



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N°: 107/20

Les comorbidités au cours de spondylarthrite axiale.
Quel impact ?
(à propos de 410 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/07/2020

PAR

M. Karim Tahifa

Né le 20 Octobre 1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Spondylarthrite axiale- Comorbidité – Sévérité – Retentissement

JURY

M. HARZY TAOUFIK	PRÉSIDENT	
Professeur de Rhumatologie		
Mme. AKASBI NESSRINE	RAPPORTEUR	
Professeur agrégé de Rhumatologie		
M. EL IDRISI MOHAMMED	} JUGES	
Professeur agrégé de traumatologie -orthopédie		
Mme. KHAMMAR ZINEB		
Professeur agrégé de médecine interne		

PLAN

INTRODUCTION	6
PATIENTS ET METHODES	9
A. TYPE D'ETUDE.....	10
B. CRITERES D'INCLUSION	10
C. CRITERES D'EXCLUSION.....	10
D. COLLECTE DES DONNEES ET SCHEMA D'ETUDE	10
E. ANALYSE STATISTIQUE :.....	17
RESULTATS	18
1. ETUDE DESCRIPTIVE :.....	19
a. Caractéristiques sociodémographiques	19
b. Antécédents cliniques et toxiques :.....	20
c. Caractéristiques cliniques de la spondylarthrite axiale	20
d. Caractéristiques radiologiques :.....	24
e. Caractéristiques biologiques :	25
f. Les critères d'évaluation de la SpA axiale :.....	25
g. Caractéristiques thérapeutiques de la SpA axiale :.....	26
h. Les comorbidités présentes au cours de la Spa axiale :.....	27
2. ETUDE ANALYTIQUE :.....	29
a. ETUDE BI-VARIEE	29
b. ETUDE MULTIVARIEE	35
DISCUSSION	36
CONCLUSION	56
ANNEXES	58
REFERENCES	72

Liste des abréviations

AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
ASAS	: Assessment of Spondylarthritis international Society
ASAS-COMOSPA	: Assessment of Spondyloarthritis- Comorbidities in SpA
ASAS-OMERACT	: Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials
AVC	: Accident vasculaire cérébrale
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BPCO	: Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CRP	: C-réactive protéine
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
DKK	: Dickkopf
DMARDs	: Disease-modifying antirheumatic drugs
DMO	: Densitométrie osseuse
EQ5D	: European Quality of life 5 dimensions
ERAP1	: endoplasmic reticulum aminopeptidase 1
EULAR	: European League Against Rheumatism
EVA	: Échelle visuelle analogique
HLA	: Human leukocyte antigen
HTA	: Hypertension artérielle

IC	: Intervalle de confiance
IL	: Interleukine
ILC-3s	: group 3 innate lymphoid cells
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LDL	: Low Density lipoprotein
M-CSF	: monocyte colony-stimulating factor
MICI	: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MMP	: metalloproteinase
MTX	: méthotrexate
<i>NF-κB</i>	: nuclear factor-κB
OPG	: osteoprotegerin
OR	: Odds Ratio
<i>OSX</i>	: osterix zinc finger-containing transcription factor
RANKL	: receptor activator of nuclear factor-κB ligand
<i>RUNX</i>	: runt-related transcription factor
RDCI	: Rheumatic Diseases Comorbidity Index
SA	: spondylarthrite ankylosante
<i>SFRP</i>	: secreted frizzled-related proteins
SLZ	: Salazopyrine
SNP	: single-nucleotide polymorphism
SOX9	: sex-determining region Y transcription factor
SpA-ax	: Spondylarthrite axiale

STIR : Short-T1 Inversion Recovery

TDM : Tomodensitométrie

TNF alpha : Tumor Necrosis Factor Alpha

VEGF : vascular endothelial growth factor

VS : Vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

Selon le concept ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society)[1], la spondylarthrite peut avoir plusieurs phénotypes clinico-radiographiques, permettant de classer les patients atteints de spondylarthrite, selon la symptomatologie prédominante axiale ou périphérique.

La spondylarthrite axiale est un rhumatisme inflammatoire chronique dont la lésion élémentaire est l'enthésite qui désigne l'inflammation de la zone d'ancrage dans l'os des différentes structures fibreuses (les ligaments, les tendons, les capsules articulaires et les fascias), elle affecte principalement le squelette axial (rachis, articulations sacro-iliaques) mais aussi le squelette périphérique. Elle peut comporter des manifestations extra-articulaires comme l'uvéite, le psoriasis, l'atteinte intestinale et diverses autres atteintes systémiques dont la fréquence et la sévérité sont très variables et conditionnent le pronostic de la spondylarthrite.

La spondylarthrite axiale comprend deux phénotypes, « la spondylarthrite axiale radiographique » dont la sacro-illite est visible sur radiographie standard ainsi que « la spondylarthrite axiale non radiographique » dont la sacro-illite n'est décelable que par imagerie par résonance magnétique (IRM).

La gravité de la maladie réside dans le fait de son évolution vers l'ankylose par ossification des enthèses entraînant ainsi une raideur rachidienne et un retentissement fonctionnel majeur. Cette pathologie peut être responsable de complications graves essentiellement respiratoires causant ainsi un handicap sévère et une surmortalité.

La spondylarthrite peut s'associer à une ou plusieurs comorbidités. Une comorbidité correspond à la présence d'une ou plusieurs maladies en plus d'une première maladie chronique. Les patients suivis pour une Spondylarthrite axiale (SpA-ax) peuvent également être atteints par d'autres pathologies comme l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, la dyslipidémie, l'ostéoporose ou encore des pathologies

cardiaques ou rénales. Le mécanisme de cette association peut être lié à la SpA elle-même, aux effets des différents traitements utilisés, ou l'apanage de la simple coïncidence. Ces comorbidités sont responsables d'une invalidité et d'une mortalité surajoutée. Par conséquent, la sensibilisation aux comorbidités dans la SpA-ax est cruciale pour améliorer leur dépistage et leur gestion.

L'objectif de cette étude était de déterminer la fréquence des comorbidités au cours de la spondylarthrite axiale, et son impact sur l'activité et la sévérité de la maladie d'une part et sur la qualité de vie des patients notamment le retentissement fonctionnel d'autre part, et ce, en comparant les patients ayant une spondylarthrite axiale avec comorbidité et les patients ayant une spondylarthrite axiale sans comorbidité.

PATIENTS ET METHODES

a. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale, menée sur une période de 7ans s'étalant de Janvier 2012 au décembre 2019 au sein du service de rhumatologie au CHU Hassan II de Fès.

b. Critères d'inclusion

Notre étude a inclus tous les patients présentant une SpA-ax répondant aux critères ASAS (annexe-1) diagnostiqués, hospitalisés ou suivis au sein du service de rhumatologie du CHU Hassan II Fès

c. Critères d'exclusion

Nous avons exclu les patients qui présentaient les autres formes de spondylarthrite :

- Le rhumatisme psoriasique
- Les arthrites réactionnelles
- Les spondylarthrites de l'enfant

Les manifestations extra-articulaires des spondylarthrites (psoriasis, uvéites antérieures) n'ont pas été considérées comme des comorbidités.

d. Collecte des données et schéma d'étude

Le recueil des données était réalisé rétrospectivement à partir du logiciel Hosix du service de rhumatologie permettant de remplir une fiche d'exploitation relevant les éléments suivants :

- Les caractéristiques sociodémographiques (SD) :
 - L'âge
 - Le sexe
 - Le statut professionnel de chaque patient.

-
- Les antécédents personnels notamment de tabagisme et de tuberculose ainsi qu'un antécédent familial de spondylarthrite axiale.
 - Les caractéristiques cliniques :
 - La durée d'évolution de la spondylarthrite axiale
 - Les manifestations cliniques axiales :
 - Les cervicalgies inflammatoires
 - Les dorsalgies inflammatoires
 - Les lombalgies inflammatoires
 - La raideur cervicale était appréciée par la mesure de la distance menton sternum en flexion et en extension , la distance menton acromion et la distance tragus acromion de manière bilatérale.
 - La raideur dorsale était appréciée par la mesure de l'ampliation thoracique.
 - La raideur lombaire était appréciée chez les patients par la mesure de la distance doigt-sol et l'indice de Schöber.
 - Les fessalgies inflammatoires
 - Les manifestations cliniques périphériques :
 - Les arthralgies inflammatoires
 - Les arthrites
 - Les coxites
 - Les manifestations enthésiques : Les talalgies ou autre site d'enthésite

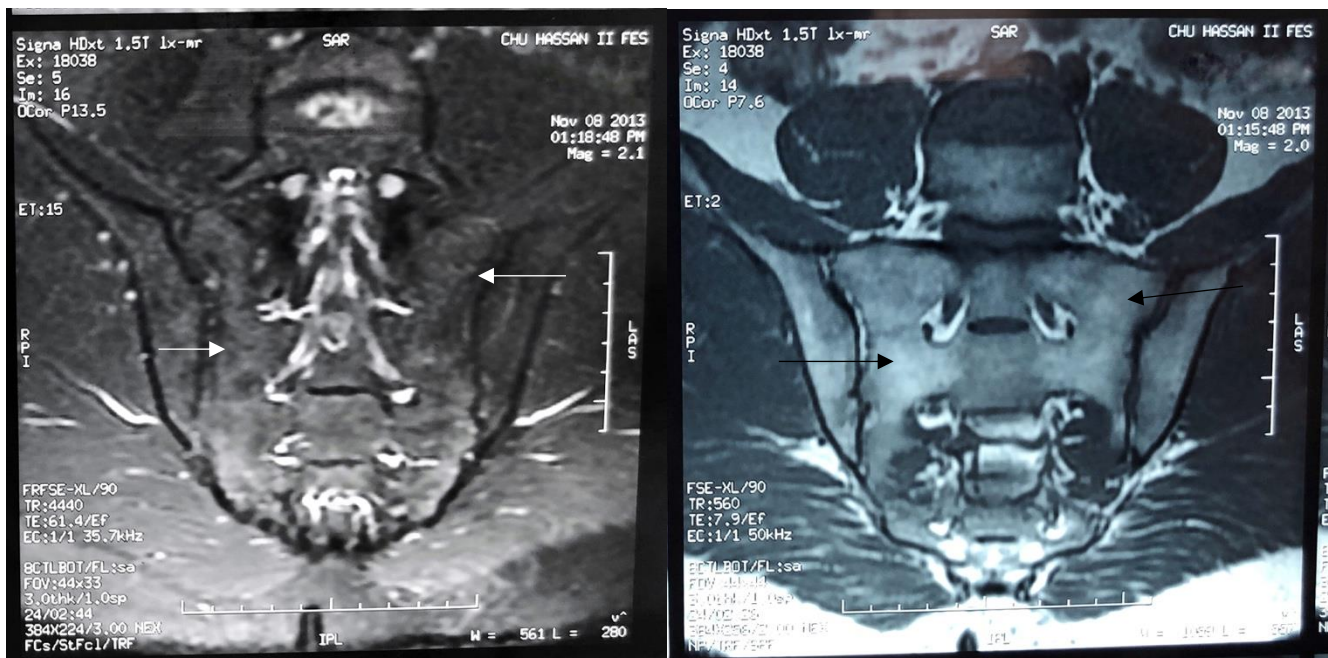
- Les manifestations extra-articulaires :
 - Les uvéites
 - Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)
 - Le psoriasis
- Les caractéristiques biologiques :
 - Les marqueurs biologiques inflammatoires à savoir la VS et la CRP ;
 - Un taux de protéine C réactive supérieur à 6 mg/L (> 6 mg/L) était considéré élevé.
 - Une VS était considérée élevée si elle était supérieure à l'âge/2 chez l'homme ou si elle était supérieure à $(\text{l'âge}+10)/2$ chez la femme.
 - La glycémie à jeun
 - Le bilan lipidique incluant une mesure du cholestérol totale, LDL-cholestérol (low-density lipoprotein), HDL-cholestérol (High-density lipoprotein), triglycérides.
- Le typage HLA-B27 (Human leukocyte antigen) n'a pas été réalisé chez tous les patients.

- Les caractéristiques radiologiques : la présence de sacro-iliite devait être objectivé par les examens radiologiques suivants :
 - La radiographie standard des sacro-iliaques: selon les critères de New York modifiés (annexe-2) une sacro-iliite radiographique est une sacro-iliite au stade 2 de façon bilatérale, ou une sacro-iliite au stade 3 de façon unilatérale



Figure 1 : Radiographie du bassin de face montrant une sacro-iliite stade 3, flèche noire : élargissement de l'interligne articulaire , flèche blanche : condensation. (image tirée de la galerie d'images du service de rhumatologie CHU Hassan II de Fès)

- L'Imagerie par résonance magnétique dans les cas où la radiographie standard ne permettait pas de révéler avec certitude la présence d'une sacro-iliite. Selon le groupe ASAS-OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials), un œdème osseux des deux berges sacro-iliaques en hyposignal en séquence T1 et hypersignal en séquence T2 ou équivalent (STIR) permet de définir la sacro-iliite à l'IRM s'il est présent sur 2 coupes consécutives en cas de localisation unique ou sur 1 seule coupe en cas de localisations multiples[2].



Figures 2 et 3 : Coupes frontales pondérées en T1 (image gauche) et T2 (image droite) montrant une sacro-iliite bilatérale avec œdème osseux en hyposignal en séquence T1(flèches blanches) et en hypersignal en séquence T2 (flèches noires) (image tirée de la galerie d'images du service de rhumatologie CHU Hassan II de Fès)

-
- L'évaluation de la maladie a été déterminé par :
 - Le score d'activité de la maladie BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) dans sa version dialectale marocaine (annexe-3). La fatigue, la rachialgie, les douleurs articulaires, les enthèses et la raideur matinale sont étudiées. Chaque domaine est estimé sur une échelle de 0 à 10 ou de 0 à 100 et la moyenne des cinq domaines donne le score BASDAI global. Nous avons considéré qu'une SpA-ax est active si le score BASDAI était supérieur à 4.
 - Le score BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)(annexe-4) dans sa version marocaine pour évaluer son retentissement fonctionnel.
 - La douleur chez nos patients par l'échelle visuelle analogique (annexe-5)
 - La sévérité de la SpA-ax par présence d'au moins un de ces facteurs :
 - Le tabagisme
 - La présence d'une coxite
 - L'âge jeune de début
 - Un syndrome inflammatoire biologique important
 - La présence de manifestations extra articulaires
 - La résistance aux AINS
 - Les différents traitements reçus par les patients ont été recueillis :
 - Les traitements symptomatiques : les AINS, les corticoïdes.
 - Les traitements de fond : la sulfasalazine, le méthotrexate, les anti-TNF alpha.

- La présence d'une comorbidité à noter :
 - Une hypertension artérielle était retenue si le patient était connu hypertendu, ou ayant à l'examen clinique une tension artérielle systolique $> 140\text{mmhg}$, et/ou diastolique $> 90\text{mmhg}$.
 - Un diabète était retenu si le patient était connu diabétique ou découvert sur des chiffres glycémiques élevés lors du bilan biologique.
 - Une ostéoporose : une mesure de la densité minérale osseuse fémorale et lombaire a été réalisée par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA). Les résultats ont été interprétés selon la définition de l'OMS de l'ostéoporose.
 - Une dyslipidémie a été définie selon les critères du NCEP (The National Cholesterol Education Program) [3]; hypercholestérolémie (cholestérol total $>2\text{g/l}$), hypoHDLémie (cholestérol HDL $<0,4\text{g/l}$), hypertriglycéridémie (triglycérides $> 1,5\text{g/l}$), hyperlipidémie mixte (cholestérol total $>2\text{g/l}$ et triglycérides $> 1,5\text{g/l}$), hyperLDLémie(cholestérol LDL $>1,3\text{g/l}$)
 - Une atteinte intestinale : nous avons inclus toutes les atteintes digestives qui pourraient s'associer à la SpA-ax comme les MICI (Maladie de Crohn et réctocolite hémorragique), les ulcères gastriques ou duodénaux (infectieux ou toxique) et les enthéropathies toxiques dues aux AINS.
 - Une cardiopathie (dans notre étude nous avons inclus toutes les cardiopathies à savoir valvulaires, myocardiques, péricardiques)

- Une insuffisance rénale : Nous avons inclus les patients ayant une pathologie rénale confirmé dans ces antécédents ou ayant un DFG inférieur à 60ml/min/1,73m² selon la définition de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)[4].

e. Analyse statistique :

Les données ont été saisies et codées sur le logiciel Excel 2010 puis analysées en utilisant SPSS statistics version 23, en utilisant les tests de comparaison de moyenne et de pourcentage (test t de student, et test de Khi-2) et ce en deux étapes :

- La première étape : c'était une étude descriptive de la population étudiée et des différentes caractéristiques de la SpA-ax.
- La deuxième étape : c'était une étude analytique, grâce à une analyse bi-variée entre les deux groupes ; le groupe ayant une SpA-ax avec comorbidité et le groupe ayant une SpA-ax sans comorbidité, puis une analyse multivariée afin de déterminer les facteurs associés à la présence d'une comorbidité.

Les résultats sont rapportés sous forme de graphiques et de tableaux comparatifs.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

RESULTATS

1. ETUDE DESCRIPTIVE :

410 patients atteints de SpA-ax étaient inclus dans notre travail

a. Caractéristiques sociodémographiques

i. Age :

L'âge moyen de nos patients était 41,7 +/-13,72 [16-81] ans.

ii. sexe :

Une prédominance féminine a été constatée dans notre série avec 225 de sexe féminin (soit 54,2 %) et 188 de sexe masculin (soit 45,7 %), et un sexe ratio (H/F) : 0,83.

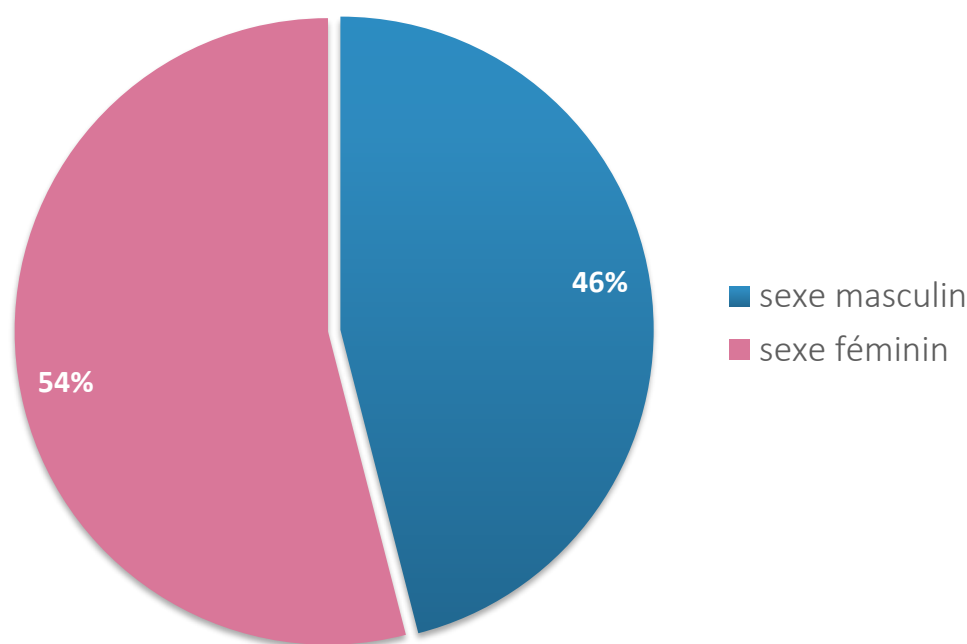


Figure 4 : répartition des patients selon le sexe

iii. Profession

Dans notre population seulement 23 % des patients possédaient une profession.

b. Antécédents cliniques et toxiques :**i. Antécédent de SpA axiale :**

Sur 410 patients 21 avaient un ATCD familial de Spondylarthrite soit 5 %.

ii. Antécédent de tabagisme :

64 patients étaient fumeurs ou avaient un ATCD de tabagisme soit 15,1%

iii. Antécédent de tuberculose :

Parmi les 410 patients de notre étude, 25 avaient un ATCD de tuberculose ce qui équivaut à 6,1 %.

c. Caractéristiques cliniques de la spondylarthrite axiale**i. La durée d'évolution :**

La durée d'évolution moyenne de la SpA-ax était 7,6 +/-6,6 ans [1-35].

ii. Age jeune de début

91 patients avaient un âge inférieur à 16 ans au moment du diagnostic soit 22 %.

iii. Les manifestations cliniques axiales :**1. Les cervicalgies inflammatoires :**

239 patients présentaient des cervicalgies soit 58 %

2. Les dorsalgies inflammatoires :

223 patients présentaient des dorsalgies soit 54 %

3. Les lombalgies inflammatoires :

Les lombalgies présentaient le symptôme le plus fréquent chez les patients atteints de SpA ; 354 patients présentaient des lombalgies soit 86 %.

4. La raideur cervicale :

134 patients présentaient lors du diagnostic une raideur cervicale soit 33 %.

5. La raideur dorsale :

137 patients présentaient une raideur dorsale équivalent à 33 %

6. La raideur lombaire :

240 patients avaient développé une raideur lombaire soit 59 %

7. Les fessalgies inflammatoires :

Dans notre étude, 228 patients qui présentaient des fessalgies soit 56 %.

iv. Manifestations cliniques périphériques :

1. Les arthralgies inflammatoires :

311 patients se plaignaient d'arthralgies soit 76 %

2. Les arthrites :

154 patients présentaient des arthrites soit 38 %

3. Les coxites :

131 patients ont développé une coxite soit 32 % de la population de l'étude

v. Les manifestations cliniques enthésiques :

206 patients qui souffraient de talalgies soit 50 %

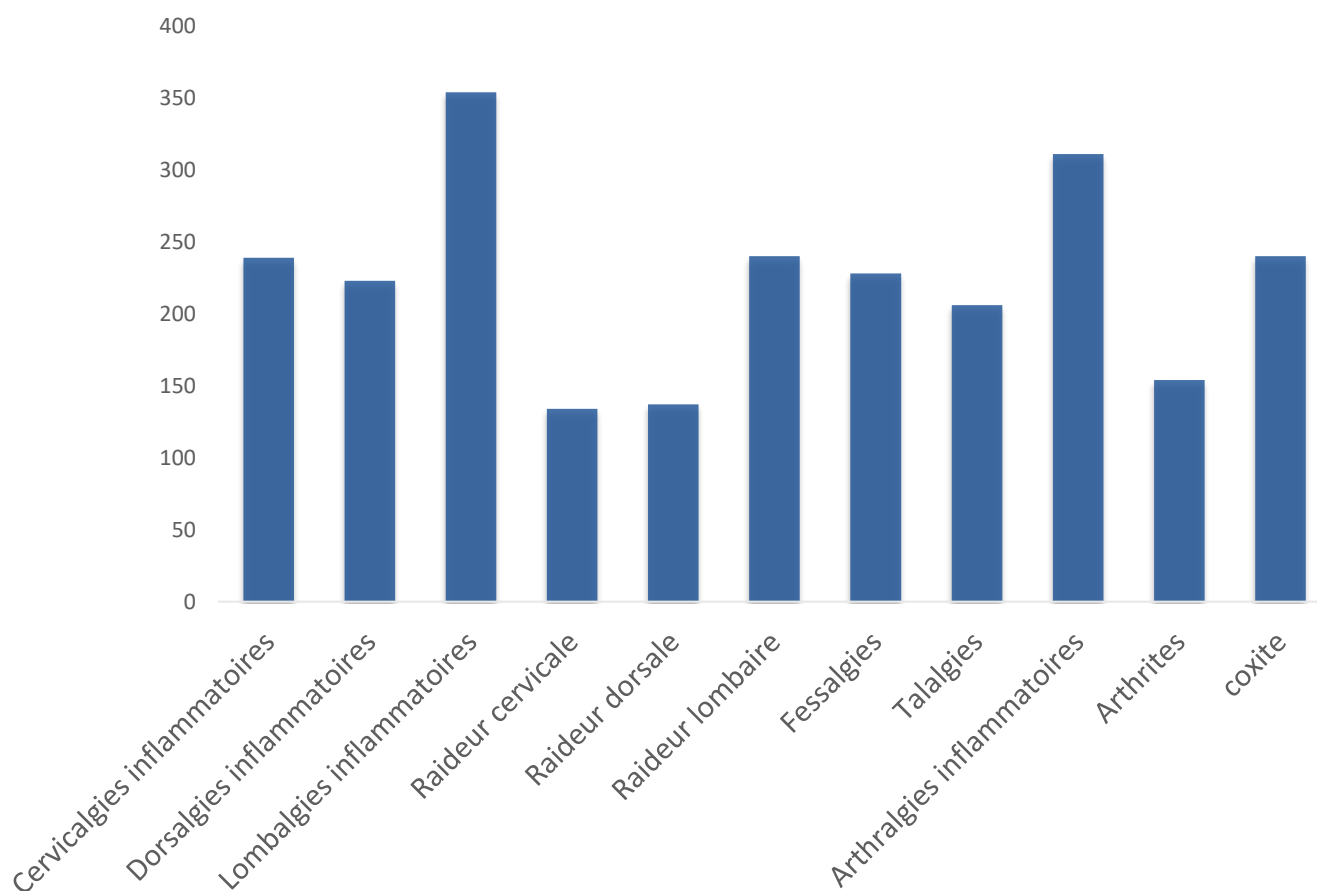


Figure 5 : répartition des manifestations cliniques de la SpA axiale chez nos patients

vi. Manifestations extra articulaires

1. L'uvéite :

46 patients présentaient une uvéite ce qui correspond à 11 % de notre échantillon

2. Le psoriasis :

13 patients présentaient un psoriasis ce qui correspond à 3 % de notre population.

3. Les MICI :

52 patients étaient atteints de MICI soit 12,68 % de nos patients

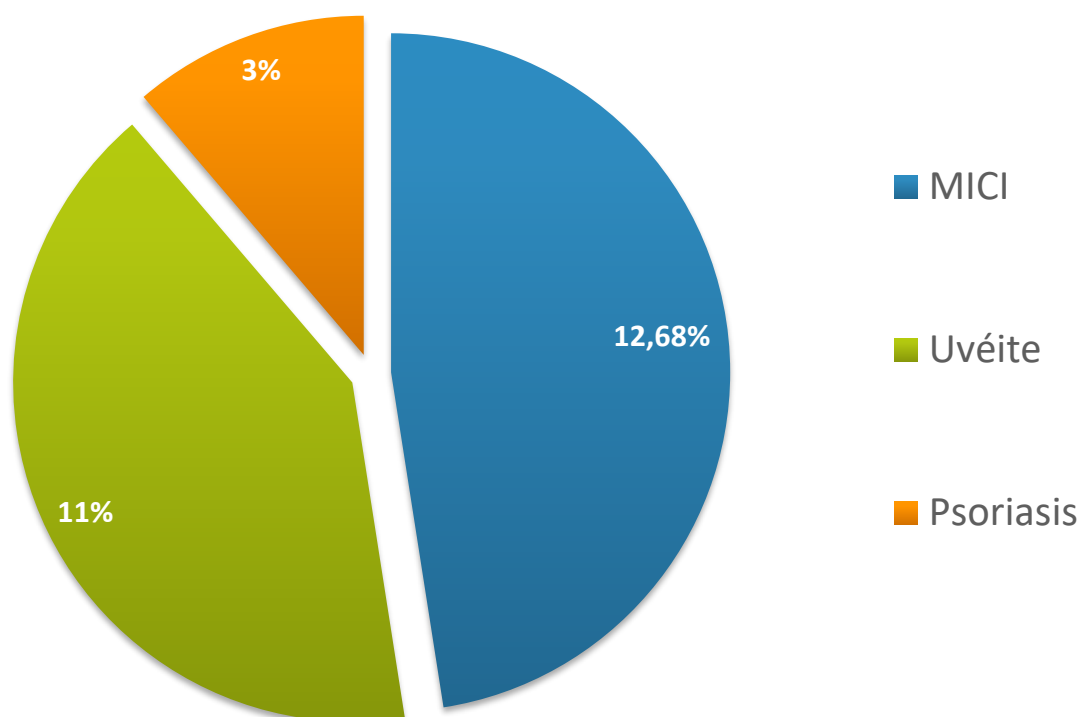


Figure 6 : répartition des manifestations extra-articulaires chez nos patients SpA-ax

d. Caractéristiques radiologiques :

Plus de la moitié des patients présentaient des signes radiographiques en faveur d'une SpA axiale radiographique chez qui une sacro-illite était détecté par Radiographie standard du bassin, 240 patients soit 59 %.

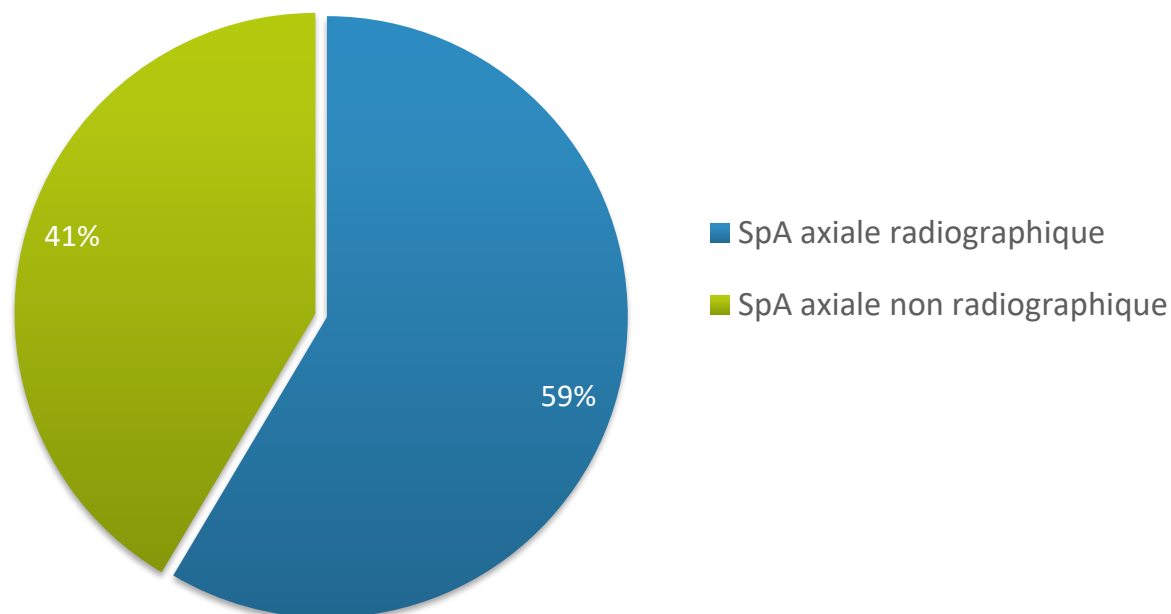


Figure 7 : répartition des patients selon le caractère radiographique ou non de la SpA axiale

e. Caractéristiques biologiques :**vii. VS :**

La VS moyenne des patients était de 33,65 +/-28,88 [1-150].

viii. CRP :

La CRP moyenne des patients était de 28,18 +/-38,64 mg/l [1-320].

ix. Glycémie :

La glycémie moyenne des patients était 1,02 +/- 0,59 g/l [0,4-6,5].

x. Bilan lipidique :

Le cholestérol total moyen des patients était 1,69 +/- 0,42 g/l [0,73-3,03].

Le LDL-cholestérol moyen des patients était 1,02 +/- 0,3 g/l [0,32-2,21].

Le HDL-cholestérol moyen des patients était 0,45 +/- 0,13 g/l [0,11-0,96].

La triglycéridémie moyenne des patients était 1,11 +/- 0,4 g/l [0,38-2,35]

f. Les critères d'évaluation de la SpA axiale :**1. Activité de la spondylarthrite axiale :**

Le score BASDAI moyen de nos patients était de 4,16 +/-1,62 [0,4-9] et 198 patients avaient une SpA-ax active soit 48,29 %.

2. Retentissement fonctionnel de la spondylarthrite :

Le score BASFI moyen était 4,33 +/- 2,2 [0-10].

3. Évaluation de la douleur :

Le score de douleur moyen par EVA était 62 +/-16,65[20-100].

4. Sévérité de la SpA axiale :

266 patients présentaient une SpA-ax sévère soit 65 % de l'échantillon

g. Caractéristiques thérapeutiques de la SpA axiale :**1. Les traitements symptomatiques :****i. Les AINS :**

378 avaient reçu un traitement de fond à base d'AINS soit 92 % .

ii. Les corticoïdes :

82 patients ont reçu une corticothérapie soit 20 % de nos malades.

2. Les traitements de fond :**i. Le méthotrexate :**

86 patients ont été mis sous MTX soit 21 % de nos malades.

ii. La salazopyrine :

93 patients recevaient de la SLZ soit 23 % de nos malades .

iii. Les anti-TNF alpha

94 ont reçu un traitement biologique à base d'anti-TNFalpha soit 23 %.

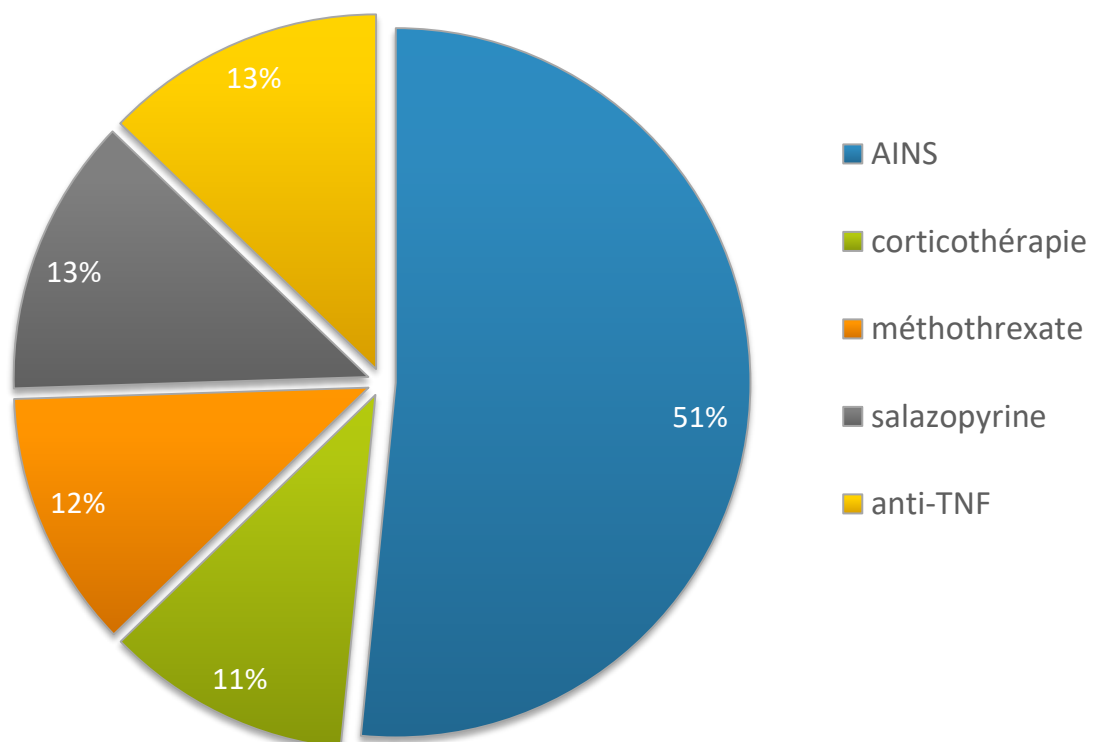


figure 8 : répartition des traitements reçus chez nos patients atteints de Spondylarthrite axiale

h. Les comorbidités présentes chez nos patients :

Dans notre étude, parmi les 410 patients 167 présentaient une comorbidité associée à leur SpA-ax soit 40,3 %.

i. HTA

Parmi les 410 patients, 67 étaient hypertendus soit 16,3 %.

ii. Diabète

Dans notre échantillon on avait 47 patients diabétique soit 11,5 %

iii. Dyslipidémie

44 patients avaient une dyslipidémie soit 10,7 % des patients de notre population.

iv. Tabagisme :

Dans notre population, 64 patients étaient tabagiques soit 15,61 %

v. Cardiopathie

29 patients avaient comme comorbidité une cardiopathie soit 7,07 %

vi. Insuffisance rénale

Dans notre étude, 9 patients avaient une insuffisance rénale soit 2,2 %

vii. Atteinte digestive

65 patients avaient une atteinte digestive au cours de la SpA-ax soit 15,85 %

viii. Ostéoporose

27 patients avaient une ostéoporose soit 6,58 % de l'échantillon

ix. Néoplasie

10 patients avaient un processus néoplasique soit 2,4 %.

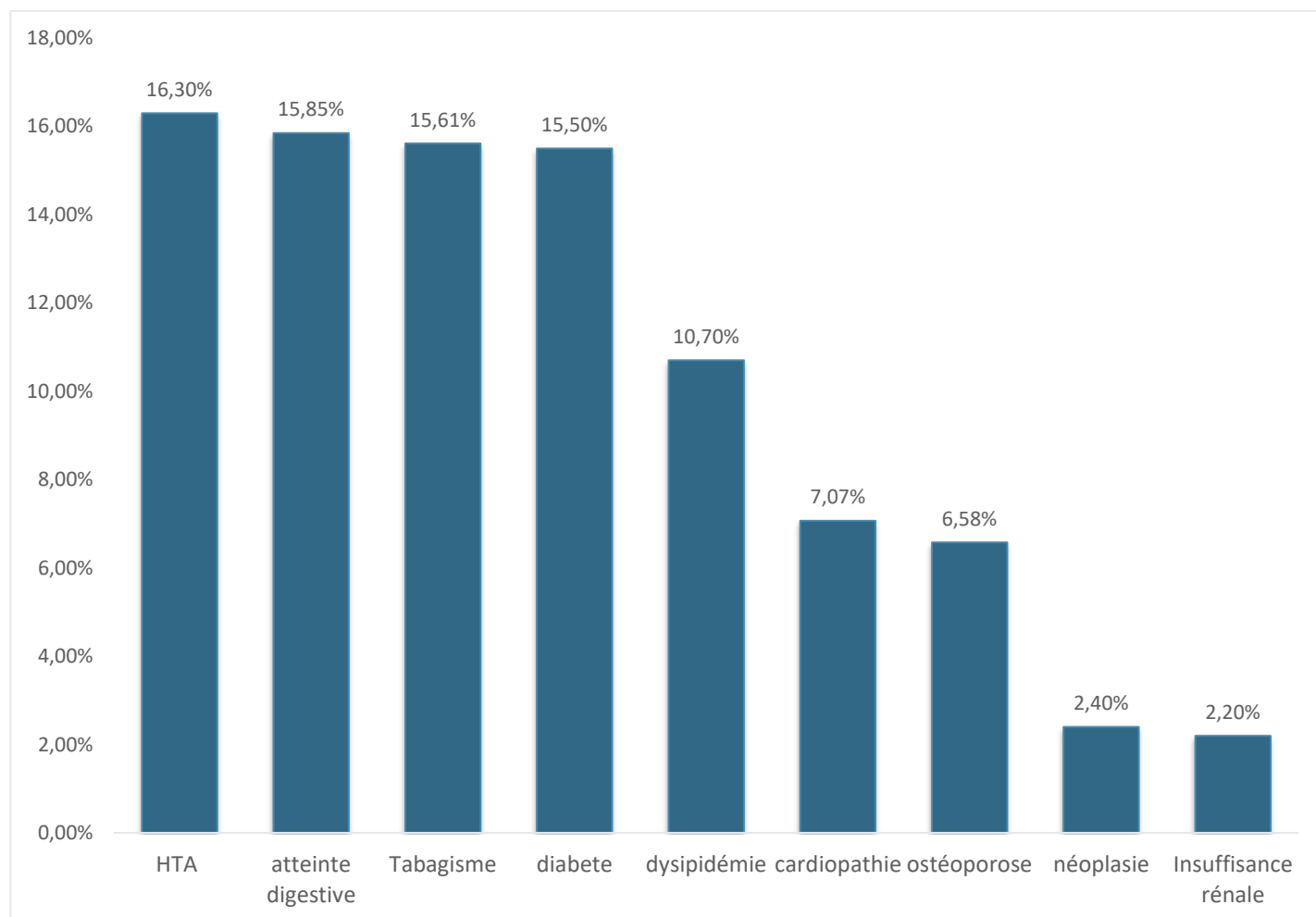


Figure 9 : répartition des comorbidités étudiées chez nos patients atteints de spondylarthrite axiale

2. ETUDE ANALYTIQUE :

a. ETUDE BI-VARIEE

L'analyse bi-variée consiste à comparer tous les paramètres recueillis entre le groupe de patients ayant une SpA-ax associée à au moins une comorbidité et le groupe de patients ayant une SpA-ax sans comorbidité afin de déterminer s'il existe un lien significatif entre la présence d'une comorbidité et les différents paramètres recueillis concernant les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologiques, radiographiques ou thérapeutiques.

i. Paramètres sociodémographiques :

En analyse bi-variée, il existe une association statistiquement significative entre l'âge moyen des patients ($p < 0,0001$) et la présence de comorbidités. On note également que les femmes développent plus de comorbidité que les hommes.

Tableau 1 : comparaison entre les paramètres sociodémographiques et la présence de comorbidité chez les patients atteints de SpA-ax en analyse bivariée

	Sans comorbidité	Avec comorbidité	p
Age moyen	37,71 ans	47,62 ans	<u><0,0001</u>
Sexe masculin	130 (69,14 %)	58 (30,85 %)	<u><0,0001</u>
Sexe féminin	116 (51,55 %)	109 (48,44 %)	
Profession	61	32	0,187

ii. Paramètres spécifiques à la SpA axiale

1. Caractéristiques cliniques :

L'analyse bi variée des caractéristiques cliniques a démontré qu'il existe une association statistiquement significative entre les talalgies ($p=0,005$) et la présence de comorbidités

Tableau 2 : comparaison entre les paramètres cliniques et la présence de comorbidité chez les patients atteints de SpA-ax en analyse bivariée

	Sans comorbidité	Avec comorbidité	p
ATCD familiaux	14	7	0,506
Durée d'évolution	7,27	8,1	0,215
Cervicalgies	136	104	0,158
Dorsalgies	124	100	0,058
Lombalgies	211	145	0,761
Raideur cervicale	72	62	0,094
Raideur dorsale	78	59	0,443
Raideur lombaire	140	102	0,399
arthralgies	181	132	0,203
arthrite	96	59	0,447
Fessalgies	142	87	0,259
Talalgies	110	98	0,005

3. Caractéristiques biologiques

Selon l'analyse bi variée des caractéristiques biologiques, il s'est avéré que la valeur moyenne de la glycémie ($p < 0,0001$) est significativement associée à la présence de comorbidités

Tableau 3 : comparaison entre les paramètres biologiques et la présence de comorbidité chez les patients atteints de SpA-ax en analyse bivariée

	Sans comorbidité	Avec comorbidité	p
glycémie	0,93	1,19	<u><0,0001</u>
VS	33,7	33,67	0,99
CRP	30,68	26,72	0,34
Cholestérol total	1,80	1,87	<u>0,036</u>
LDL-cholestérol	1,12	1,15	0,25
HDL-cholestérol	0,51	0,50	0,67
Triglycéridémie	1,14	1,21	0,48

1. Caractéristiques radiologiques :

L'analyse bi variée a démontré qu'il n'y avait pas d'association entre la SpA-ax radiographique et la présence de comorbidités.

Tableau 4 : comparaison entre les paramètres radiologiques et la présence de comorbidité chez les patients atteints de SpA-ax en analyse bivariée

	Sans comorbidité	Avec comorbidité	p
SpA radiographique	146	94	0,551
SpA non radiographique	99	71	

2. Caractéristiques thérapeutiques :

L'analyse bi variée des différents traitement reçues par nos patients n'a mis en évidence aucune association entre la prise d'un traitement spécifique et la présence de comorbidité

Tableau 5 : comparaison entre les paramètres thérapeutiques et la présence de comorbidité chez les patients atteints de SpA-ax en analyse bivariée

	Sans comorbidité	Avec comorbidité	p
AINS	232	150	0,125
MTX	52	34	0,865
CTC	51	32	0,711
SLZ	48	45	0,72
ANTI-TNFalpha	54	40	0,619

3. Caractéristiques de sévérité :

L'analyse bi variée des facteurs de sévérité d'une SpA-ax a démontré qu'il existe aussi une association statistiquement significative entre l'âge jeune de début ($p= 0,02$) et la présence d'une comorbidité.

On a noté que l'association entre la sévérité d'une SpA-ax et la présence de comorbidité s'approche de la signification.

Tableau 6 : comparaison entre les paramètres de sévérité et la présence de comorbidité chez les patients atteints de SpA-ax en analyse bivariée

	Sans comorbidité	Avec comorbidité	p
Âge jeune de début	65	28	0,022
Uvéite	26	21	0,519
Coxite	78	53	0,973
Psoriasis	5	8	0,113
Sd inflammatoire	73	59	0,281
Résistance AINS	79	51	0,787
Sévérité SpA-ax	152	117	0,075

4. L'activité et le retentissement fonctionnel de la SpA-ax

L'analyse bivariée des scores d'activité et de retentissement fonctionnel a révélé qu'il existe une association significative entre le score BASDAI ($p = 0,014$), le score BASFI ($p = 0,005$) et la présence de comorbidité.

Tableau 7 : comparaison entre les scores BASDAI et BASFI et la présence de comorbidité chez les patients atteints de SpA-ax en analyse bivariée

	Sans comorbidité	Avec comorbidité	p
BASDAI	3,99	4,4	<u>0,014</u>
BASFI	4,07	4,71	<u>0,005</u>

b. ETUDE MULTIVARIEE

En analyse multivariée par régression logistique binaire, l'association des facteurs suivants : l'âge moyen, l'âge jeune de début, la sévérité de la SpA-ax, le score BASFI, et le recours à la SLZ augmenterait le risque de développer une comorbidité.

Ainsi les patients âgés ont 1,09 fois plus de risque d'avoir une comorbidité ($p < 0,0001$, OR : 1,093, IC95% : 1,063–1,123). Les patients avec un âge jeune de début de la maladie ont 2,4 fois plus de risque d'avoir une comorbidité ($p : 0,025$, OR : 2,428, IC95% : 1,118–5,276). Les patients ayant une SpA-ax sévère ont 2,7 fois plus de risque de développer une comorbidité ($p < 0,006$, OR : 2,722, IC95% : 1,332–5,565), L'augmentation du score BASFI est également liée à l'augmentation du risque de développer une comorbidité ($p : 0,034$, OR : 1,168, IC95% : 1,012–1,349). Les malades ayant recours à la SLZ ont 2,09 fois plus de risque de développer une comorbidité ($p : 0,013$, OR : 2,096, IC95% : 1,167–3,327).

Tableau 8 : les facteurs associés à la présence d'une comorbidité chez nos patients atteints de SpA-ax en analyse multivariée

Variables	OR	Intervalle de confiance	p
Age moyen	1,093	1,063–1,123	<u>0,0001</u>
Age jeune de début	2,428	1,118–5,276	<u>0,025</u>
Sévérité SpA	2,722	1,332–5,565	<u>0,006</u>
BASFI	1,168	1,012–1,349	<u>0,034</u>
SLZ	2,096	1,167–3,762	<u>0,013</u>

DISCUSSION

La spondylarthrite axiale est une maladie rhumatismale inflammatoire chronique, qui touche préférentiellement l'homme jeune entre 16 et 30 ans. Elle est caractérisée par des atteintes articulaires et extra-articulaires.

La nouvelle approche de l'ASAS a divisé cette maladie en deux groupes distincts: 1) une spondylarthrite à prédominance axiale (SpA-ax) et 2) une spondylarthrite à prédominance périphérique. Le premier groupe comprend la spondylarthrite axiale radiographique qui est la spondylarthrite ankylosante (SA) dont la sacro-iliite est visible sur radiographie standard ainsi que «la spondylarthrite axiale non radiographique» dont la sacro-iliite n'est décelable que par IRM des articulations sacro-iliaques. Le deuxième groupe comprend la spondylarthrite périphérique érosive, la spondylarthrite périphérique non érosive et la spondylarthrite enthésique. [5]

L'atteinte inflammatoire du squelette axial, principalement la charnière thoracolombaire et les articulations sacro-iliaques est sans équivoque une des caractéristiques fondamentales de la SpA-ax. En fait, quelle que soit la distribution des atteintes, il existe une individualité anatomique propre à la SpA-ax. Dans tous les cas, la cible élective de la réaction inflammatoire semble être l'enthèse, zone d'insertion des tendons, des ligaments, des capsules et des fascias dans l'os.

L'enthésite se déroule généralement en trois phases : une phase initiale d'inflammation et d'érosion, une seconde phase de cicatrisation fibreuse et une phase tardive d'ossification qui peut s'étendre au ligament ou au tendon, produisant une excroissance osseuse, ou enthésophyte.

Même si la pathogenèse exacte de la spondylarthrite n'est pas clairement élucidée, il est admis qu'il existe actuellement une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux et des modifications immunologiques.

Dans la spondylarthrite axiale, le stress biomécanique, le microbiome intestinal, les antigènes infectieux, les variantes HLA-B27, l'Endoplasmic Reticulum AminoPeptidase 1 (ERAP1) stimulent plusieurs cellules spécifiques comme les macrophages, les cellules dendritiques, les fibroblastes, les lymphocytes T CD4 et les lymphocytes T CD8 (Figure 8) à produire une série de cytokines inflammatoires : surtout le TNFalpha, IL-17, IL-23, IL-12, IL-1 et IL-6.

Au cours de la spondylarthrite axiale, l'IL-23 induit la polarisation (avec l'IL-6 et le Transforming Growth Factor β (TGF β)) des lymphocytes T CD4 naïfs (Th0) en Th17 qui secrètent en réponse des cytokines pro-inflammatoires, notamment de l'IL-17A, l'IL-17F, l'IL-22, et Bmp7 (*bone morphogenetic protein*) [6]. Ces lymphocytes T helpers-17 sont des cellules (IL-23R+ROR γ t+CD3+CD4-CD8-) TH17 retrouvées au niveau des enthèses, des articulations, de la peau, de l'uvéa, ou encore la racine de l'aorte [7]. Ce qui entraîne une inflammation tant axiale que périphérique. L'IL-12 et l'IL-23, par interaction avec leurs récepteurs respectifs, entraînent une activation des voies de signalisation en aval, avec synthèse de l'interféron gamma et développement de TH1 pour l'IL-12, alors que pour l'IL-23, on a une production d'IL-17A, IL-17F, IL-22, et une stabilisation de TH17. Les connaissances physiopathologiques ont permis le développement de nouvelles cibles thérapeutiques, notamment l'anticorps anti-TNFalpha, l'antagoniste du récepteur de l'IL-23 et les anti-IL-17A (pour l'activité inflammatoire de la maladie).

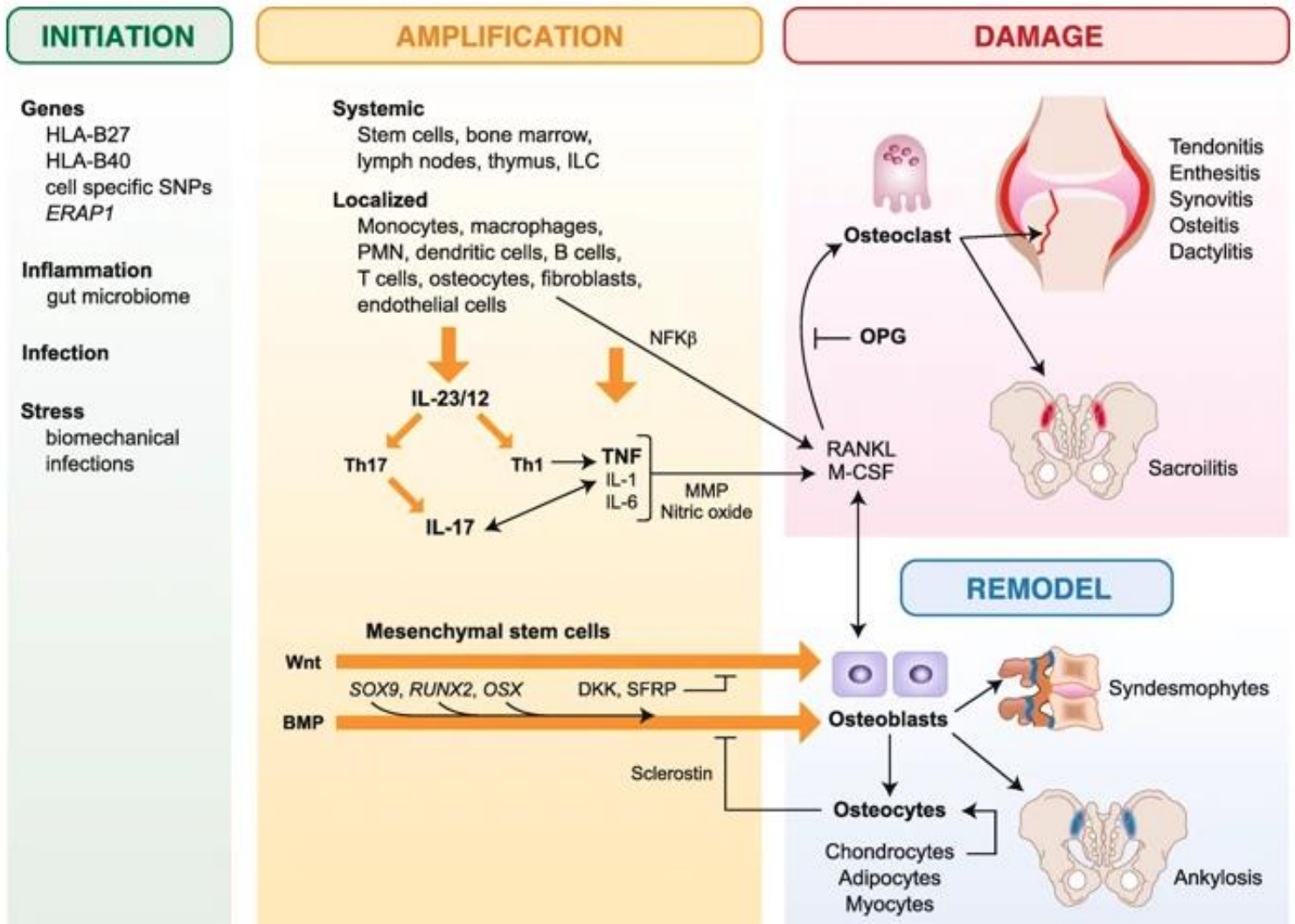


Figure 10 : les mécanismes physiopathologiques de la SpA-ax

DKK : Dickkopf; HLA : human leukocyte antigen; *ERAP1* : endoplasmic reticulum aminopeptidase 1; IL : interleukin; ILC-3s : group 3 innate lymphoid cells; M-CSF : monocyte colony-stimulating factor; MMP : metalloproteinase; *NF-κB* : nuclear factor-κB; OPG : osteoprotegerin; *OSX* : osterix zinc finger-containing transcription factor; RANKL : receptor activator of nuclear factor-κB ligand; *RUNX* : runt-related transcription factor; *SFRP* : secreted frizzled-related proteins; SNP : single-nucleotide polymorphism; *SOX9* : sex-determining region Y transcription factor; TNF : tumor necrosis factor; VEGF : vascular endothelial growth factor; Th1 = T helper cellule pour immunité humorale;

Les cellules souches hématopoïétiques élaborent le RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) et M-CSF (monocyte colony-stimulating factor) pour différencier les monocytes en ostéoclastes, responsables des érosions dans les structures de support des articulations sacro-iliaques et périphériques. Les cellules souches mésenchymateuses sous l'influence des Wnt (Wingless) et BMP se différencient en ostéoblastes, impliquée dans la formation des enthésophytes évoluant dans le temps vers l'ankylose à l'origine du handicap fonctionnel dans les atteintes axiales[5].

Selon l'approche diagnostique proposée par Rudwaleit et al.[8], représentant l'ASAS, afin de remplir les critères diagnostiques de SpA-ax, le patient doit avoir moins de 45 ans au début des symptômes, présenter des lombalgies chroniques plus de 3 mois avec soit une sacro-iliite radiologique ou magnétique associé à un autre critère clinico-biologique ou avoir l'antigène de prédisposition HLA-B27 associé à deux autres critères clinico-biologiques (Annexe-1).

Ces critères clinico-biologiques comprennent : enthésite achilléenne, dactylite, uvéite, histoire familiale de spondylarthrite, maladie de Crohn, douleurs fessières alternées, psoriasis, arthrite asymétrique, bonne réponse à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, élévation du taux de protéine C-réactive ou de la vitesse de sédimentation.

L'imagerie reste un outil diagnostique important, ainsi la mise en évidence d'une sacro-iliite sur des radiographies de bassin d'un patient souffrant de lombalgies inflammatoires est suffisante pour poser le diagnostic de spondylarthrite ankylosante. Cependant, l'apparition des lésions radiologiques peut prendre plusieurs années. L'IRM des articulations sacro-iliaques, actuellement de routine, permet dans ce cas de détecter des lésions plus précoces permettant de freiner l'inflammation à temps et de prévenir l'évolution vers l'ankylose.

La spondylarthrite axiale est une maladie chronique potentiellement sévère qui peut évoluer en l'absence de prise en charge adéquate vers un handicap sévère et une surmortalité. Cela constitue un lourd fardeau pour le patient lui-même et la société. La survenue d'une comorbidité vient alourdir ce fardeau, augmenter les coûts sociétaux et personnels tout en exposant ces patients à un haut risque de morbi-mortalité. Ces patients nécessitent une approche multidisciplinaire, faisant appel à plusieurs intervenants médicaux, paramédicaux et autres, coordonnée par le rhumatologue. Dans le but d'obtenir un impact positif de façon mesurable sur les symptômes, l'inflammation et le retentissement fonctionnel, de prévenir ou limiter les dommages structuraux et les complications inhérente à la maladie et/ou aux traitements[9].

Dans cette même optique, conformément aux recommandations du groupe EULAR (European League Against Rheumatism)[10] et la société française de rhumatologie 2018 (SFR)[11], la prise en charge de la SpA-ax devrait être axée sur la stratégie du traitement par objectif (treat to target). L'objectif étant la rémission clinico-biologique ou une faible activité de la maladie[12], devrait être maintenue par un suivi régulier et personnalisé selon la sévérité de la maladie et les traitements reçus.

En 2016, le groupe EULAR [10] a insisté sur l'importance d'évaluer les comorbidités apparaissant au cours de la spondylarthrite axiale. Cette notion a été maintenue même dans les recommandations 2018 de la SFR[11], et ce, pour plusieurs raisons: premièrement, parce que la prévalence de certaines comorbidités est augmentée chez les patients spondylarthritiques par rapport à la population générale [13]. Deuxièmement, parce qu'il existe des recommandations spécifiques à appliquer chez ces patients porteurs de comorbidités[14].

Troisièmement, parce que le dépistage de ces comorbidités ne se fait pas de manière systématique chez tout patient porteur de SpA-ax .

C'est là que notre étude prend tout son intérêt. Les données que nous avons pu recueillir nous permettent de mieux cerner les comorbidités qui gravitent autour de la SpA-ax, en étudiant leurs prévalences et les éventuelles associations entre leur présence et les différentes caractéristiques de la SpA-ax.

D'autant plus, les données concernant les comorbidités liées à la SpA-ax proviennent majoritairement des études des pays occidentaux, et aucun travail précédent n'a été réalisé sur une population marocaine, sachant que la SpA est une pathologie hétérogène et différentes présentations ont été notées selon les différences ethniques[15].

En outre, les comorbidités les plus typiquement associés à la SpA-ax selon la littérature étaient l'ostéoporose, les MICI, les maladies cardiovasculaires, les processus néoplasiques, l'HTA, le diabète et l'insuffisance rénale.

Dans notre étude nous avons pu inclure toutes ces comorbidités en plus du tabagisme qu'on a également considéré comme comorbidité vu les conséquences qu'il peut engendrer.

La prévalence des comorbidités chez les patients atteints de SpA-ax reste variable. Dans notre étude regroupant 410 patients atteints de SpA-ax, on a relevé les comorbidités chez 167 patients dont on avait suffisamment de données. La prévalence des comorbidités dans ce groupe de patients était de 40,3%.

Dans d'autres études menées à l'échelle internationale la prévalence des comorbidités au cours de la SpA-ax variait entre 28 % [16] et 61 % [17]

Tableau 9 : Prévalence des comorbidités au cours de la SpA axiale dans des études précédentes

nom de la série	Pays (ville)	nb de patients	âge moyen	% de comorbidité
COMOSPA (2015) [16]	22 pays	3370	44 ans (+/-14)	51 %
Zhao et al. (2019) [17]	UK (Liverpool)	419	45,5 ans (+/-14)	61 %
Garip et al. (2016)[18]	Turquie	110	40.38±9.83	28,18 %
notre série	Maroc (Fès)	410	41,7 ans (+/-13)	40,30 %

D'après les données recueillies, il s'est avéré que l'HTA représentait la comorbidité la plus fréquente 16,7 % dans notre population. D'après l'étude qu'a mené Derakhshan et al. [19] qui ont analysé la cohorte ASAS-COMOSPA (*Assessment of Spondyloarthritis- COMOrbidities in SpA*), il existe une association significative entre l'HTA et la durée d'évolution de la maladie ($p < 0,0001$; OR : 1,387; IC : 1.332-1.444), et l'HTA et l'âge des patients ($p < 0,0001$; OR : 1.089 ; IC : 1.011-1.074). Les études transversales ne permettent d'indiquer qu'une association et cela n'implique pas une causalité.

Plusieurs publications précédentes avaient suggérer le haut risque de développement d'une HTA au cours de la SpA [20][21][22], l'incrimination de l'inflammation chronique par l'infiltration des cytokines pro-inflammatoires et des cellules inflammatoires dans les parois vasculaire semble jouer un rôle important dans la pathogénèse de cette comorbidité [23]. Il est aussi connu que l'HTA compte parmi les effets secondaires des AINS qui représentent la pierre angulaire dans le traitement de fond chez les patients spondylarthritiques[24][25], or il est intéressant de noter que dans notre étude comme dans l'étude de Derashkhan il n'y avait pas d'association entre la prise d'AINS et la présence d'HTA cela pourrait être expliqué par l'arrêt des AINS chez les patients hypertendus en pratique clinique.

Ce résultat vient confirmer les données de plusieurs études qui ont démontré que l'HTA est le facteur de risque cardiovasculaire le plus prévalent chez les patients présentant une SpA, néanmoins avec des pourcentages distincts. L'étude internationale ASAS-COMOSPA [16] qui a regroupé les données de 22 pays, a objectivé une prévalence de 33 % chez la population mondiale[16]. Une étude chinoise menée par Kang et al.[26] sur une plus grande population comptant 11701 patients, a mis en évidence une prévalence d'HTA similaire à la nôtre 16,4 %.

Cette large fourchette de prévalences peut être expliqué par la différence de moyenne d'âge, par la taille des échantillons analysés et par les différences de critères d'inclusion des patients.

En second lieu, nous avons constaté que les atteintes digestives sont classées en deuxième position en termes de prévalence dans notre population. Ce type d'atteintes est le plus souvent due à la maladie elle-même ou aux effets secondaires des anti-inflammatoires administrés[27].

Très peu d'études se sont intéressées aux atteintes digestives comme comorbidité, ainsi dans l'étude de Sciffignano et al.[28], uniquement l'ulcère gastrique a été considéré comme comorbidité avec une prévalence de 13,9 %.

une méta-analyse dirigée en 2013 par Stolwijk et al. [29] a analysé les données de 157 articles regroupant 24 836 patients ayant une Spondylarthrite axiale pour déterminer la prévalence globale des MICI chez ces patients par rapport à la population générale. Résultat finale, les MICI sont plus fréquents chez les patients spondylarthritiques que chez la population générale, avec une prévalence moyenne de 6,8 %. Dans d'autres études où les atteintes intestinales ont été considérés comme manifestations extra-articulaires, les prévalences étaient entre 1 % et 7 % [30][31][32]. Cette différence de prévalence peut être expliqué par la différence de critères d'inclusion des patients, car dans notre série l'atteinte digestive était définie par toute atteinte inflammatoire du tube digestive (ulcère gastrique ou duodénale, MICI, entéropathie liée aux AINS), or dans les études mentionnées dans le tableau ci-dessous, uniquement l'atteinte intestinale était incluse. Le facteur génétique doit aussi être pris en considération, ainsi les deux gènes codants pour HLA-B27 et le récepteur de l'IL-23 seraient étroitement liés au développement d'une SpA-ax et d'une MICI[33] et la prévalence de ces gènes est différente d'une population à une autre comme démontrer dans l'étude de Reveille et al.[34]

Tableau 10 : prévalence des MICI chez les patients ayant une SpA axiale dans des études précédentes

nom de la série	pays	Nb de patients	âge moyen	MICI
Stolwijk et al. (2013)[29]	Amsterdam	24 836	45 ans (+/- 4,8)	6,80 %
Essers et al. (2014)[30]	Angleterre	216	43,6 ans (+/- 12,6)	7 %
De Winter et al. (2016)[31]	Amsterdam	3478		6,40 %
Tae Jong-Kim et al.(2010)[32]	Corée	830	33,2 ans (+/-10,1)	1,1%
Notre série (2020)	Maroc	410	41,7 ans (+/-13)	15,85% (atteinte digestive)

Il a été prouvé que les composants de la fumée de tabac ont de multiples effets sur la réponse immunitaire cellulaire, la production de cytokines, et l'activation du stress oxydatif[35][36]. Certaines études ont démontré que le tabagisme a été associé à une forte activité de la maladie, à une accentuation du retentissement fonctionnel et à une augmentation des modifications structurales dans la SpA-ax [37][38][39]. Gareth et al. ont analysé les données de 946 patients écossais en 2016, pour affirmer que le sevrage tabagique avait un effet bénéfique sur le retentissement fonctionnel et la qualité de vie des patients spondylarthritiques[40]. De ce fait l'estimation du taux de fumeurs dans notre population et de sevrage tabagique chez ces patients spondylarthritiques s'avère primordiale tant que c'est un facteur comorbide modifiable.

Dans une étude précédente réalisée au service de Rhumatologie au CHU Hassan II de Fès en 2015 sur une période de 6 ans à propos de 136 cas, le taux de tabagisme s'élevait à 18,3 %[41], et aucune association n'a été trouvée entre l'activité de la maladie, sa sévérité, son retentissement fonctionnel et le tabagisme. Dans l'étude actuelle dans notre service de rhumatologie la prévalence du tabagisme était 15,61 %.

Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire qui a suscité l'attention de plusieurs études sur la SpA-ax, cette association n'est pas fortuite puisque l'inflammation chronique associée à d'autres facteurs comme l'obésité, l'HTA, et la dyslipidémie constituent un syndrome métabolique qui prédispose à son tour au diabète[42]. Sachant que le diabète favorise le risque d'immunodépression et d'infections, les patients spondylarthritiques diabétiques auraient un risque surajouté d'autant plus si ils étaient sous méthotrexate, corticothérapie à long cours ou traitements biologiques. D'où l'intérêt d'une surveillance rapprochée autant sur le plan diabète que sur le plan spondylarthrite. Ainsi dans l'étude de Han et al.[43] qui a colligé 720 patients ayant une SpA, le risque relatif d'avoir un diabète de type II était de 1,2 par rapport à la population générale.

Dans la série chinoise de Kang[26] tout comme dans la série Han[44] , il n'y avait pas de différence significative entre les patients souffrant d'une SpA et la population générale concernant la prévalence du diabète, avec une prévalence de 4,5 % et 8,3 %, respectivement.

Ceci peut être expliqué par la différence des critères d'inclusion , puisque dans ces études un patient n'est que considéré diabétique que si il avait des ATCD personnels de diabète ou un traitement antidiabétique au moment de l'étude. Parallèlement dans notre étude, un bilan glycémique était réalisé systématiquement ce qui a permis de dépister plus de cas non connus diabétique.

Bien que la plupart des études ont signalé une diminution du cholestérol HDL, un facteur de protection bien connu pour les maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de SpA-ax par rapport aux témoins [45][46], d'autres études ont signalé une augmentation du cholestérol total et LDL chez ces patients [47][48]. En outre, une étude récente a signalé une altération de la fonction endothéliale des HDL chez les patients atteints de SpA-ax, entraînant une diminution des propriétés antiathérogéniques[49].

D'après les différentes séries, la prévalence de la dyslipidémie varie entre 5 % et 30 %, les variations de prévalence peuvent résulter de nombreuses disparités génétiques d'un pays à l'autre.

Les maladies cardiovasculaires ont été constamment retrouvés parmi les causes de décès des patients souffrant de SpA, avec un pourcentage de 30 à 50 % des causes chez cette population [50]. La prévalence des pathologies cardiaques chez les patients souffrant de SpA est comprise entre 10 et 30 %. Des taux plus élevés de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, de valvulopathies et de cardiomyopathies ont été retrouvés chez les patients spondylarthritiques par rapport à la population normale[51].

Ces complications cardiaques sont liées à un phénomène inflammatoire sclérosant qui est considéré comme facteur d'initiation et de progression de l'athérosclérose[52].

L'inflammation peut aussi s'étendre au septum ventriculaire et entraîner des troubles de la conduction. En conséquence, les patients atteints de SpA et présentant des pathologies cardiaques ont un risque accru de développer une insuffisance cardiaque ou de faire des AVC (Accidents Vasculaires Cérébraux)[53][54].

Dans notre étude nous avons inclus toutes les cardiopathies à savoir valvulaires, myocardiques, péricardiques, ainsi que les troubles de conduction. La maladie cardiovasculaire était présente chez 7,07 % des patients.

Nos résultats sont proches de la série chinoise [26]

Tableau 11 : fréquence de l'atteinte cardiaque dans les différentes séries de la littérature

Séries	pays	année	Nb de patients	Prévalence de l'atteinte cardiaque
COMOSPA [16]	22 pays	2015	3370	10 %
Zhao et al. [17]	Angleterre	2019	419	8,8 %
Kang et al.[26]	Chine	2010	11701	7,4 %
Sánchez L. et al.[55]	Espagne	2012	1168	3,8 %
Azrib et al. [56]	Maroc	2007	49	3,4 %
Notre étude	Maroc	2020	410	7,07 %

L'inflammation, la synthèse osseuse excessive et l'ankylose font partie intégrante de la physiopathologie de la spondylarthrite axiale. Une ostéoporose (OP) ou ostéopénie les accompagne dès les stades précoces de la maladie et est responsable d'une diminution de la masse osseuse, principalement au niveau de la colonne vertébrale. Les fractures vertébrales constituent une source rare mais non négligeable de morbidité et de mortalité liées principalement à un compromis neurologique [57].

Actuellement, il semble que l'origine de cette OP est vraisemblablement multifactorielle : génétique, inflammatoire, médicamenteuse, par atteinte intestinale infraclinique et aggravée par l'immobilité rachidienne avec l'évolution de la maladie[58]. La prévalence de cette ostéoporose, mesurée par la densitométrie osseuse DMO chez les patients atteints de spondylarthrite, varie de 5 à 20 % selon la littérature. Ce large intervalle est majoritairement dû aux différences ethniques, aux difficultés rencontrées pour l'obtention de cette DMO chez les patients spondylarthritiques,

Bien que l'ostéodensitométrie reste la norme de référence pour l'étude de l'ostéoporose, cette technique surestime la DMO vertébrale chez les patients atteints de SpA avancée, suite aux ossifications à divers sites de la colonne vertébrale (syndesmophytes, ossification du ligament vertébral et fusion des facettes). De cela, l'ostéodensitométrie est fiable au niveau du col fémoral mais pas au niveau de la colonne lombaire chez les patients atteints de SpA à un stade avancé où la TDM quantitative peut être une bonne alternative [59].

Selon Briot et al. qui a analysé la cohorte DESIR, les facteurs associés à l'OP sont l'inflammation systémique reflétée par la VS et la CRP (OR = 2.60, 95% CI = 1.06–6.35) , l'inflammation locale reflétée par l'œdème médullaire sur IRM (OR = 4.63, 95% CI = 1.90–11.31) et le sexe masculin (OR = 9.60, 95% CI = 2.73–33.78)[60].

Selon les recommandations 2018 de la SFR (Société française de rhumatologie) et l'EULAR les maladies cardiovasculaires et l'ostéoporose, doivent être dépistées au moins 1 fois par an et prises en charge selon les recommandations en vigueur [11].

Tableau 12 : fréquence de l'ostéoporose dans les différentes séries de la littérature

Séries	pays	année	Nb de patients	Prévalence de l'ostéoporose
COMOSPA [16]	22 pays	2015	3370	13,4 %
Bautista et al. [61]	Amérique latine	2016	390	9,4 %
Kang et al.[26]	Chine	2010	11701	5 %
DESIR [60]	France	2012	332	13 %
El Maghraoui et al.[58]	Maroc	2007	49	13,7 %
Notre étude	Maroc	2020	410	6,58 %

Le cancer est une maladie multifactorielle; cependant, le rôle d'un déséquilibre immunitaire dans le développement des tumeurs est bien reconnu. Plusieurs affections inflammatoires chroniques et maladies auto-immunes se sont révélées à risque de progression vers le cancer; en outre, il existe un lien avéré entre l'inflammation chronique des tissus et la progression vers la dysplasie [62].

L'introduction d'un traitement biologique pour la SpA-ax a soulevé la question de savoir si le risque de cancer pouvait être augmenté en utilisant des agents immunomodulateurs; suivant cette idée, Hellgren et al. ont démontré, en 2017 grâce à une étude cas-témoin comparant 8703 patients ayant une SpA mis sous anti-TNFalpha et 28 164 patients naïfs aux anti-TNFalpha, que dans la SpA, le traitement par anti-TNFalpha n'est pas associé à un risque augmenté de cancer[63].

Il existe peu d'études qui évaluent la prévalence du cancer dans la SpA-ax et le risque possible de développer une tumeur maligne. dans notre étude, les processus néoplasiques avaient une prévalence plus minime que les autres comorbidités (2,4 %) ce qui est en accord avec plusieurs séries.

Tableau 13 : fréquence des cancers dans différentes séries de la littérature

série	Pays	année	Nombre de patients	Prévalence des cancers
COMOSPA [16]	22 pays	2015	3370	3 %
Zhao et al. [17]	Angleterre	2019	419	1 %
Kang et al.[26]	Chine	2010	11701	1,3 %
Sánchez L. et al.[55]	Espagne	2012	1168	3,3 %
Notre étude	Maroc	2020	410	2,4 %

La spondylarthrite axiale peut s'accompagner de manifestations extra-articulaires rénal. Dans la littérature l'amylose rénale secondaire reste la cause la plus fréquente d'atteinte rénale dans la SpA (62%) suivie par la néphropathie à IgA (immunoglobulines A) (30%), la glomérulonéphrite mésangioproliférative (5%), puis glomérulosclérose segmentaire focale (1%) et glomérulonéphrite proliférative focale (1%)[64].

Cette atteinte rénale est notamment commune chez les patients âgés avec une longue durée d'évolution de la maladie et ceux présentant une SpA-ax très active [51]. De plus, selon une étude finlandaise, l'amylose augmente significativement le taux de décès chez les patients spondylarthritiques [65].

La néphrotoxicité médicamenteuse, en particulier par les AINS et les DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) compte également parmi les causes responsables d'une atteinte rénale[66].

A l'ombre de ces données, la prévalence des patients ayant présentant une insuffisance rénale dans notre population était 2,2 %, ce qui est en concordance avec plusieurs séries ;

Tableau 14 : fréquence de l'atteinte rénale dans les différentes séries de la littérature

Série	Pays	année	Nombre de patients	Prévalence de l'atteinte rénale
Zhao et al. [17]	Angleterre	2019	419	2,3 %
Sánchez L. et al.[55]	Espagne	2012	1168	2,1 %
Sousa et al. [67]	Portugal	2008	110	2 %
Kim et al. [32]	Corée	2009	830	3,9 %
Khoussar [41]	Maroc	2015	136	2,9 %
Notre étude	Maroc	2020	410	2,3 %

En analyse multivariée par régression logistique binaire, l'association des facteurs : l'âge, la durée d'évolution, l'âge jeune de début, la sévérité de la SpA-ax, le score BASFI, et le recours à la SLZ augmenterait le risque de développer une comorbidité.

Les patients âgés ont 1,09 fois plus de risque d'avoir une comorbidité. Ceci semble concordant puisque les comorbidités étudiées comme l'HTA, la dyslipidémie et l'ostéoporose sont des pathologies le plus souvent rencontrés chez des patients avec un âge avancé.

Les patients avec un âge jeune de début ont 2,4 fois plus de risque d'avoir une comorbidité. Cela peut être expliqué par leur exposition précoce à des phénomènes inflammatoires systémiques chroniques[16].

Les patients avec une SpA-ax sévère ont 2,7 fois plus de risque de développer une comorbidité, ces patients sévères sont souvent des patients tabagiques ayant une uvéite, une coxite ou une résistance aux AINS ce qui pourrait expliquer leur haut risque de développer une MICI, une cardiopathie ou une IR.

L'augmentation du score BASFI est également liée à l'augmentation du risque de développer une comorbidité, ceci peut être expliqué par la sédentarité et la réduction de mobilité des patients.

Les malades ayant recours à la SLZ avaient 2,09 fois plus de risque de développer une comorbidité. Ceci peut être expliqué par l'utilisation de cette molécule en cas d'atteinte extra-articulaire en particulier intestinale, sachant que la MICI fait partie des comorbidités étudiées dans notre série.

Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature, en 2016 Nikiphorou et al. se sont intéressés aux données de l'étude transversal multinational COMOSPA, pour analyser l'association entre l'activité de la SpA-ax, son retentissement fonctionnel, la qualité de vie des patients et les comorbidités présentes chez les patients spondylarthritique. Ils ont utilisé le RDCI (Rheumatic Diseases Comorbidity Index) qui inclus l'ischémie du myocarde (IDM), l'accident vasculaire cérébrale (AVC), l'HTA, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), les cancers, les fractures, la dépression, le diabète et la maladie gastro-intestinale comme comorbidités avec un score de 0-9 (un score élevé indique une charge comorbide importante). De là, un RDCI élevé était associé à un BASFI, BASDAI, ASDAS important et une qualité de vie basse mesurée par l'EQ5D (European Quality of life 5 dimensions) qui est un index européen évaluant la qualité de vie des patients(annexe-6) tous avec un $P < 0,001$ [68].

Dans notre étude la fréquence des comorbidités chez nos patients atteints de SpA-ax était considérablement élevée. Cette importante fréquence aurait un impact sur la sévérité de la maladie, et de ce fait sur la qualité de vie des patients spondylarthritiques subissant un retentissement fonctionnel important. Dès lors, toutes les sociétés savantes insistent sur le dépistage précoce de ses pathologies et leur traitement régulier. la prise en charge de ces comorbidités qui représente une partie intégrante de la prise en charge globale et holistique de la SpA-ax devrait adopter une approche multidisciplinaire, faisant appel au rhumatologue, cardiologue, néphrologue, pneumologue, endocrinologue, gastro-entérologue ainsi qu'au kinésithérapeute.

CONCLUSION

Notre étude a souligné plusieurs points :

- Premièrement : il existe une fréquence importante des comorbidités chez nos patients atteints de SpA-ax.
- Deuxièmement : ces comorbidités sont essentiellement représentées par l'HTA, le diabète et l'atteinte digestive.
- Troisièmement : l'ensemble des comorbidités sont associées à l'âge élevé des patients, l'âge jeune de début de la SpA-ax, la sévérité de la SpA-ax, le retentissement fonctionnel important et la prise de Sulfasalazine.
- Quatrièmement : Ces comorbidités ont un impact sur la sévérité de la maladie et sur le retentissement fonctionnel des patients responsable d'une morbi-mortalité surajoutée.

Les résultats de notre travail viennent combler un manque de données concernant les comorbidités au cours de la SpA-ax chez la population marocaine et insister sur l'intérêt de dépister, de traiter et de suivre régulièrement ces comorbidités chez les patients atteints de SpA-ax.

Vivre avec une maladie chronique tel que la SpA-ax n'est pas facile. Mais alors avec d'autres pathologies associées, la démarche de soins s'avère plus complexe pour ces patients qui désormais nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire dans l'objectif final serait de freiner l'inflammation, stabiliser la maladie, restaurer les capacités fonctionnelles des patients et ainsi améliorer leur qualité de vie.

ANNEXES

Annexe 1 :

Critères de classification des spondylarthrites axiales établis par l'Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)[8]

Chez des patients de plus de 45 ans souffrant de rachialgies depuis plus de 3 mois

HLA B27
+
Au moins 2 critères parmi:

ou

Sacro-iliite à l'imagerie*
+
Au moins 1 critère parmi:

- Rachialgie inflammatoire
- Arthrite
- Dactylite
- Enthésite (talon)
- Psoriasis cutané
- Maladie de Crohn ou rectocolite ulcéro-hémorragique
- Bonne réponse aux AINS
- Antécédent familial de SpA
- HLA B27
- CRP élevée

* Inflammation active à l'IRM fortement suggestive de SpA ou sacro-iliite radiographique selon les critères de New-York modifiés

Annexe 2 :**Classification de New York (4 stades pathologiques)[2]**

Stade 0 Aspect normal des sacro-iliaques

Stade 1 Sacro-iliite douteuse
(sclérose et altération focalisée de l'interligne)

Stade 2 Sacro-iliite modérée (pseudo-élargissement,
érosions et sclérose)

Stade 3 Sacro-iliite avérée (sclérose et érosions franches,
en timbre-poste)

Stade 4 Ankylose sacro-iliaque

Annexe 3 :

La version dialectale marocaine du score BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index[69]

Please encircle the number that shows well the degree of your ability to do activities in the last two days.

الله جل جلاله دور على القدرة التي تكمن ميزان درجة القدرة ذلك على هذه الشغلات فلو من لي نأزوه

1- كيفاش توصف لي القدرة اللي تكمن فيك في هاتين الياومين؟

وَأَعْرَبْ بَرَأْفَ 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 وَالْوَالِدُ

2- How can you describe your rheumatism pain in your neck, back, and your hip?

وَأَعْرَبْ بَرَأْفَ 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 وَالْوَالِدُ

2- كيفاش توصف لي آلام التهاب المفاصل في عنقك، ظهرك، وفخذك؟

3- How can you describe the pain or swelling that you feel in places others than your neck, back and hip?

وَأَعْرَبْ بَرَأْفَ 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 وَالْوَالِدُ

3- كيفاش توصف لي آلام التهاب المفاصل ولا تورم في أماكن غير عنق، الظهر والفخذ؟

4- How can you describe the pain you feel if you touch or press the places that hurt you?

وَأَعْرَبْ بَرَأْفَ 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 وَالْوَالِدُ

4- كيفاش توصف لي آلام التهاب المفاصل التي تشعر بها عند لمس أو ضغط على الأماكن التي تؤلمك؟

5- How can you describe the degree of stiffness you feel from the time you wake up?

وَأَعْرَبْ بَرَأْفَ 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 وَالْوَالِدُ

5- كيفاش توصف لي درجة تصلب المفاصل التي تشعر بها عند الاستيقاظ؟

6- How long do you remain stiff when you wake up in the morning?

وَأَعْرَبْ بَرَأْفَ 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 وَالْوَالِدُ

6- شحال لوقت تبقى مشكوف على كفيق في الصباح؟

0 hour 1 hour 2 hours and more

0 ساعة 1 ساعة 2 ساعة وأكثر

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

Annexe 4 :

BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Functionnal Index[69]

Please encircle the number that shows well the degree of your ability to do activities in the last two days.

الله بخلقك تدبر على العبرة التي كمن من ان درجة القدرة ذلك على هذا الشغلان في يومين لي تدبر

1- To wear socks or tights without help. 1- تلبس تشارفك بلا عون

Easy 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible

2- To bend forward and pick up from a pen from the ground without help. 2- تحض لقدام وهز سبيلو من لرض بلا عون

Easy 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible

3- To reach up to a high shelf without help 3- توصل للرفع عالي بلا عون

Easy 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible

4- To get up from an armless chair without using your hands or helps. 4- تروض من كرسي ما فيوش جنب بلا ما تخدم بيدك ولا عون

Easy 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible

5- To get up from the ground without help when lying on your back. 5- تروض من لرض الاكبت ناعس على ظهرك بلا عون

Easy 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible

6- To stand up ten minutes without lying down at your ease. 6- توفق قسعين بلا ما تكس وتبقى مرتاح

Easy 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible

7- To climb 12 to 15 stairs one step on every stair without using the sides of the neither stairs nor stick. 7- تصاعق 12 حثال 15 درجته رجل فكل درجة بلا ما تعاون بالجانب دبال الدريج ولا بكناز

Easy 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible

8- To turn your head for looking up on your shoulders without turning your body. 8- تدور راسك باش تشوف فوق كتفك بلا ما تدور ناطق

Easy 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible

9- To do things that makes your body work (e.g.kinesitherapy, gardening or sport). 9- لدير الشغلان لي كتطلب منك جهد (بحال رياضة دسيطار، تصوب جردة، دير الرياضة)

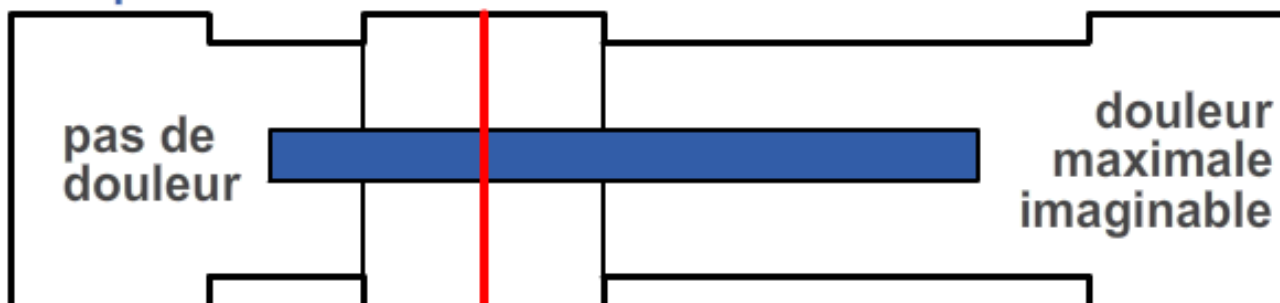
Easy 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible

10- To spend all day working at home or at your work. 10- دوز نهار كلو وتسا تخدم فتترك ولا تخدمتق

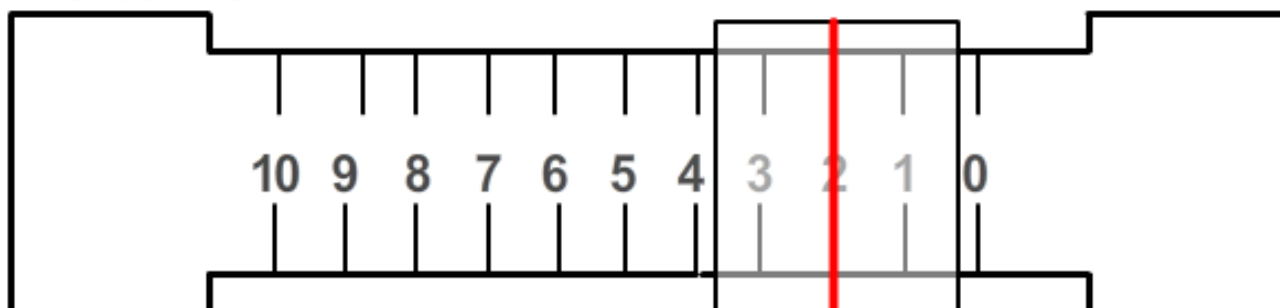
Easy 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible

Annexe 5 : EVA : ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE

Face patient



Face de mesure



Annexe 6 :**EQ-5D : European Quality of life 5 dimensions[70]**

Mobilité	<ol style="list-style-type: none"> 1. Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied. 2. J'ai des problèmes pour me déplacer à pied. 3. Je suis obligé(e) de rester alité(e).
Autonomie de la personne	<ol style="list-style-type: none"> 1. Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi. 2. J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e). 3. Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e).
Activités courantes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes (e.g. travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs). 2. J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes. 3. Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes.
Douleurs/gêne	<ol style="list-style-type: none"> 1. Je n'ai ni douleurs ni gêne. 2. J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s). 3. J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s).
Anxiété/Dépression	<ol style="list-style-type: none"> 1. Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e). 2. Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e). 3. Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e).

EQ-5D est un instrument pour mesurer la qualité de vie liée à la santé. C'est un questionnaire simple et rapide qui permet d'évaluer l'impact de l'état de santé sur la qualité de vie selon 5 dimensions :

- o Mobilité
- o Autonomie
- o Activités courantes
- o Douleurs/gêne
- o Anxiété/Dépression

RESUMES

RESUME

Introduction :

la spondylarthrite axiale (SpA-ax) est rhumatisme inflammatoire chronique, qui touche avec prédilection les structures axiales (le rachis et les articulations sacro-iliaques). A la SpA-ax peut se rajouter des comorbidités, ce qui peut compliquer la situation du malade. En effet, elles peuvent avoir un impact sur l'activité de la maladie, sa sévérité et compromettre davantage la qualité de vie des patients.

Objectifs :

L'objectif de cette étude était de déterminer la fréquence des comorbidités au cours de la SpA-ax, et son impact sur l'activité et la sévérité et le retentissement fonctionnel.

Méthodes :

c'est une étude transversale menée sur une période de 7ans s'étalant de Janvier 2012 au décembre 2019. Nous avons inclus tous les patients présentant une SpA-ax répondant aux critères ASAS au sein du service de rhumatologie du CHU Hassan II Fès. Les comorbidités étudiées étaient l'HTA, le diabète, la dyslipidémie, les atteintes cardiaques, les atteintes digestives, l'ostéoporose, les insuffisances rénales, et les pathologies néoplasiques.

Résultats:

410 patients inclus dont l'âge moyen était 41,7 +/- 13,72 ans avec une faible prédominance féminine. Ainsi, 167 présentaient une comorbidité associée à leur SpA-ax soit 40,3 %. Les plus fréquents étaient l'HTA chez 16,3 %, l'atteinte digestive chez 15,85 % et le diabète chez 15,61%

En analyse multivariée, l'association des facteurs suivants : l'âge moyen, l'âge jeune de début, la sévérité de la SpA-ax, le score BASFI, et le recours à la Salazopyrine augmenterait le risque de développer une comorbidité.

Conclusion :

Les comorbidités sont fréquentes au cours de la SpA-ax, leur dépistage optimal et leur gestion précoce restent les meilleurs moyens d'éviter aux patients spondylarthritiques un handicap et une mortalité surajoutée.

ABSTRACT

Introduction:

Axial Spondyloarthritis is a chronic inflammatory rheumatism, which affects with predilection the axial structures namely the spine and the sacroiliac joints. To SpA-ax can be added comorbidities, which can complicate the patient's situation. Indeed, they can have an impact on the activity of the disease, its severity and further compromise the quality of life of patients.

Objectives:

The objective of this study was to determine the frequency of comorbidities during SpA-ax, and its impact on the activity, severity of the disease and the functional repercussions on the other hand.

Methods:

It's a cross-sectional study conducted over a 7-year period from January 2012 to December 2019. We included all patients with SpA-ax meeting ASAS criteria in the rheumatology department of the Hassan II Fez University Hospital. The co-morbidities studied were hypertension, diabetes, dyslipidemia, cardiac and digestive disorders, osteoporosis, renal insufficiency, and neoplastic pathologies.

Results:

410 patients were included with a mean age of 41.7 +/- 13.72 years with a slight female predominance. Thus, 167 patients had a comorbidity associated with their SpA-ax, i.e. 40.3%. The most frequent were hypertension in 16.3%, digestive problems in 15.85% and diabetes in 15.61%.

In multivariate analysis, the associated factors: mean age, young age of onset, severity of SpA-ax, BASFI score, and use of Salazopyrine would increase the risk of developing comorbidity.

Conclusion:

Comorbidities are common during SpA-ax, their optimal screening and early management remain the best means to avoid disability and added mortality for SpA-ax patients.

ملخص

مقدمة:

التهاب الفقار المحوري هو روماتيزم التهابي مزمن ، وهو مرض يؤثر على الهياكل المحورية وهي العمود الفقري والمفاصل العجزية الحرقفية . إلى ذلك تضاف أمراض مصاحبة ، الأمر الذي يمكن أن يعقد حالة المريض . في الواقع ، يمكن أن يكون لها تأثير على نشاط المرض ، وشدة المرض و المساس بجودة حياة المرضى

المنهاج

: انها دراسة مستعرضة أجريت على مدى 7 سنوات .أدرجنا في الدراسة جميع المرضى الذين مستوفين لمعايير إصاب داخل قسم الروماتيزم بمستشفى الحسن الثاني بفاس الجامعي . كانت الأمراض المصاحبة التي تمت دراستها هي ارتفاع ضغط الدم والسكري وداء الشحوم وتلف القلب وتلف الجهاز الهضمي وهشاشة العظام والفشل الكلوي وأمراض الأورام

النتائج :

قمنا بإدراج 410 مريضاً متوسط أعمارهم /+ 41.7 - 13.72 عامًا مع غلبة للإناث .كان ل 167 مريض أمراض مصاحبة أي 40.3 % .الأمراض الأكثر شيوعاً هم ارتفاع ضغط الدم بنسبة 16.3 % ، إصابة الجهاز الهضمي بنسبة 15.85 % والسكري بنسبة 15.61%

في التحليل متعدد المتغيرات ، فإن الجمع بين العوامل التالية :متوسط العمر ، العمر الصغير عند بداية المرض ، شدته درجة الباسفي ، واستخدام السلازويبيرين سيزيد من خطر الإصابة بالمرض المصاحب

الخلاصة:

الأمراض المصاحبة للالتهاب الفقري المحوري شائعة، كشفها وعلاجها مبكرا هم أفضل وسيلة لتفادي مرضى التهاب المفاصل الفقري من مزيد من الإعاقة والوفيات.

REFERENCES

-
- [1] "ASAS definition spondylarthrite axiale."
- [2] M. D. Agostino and D. Loeuille, "Imagerie de la spondylarthrite," pp. 9–13, 2011.
- [3] "Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholest."
- [4] "National Kidney Foundation. American Journal of Kidney Diseases. 2002. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Clasification and Stratification (Internet) pp. S1–S266."
- [5] M. J. Nissen, "Concept général et pathogenèse des spondylarthropathies," *Rev. Med. Suisse*, vol. 12, no. 509, pp. 485–489, 2016.
- [6] X. Romand, "La calprotectine sérique est corrélée avec l'activité de la maladie dans les spondyloarthrites axiales débutantes mais ne prédit pas la progression radiographique à 2 ans : résultats de la cohorte DESIR To cite this version : HAL Id : dumas-01889107," 2018.
- [7] "sherlock Jp, Joyce-shaikh B, et al. il-23 induces spondyloarthropathy by acting on ror-gammat+ Cd3+Cd4-Cd8- entheséal resident t cells. nat Med 2012; 18:1069-76."
- [8] L. Tant, T. Reygaerts, V. Badot, and M. S. S. J. Margaux, "Place des nouveaux critères de classification des spondyloarthrites en pratique clinique The new classification criteria for axial spondyloarthritis: implications in clinical practice," pp. 223–227, 2014.
- [9] S. Larhrissi, A. El Maghraoui, and I. Hmamouchi, "Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) pour la prise en charge thérapeutique des malades atteints de spondylarthrite ankylosante (SpA) grave .," 2017.

- [10] et al. P. to consider for reporting Baillet A, Gossec L, Carmona L, de Wit M, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: A, and E. initiative. A. R. D. 2016 J. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209233>., “Baillet A, Gossec L, Carmona L, de Wit M, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. An,” *Baillet A, Gossec L, Carmona L, Wit M, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, al. Points to consider reporting, Screen. Prev. Sel. comorbidities chronic Inflamm. Rheum. Dis. Dly. Pract. a EULAR Initiat. An.*
- [11] D. Wendling *et al.*, “Actualisation 2018 des recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite,” *Rev. du Rhum. (Edition Fr.*, vol. 85, no. 3, pp. 222–230, 2018, doi: 10.1016/j.rhum.2017.11.009.
- [12] J. S. Smolen *et al.*, “Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: Recommendations of an international task force,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 73, no. 1, pp. 6–16, 2014, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419.
- [13] “Molto A, Nikiphorou E. Comorbidities in spondyloarthritis. *Front Med (Lausanne)* 2018 Mar 12;5:62.”
- [14] “Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016. *Ann Rheum Dis* .”

- [15] “Mardjuadi A, Nasution AR, Kunmartini S, et al. Clinical features of spondyloarthropathy in Chinese and native Indonesians. *Clin Rheumatol* 1999;18:442–5.”
- [16] A. Moltó *et al.*, “Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: Results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 75, no. 6, pp. 1016–1023, 2016, doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208174.
- [17] S. S. Zhao *et al.*, “Comorbidity burden in axial spondyloarthritis: A cluster analysis,” *Rheumatol. (United Kingdom)*, vol. 58, no. 10, pp. 1746–1754, 2019, doi: 10.1093/rheumatology/kez119.
- [18] Y. Garip, F. Eser, T. Guler, F. Dortbas, A. Kilicarslan, and H. Bodur, “Ankilozan spondilitli hastalarda komorbidite profilleri,” *Marmara Med. J.*, vol. 29, no. 1, pp. 23–28, 2016, doi: 10.5472/MMJoa.2901.04.
- [19] M. H. Derakhshan *et al.*, “Increased risk of hypertension associated with spondyloarthritis disease duration: Results from the ASAS-COMOSPA Study,” *J. Rheumatol.*, vol. 46, no. 7, pp. 701–709, 2019, doi: 10.3899/jrheum.180538.
- [20] “Eriksson JK, Jacobsson L, Bengtsson K, Askling J. Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2017;76:364–70.”
- [21] “Brophy S, Cooksey R, Atkinson M, Zhou S–M, Husain MJ, Macey S, et al. No increased rate of acute myocardial infarction or stroke among patients with ankylosing spondylitis—a retrospective cohort study using routine data. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:140–.”

- [22] “Ahmed N, Prior JA, Chen Y, Hayward R, Mallen CD, Hider SL. Prevalence of cardiovascular-related comorbidity in ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and psoriasis in primary care: a matched retrospective cohort study. *Clin Rheumatol* 2016; 35:3069–73.”
- [23] A. Agita and M. Thaha, “Agita A., Alsagaff M.T. Inflammation, Immunity, and Hypertension. *Acta. Med. Indones.* 2017; 49:158–165.” 2017, vol. 49, no. 2, pp. 158–165.
- [24] “Aljadhey H, Tu W, Hansen RA, Blalock SJ, Brater DC, Murray MD. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:93.”
- [25] “Fournier JP, Sommet A, Bourrel R, Oustric S, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68:1533–40.”
- [26] J. H. Kang, Y. H. Chen, and H. C. Lin, “Comorbidity profiles among patients with ankylosing spondylitis: A nationwide population-based study,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, no. 6, pp. 1165–1168, 2010, doi: 10.1136/ard.2009.116178.
- [27] “<https://www.carenity.com/infos-maladie/spondylarthrite-ankylosante/spondylarthrite-ankylosante-et-troubles-digestifs-728>.”
- [28] A. Moltó and M. Dougados, “Comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis,” *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, vol. 32, no. 3, pp. 390–400, 2018, doi: 10.1016/j.berh.2018.09.002.
- [29] C. Stolwijk, A. Van Tubergen, J. D. Castillo-Ortiz, and A. Boonen, “Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 74, no. 1, pp. 65–73, 2015, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203582.

- [30] I. Essers *et al.*, “Characteristics associated with the presence and development of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: 12-year results from OASIS,” *Rheumatol. (United Kingdom)*, vol. 54, no. 4, pp. 633–640, 2014, doi: 10.1093/rheumatology/keu388.
- [31] J. J. de Winter, L. J. van Mens, D. van der Heijde, R. Landewé, and D. L. Baeten, “Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: A meta-analysis,” *Arthritis Res. Ther.*, vol. 18, no. 1, pp. 1–11, 2016, doi: 10.1186/s13075-016-1093-z.
- [32] T. J. Kim and T. H. Kim, “Aspect clinique de la spondylarthrite ankylosante en Corée,” *Rev. du Rhum. (Edition Fr.)*, vol. 77, no. 3, pp. 273–278, 2010, doi: 10.1016/j.rhum.2010.03.002.
- [33] R. H. Duerr *et al.*, “A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene,” *Science (80-.)*, vol. 314, no. 5804, pp. 1461–1463, 2006, doi: 10.1126/science.1135245.
- [34] “ReveilleJD,HirschR,DillonCF,CarrollMD,WeismanMH.TheprevalenceofHLA-B27intheUS:datafromtheUSnational health and Nutrition examination survey, 2009. *Arthritis Rheum* 2012 May;64(5):1407e11. <https://doi.org/10.1002/art.33503>.”
- [35] “Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19: 49–54.”
- [36] “Baka Z, Buzas E, Nagy G. Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together. *Arthritis Res Ther* 2009;11:238.”
- [37] D. Poddubnyy *et al.*, “Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis,” *Arthritis Rheum.*, vol. 64, no. 5, pp. 1388–1398, 2012, doi: 10.1002/art.33465.

- [38] “Averns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1996;25:138–42.”
- [39] “Kaan U, Ferda O. Evaluation of clinical activity and functional impairment in smokers with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2005;25:357–60.”
- [40] “Jones, Ratz, Dean, Macfarlane, Atzeni: SMOKING CESSATION IN SPONDYLOARTHRITIS.”
- [41] “http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/79-15.pdf.”
- [42] F. B. et M. Laville, “Le syndrome métabolique : définition, épidémiologie, complications,” *Index Censorsh.*, vol. 35, no. 1, pp. 94–99, 2006, doi: 10.1080/03064220500416939.
- [43] A. M. Tobin *et al.*, “Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis,” *J. Rheumatol.*, vol. 37, no. 7, pp. 1386–1394, 2010, doi: 10.3899/jrheum.090822.
- [44] “Han, et al: Cardiovascular disease and risk factors.”
- [45] “Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med* (2015) 163:409–16. doi:10.7326/M14-2470.”
- [46] “Mureddu GF, Brandimarte F, De Luca L. High-density lipoprotein levels and risk of cardiovascular events: a review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* (2012) 13:575–86. doi:10.2459/JCM.0b013e32834bb3c8.”
- [47] “Gentile M, Peluso R, Di Minno MND, Costa L, Caso F, de Simone B, et al. Association between small dense LDL and sub-clinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* (2016) 35:2023–9. doi:10.1007/s10067-016-3344-4.”

- [48] “Wibetoe G, Ik Dahl E, Rollefstad S, Olsen IC, Bergsmark K, Kvien TK, et al. Cardiovascular disease risk profiles in inflammatory joint disease entities. *Arthritis Research* (2017) 19:153. doi:10.1186/s13075-017-1358-1.”
- [49] “Gkolopoulou C, Stratikos E, Ioannidis D, Kardassis D, Voulgari PV, Drosos AA, et al. Impaired antiatherogenic functions of high-density lipoprotein in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* (2015) 42:1652-60. doi:10.3899/jrheum.141532.”
- [50] <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00062/full#B37>.
- [51] “van Leuven SI, Franssen R, Kastelein JJ, et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:3-7.”
- [52] “Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008;121(Suppl 1):S21-31.”
- [53] “Brebant M. ed. La spondylarthrite. ed. P. Science .Paris, John Libbey Euro text 2004.”
- [54]. “El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *European Journal of Internal Medicine* 2011;7.”
- [55] “Casals-Sánchez L. et al. Characteristics of Patients With Spondyloarthritis Followed in Rheumatology Units in Spain. *emAR II Study* . *Reumatol Clin* 2012;8(3):107-13.”
- [56] “<http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2016/these47-16>.”
- [57] “Geusens P, Vosse D, van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19: 335-339.”
- [58] A. El Maghraoui, “Osteoporosis and ankylosing spondylitis,” *Rev. du Rhum.* (Edition Fr., vol. 71, no. 7, pp. 573-578, 2004, doi: 10.1016/j.rhum.2003.06.002.

- [59] “El Maghraoui A. Roux C. DXA scanning in clinical practice. *QJM*. 2008; 101: 605–617.”
- [60] “Briot K, Durnez A, Paternotte S, Miceli–Richard C, Dougados M, Roux C. Bone oedema on MRI is highly associated with low bone mineral density in patients with early inflammatory back pain: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* (2013) 72:1914–9. doi:1.”
- [61] “THU0416 W. Bautista–Molano PREVALENCE OF COMORBIDITIES AND RISK FACTORS IN SPONDYLOARTHRITIS IN LATIN AMERICA: A COMPARATIVE STUDY WITH GENERAL POPULATION: DATA FROM THE MULTINATIONAL ASAS–COMOSPA STUDY DOI: 10.1136/annrheumdis–2016–eular.1814.”
- [62] “Cutolo M, Paolino S, Pizzorni C (2014) Possible contribution of chronic inflammation in the induction of cancer in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 32:839–847.”
- [63] K. Hellgren *et al.*, “Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: A collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 76, no. 1, pp. 105–111, 2017, doi: 10.1136/annrheumdis–2016–209270.
- [64] P. A. El Maghraoui, “Les manifestations extra–articulaires de la spondylarthrite ankylosante.”
- [65] “Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1993; 52: 174–176.”
- [66] E. S. Strobel and E. Fritschka, “Renal diseases in ankylosing spondylitis: Review of the literature illustrated by case reports,” *Clin. Rheumatol.*, vol. 17, no. 6, pp. 524–530, 1998, doi: 10.1007/BF01451293.

- [67] “Sousa E. et al. RESPONDIA. Iberoamerican Spondyloarthropathies Registry: Portuguese Group. *Reumatol Clin* 2008;4 (S4):68–72.”
- [68] B. E. Nikiphorou¹, S. Ramiro², R. Landewé³, A. Molto⁴, M. Dougados⁴, F. Van den Bosch⁵, D. van der Heijde². ¹Whittington Hospital, London, United Kingdom; ²LUMC, Leiden; ³ARC, Amsterdam, Netherlands; ⁴Paris Descartes University, Paris, France; ⁵Ghent Univer, “THE ASSOCIATION BETWEEN COMORBIDITIES AND DISEASE ACTIVITY, FUNCTIONAL ABILITY AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS: RESULTS FROM THE MULTI-NATIONAL ASAS-COMOSPA STUDY,” 2016, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.3756.
- [69] S. Rostom *et al.*, “Psychometric evaluation of the Moroccan version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and Bath ankylosing spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) for use in patients with ankylosing spondylitis,” *Clin. Rheumatol.*, vol. 29, no. 7, pp. 781–788, 2010, doi: 10.1007/s10067-010-1431-5.
- [70] J. V. der H. Charafeddine Rana, “Enquête de santé 2013,” *Inst. Sci. Santé Publique*, pp. 1019–1049, 2013.