées aux corticoïdes (37% versus 15%) et aux DMARDs (41% versus 30%). Le maintien des anti-TNF était comparable, malgré des divergences entre molécules. Les arrêts pour inefficacité sur les signes articulaires étaient, pour tous les anti-TNF, moins fréquents dans les groupes SpA + MICI. Des réponses dissociées ont été signalées chez 23/46 SpA + MICI, deux fois sur trois dans le sens d'un meilleur effet ressenti sur les signes digestifs.

Conclusion : L'effet des anti-TNF paraît comparable dans les SpA + MICI et dans les SpA sans MICI, même si les taux de rémission n'ont pu être évalués. Le recueil conjoint de scores digestifs et articulaires pourrait aider à l'institution ou au renouvellement des anti-TNF chez certaines SpA.

MOTS CLES

Spondyloarthrite, spondylarthrite, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, MICI, etanercept, adalimumab, infliximab, anti-TNF alpha