

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2014

Thèse N° 082/14

**L'INFLIXIMAB DANS LE TRAITEMENT DES SPONDYLOARTHROSES AXIALES :
EFFICACITE ET TOLERANCE
(A propos de 47 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/06/2014

PAR

Mr. BERGUI MOHAMED AMINE

Né le 04 Octobre 1984 à Khouribga

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Infliximab - Spondyloarthrite - Efficacité - Tolérance.

JURY

M. EL MRINI ABDELMAJID.....	PRESIDENT
Professeur de Traumatologie-orthopédie	
M. HARZY TAOUFIK.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Rhumatologie	
Mme. EL YOUSFI MOUNIA.....	} JUGES
Professeur agrégé de Gastro-entérologie	
Mme. EL RHAZI KARIMA.....	
Professeur agrégé de Médecine communautaire	
Mme. ABOURAZZAK FATIMA EZZAHRA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Rhumatologie	

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique.
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
AMM	: Autorisation de mise sur le marché.
AR	: Arthrite réactionnelle.
ARNm	: Acide ribonucléique message.
ASAS	: Assessment of SpondyloArthritis international Society.
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.
BASFI	: Bath Ankylosing Spondylitis Functionnal Index.
BASMI	: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.
BCG	: Bacille de Calmette et Guérin.
BPCO	: Broncho-pneumopathie chronique obstructive.
CRP	: C-Réactive Protéine.
DM	: Dérouillage matinal.
DMARDs	: Disease-modifying antirheumatic drugs.
ESSG	: European Spondylarthropathy Study Group.
EVA	: Echelle visuelle analogique.
HLA	: human leukocyte antigen.
IgG	: Immunoglobulines de type G.
IL	: Interleukin.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
NYHA	: Classification de la New York Heart Association.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
PR	: Polyarthrite rhumatoïde.

RCH : Rectocolite hémorragique.
RN : Réveil nocturne.
RP : Rhumatisme psoriasique.
SI : Sacro-iliaque.
SP : Spondyloarthrite.
SPA : Spondyloarthrite axiale.
TDM : Tomodensitométrie.
TNF : Tumor necrosis factor.
UI : Unité internationale.
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.
VS : Vitesse de sédimentation.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	8
REVUE DE LITTERATURE.....	11
I. Concept de spondyloarthrite :.....	12
II. Épidémiologie :	15
1. Age de début.	15
2. Sex-ratio.	15
3. Prévalence.	16
III. Physiopathologie :.....	16
1. Les faits :.....	17
2. Les lésions :.....	18
IV. Diagnostic positif :	19
1. Présentation clinique des différentes formes de spondyloarthrites ..	20
a. Spondyloarthrite axiale :.....	20
b. Rhumatisme psoriasique :	21
c. Arthrites réactionnelles :	22
d. Formes associées aux maladies inflammatoires chroniques intestinales	23
e. Spondyloarthrites indifférenciées :.....	23
2. Données biologiques :	24
3. Données radiologiques :	24
4. Critères de diagnostic :	26
V. Evaluation des spondyloarthrite :.....	28
1. L'activité de la maladie :.....	28
2. Le retentissement fonctionnel :.....	31
3. La sévérité de la maladie :.....	34
VI. Traitement des spondyloarthrites :	34
1. Traitement symptomatique :	34

2.	Traitement de fond :	35
a.	Le méthotrexate :	36
b.	La sulfasalazine :	36
c.	Le léflunomide :	37
d.	Les anti-TNF alpha :	37
VII.	l'infliximab (Rémicade®) dans la spondyloarthrite :	39
1.	Définition :	39
2.	Historique et rationnel d'utilisation.....	39
3.	Autorisation de mise sur le marché AMM en rhumatologie :	40
4.	Mécanisme d'action de l'infliximab :	41
5.	Démarche pré-thérapeutique :	44
6.	Efficacité de l'infliximab :	46
7.	Tolérance de l'infliximab :	47
	MATERIELS ET METHODES.....	49
I.	But de l'étude :	50
II.	Population :	50
III.	Méthodes :	50
1.	Données recueillies à l'inclusion :	50
2.	Recueil des données:	50
a.	Les données démographiques des patients :	50
b.	Les caractéristiques de la spondyloarthrite avant le début de l'infliximab :	51
c.	Les conditions d'utilisation de l'infliximab :	51
d.	Evaluation de l'efficacité de l'infliximab :	51
e.	Evaluation de la tolérance :	51
3.	Analyse statistique :	52

RESULTATS.....	53
I. Etude descriptive de la population étudiée :.....	54
1. Données démographique:.....	54
2. Caractéristique de la spondyloarthrite avant le début de l’infliximab.....	
a. La durée d’évolution de la spondyloarthrite :	56
b. Répartition selon le diagnostic :.....	56
c. Répartition selon les critères diagnostic	57
d. Caractéristiques cliniques de la spondyloarthrite	58
e. Données radiologiques	60
f. HLA-B27	61
g. L’activité de maladie.....	62
h. Le retentissement fonctionnel : le BASFI.....	62
i. La sévérité de la maladie	62
j. Les traitements déjà reçus	63
3. Condition d’utilisation de l’infliximab :.....	65
4. Evaluation de l’efficacité de l’infliximab à 6 et 12 mois	65
a. L’EVA douleur globale	66
b. Le BASDAI	67
c. VS et CRP	68
d. Le BASFI	68
e. Evaluation de la réponse thérapeutique selon le delta BASDAI à 6mois et à 12mois	69
5. Tolérance de l’infliximab	70
II. Etude analytique :.....	71
1. Analyse de la réponse à l’infliximab :	71
2. L’analyse unie variée	72

3. L'analyse multivariée :	75
DISCUSSION.....	76
I. Efficacité de l'infliximab :.....	77
1. Après 6 mois de traitement :.....	77
2. Après un an (12 mois) de traitement :	79
II. Les facteurs prédictifs de réponse à l'infliximab :	81
III. La tolérance de l'infliximab :	84
CONCLUSION.....	87
RESUME	88
BIBLIOGRAPHIE	94

INTRODUCTION

Les spondyloarthrites regroupent plusieurs entités cliniques: la spondyloarthrite axiale, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les arthrites associées aux entérocolopathies inflammatoires et les spondyloarthrites indifférenciées.

La spondyloarthrite axiale est la plus fréquente de ces maladies. Elle est caractérisée par une atteinte axiale prédominante, touchant les articulations sacro-iliaques, le rachis, et parfois les enthèses et les articulations périphériques, en particulier les grosses articulations des membres inférieurs. Elle entraîne des douleurs en particulier nocturnes et une raideur parfois invalidantes. Elle peut aboutir plus rarement à une ankylose rachidienne.

Au Maroc, ce rhumatisme est caractérisé par un début juvénile et une atteinte sévère avec une coxite dans un cas sur deux.

Au cours des dernières années, d'importants progrès ont été réalisés dans la prise en charge thérapeutique des spondyloarthrites qui offrent l'espoir de contrôler l'inflammation, de réduire l'incapacité fonctionnelle, et d'améliorer la qualité de vie. Ces progrès concernent essentiellement le recours à la biothérapie (anti-TNF alpha). Ces agents anti-TNF permettent en plus du contrôle de l'activité de la maladie, d'obtenir la régression des lésions inflammatoires infra radiologiques y compris au stade de la spondyloarthrite indifférenciée. Par ailleurs, au stade de maladie constituée, les anti-TNF sont certes capables de réduire l'inflammation, cependant l'action sur la progression structurale reste très discutée puisqu'il semble exister un découplage entre inflammation, perte osseuse et phénomène d'ossification.

Au Maroc, on dispose de trois anti-TNF alpha : l'infliximab (Remicade®), l'etanercept (Enbrel®), l'adalimumab (Humira®).

Notre étude observationnelle a pour objectif d'évaluer dans la «vraie vie» l'efficacité et la tolérance de l'infliximab dans une population de patients marocains

atteints de spondyloarthrites, ainsi que l'identification des facteurs prédictifs de bonne réponse à l'infliximab à 6 mois et à un an. L'identification d'un profil de patients répondeurs pourrait permettre, en orientant le choix du prescripteur vers l'infliximab pour ces patients, d'augmenter leurs chances de rémission; et d'autres part de diminuer le risque d'échec de l'infliximab chez les autres patients.

REVUE DE
LITTERATURE

I. Concept de spondyloarthrite :

Les spondyloarthrites regroupent la spondyloarthrite axiale ou pelvispondylite rhumatismale, le syndrome de Reiter et les arthrites réactionnelles, le rhumatisme psoriasique et les manifestations articulaires des entérocolopathies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn et rectocolite ulcérohémorragique). Certaines formes moins caractérisées sont appelées spondyloarthrites indifférenciées (Fig. 1). Ces affections constituent un groupe homogène de rhumatismes inflammatoires caractérisés par des enthésopathies axiales (pelvirachidiennes) et périphériques parfois associées à des arthrites périphériques et des signes extra-articulaires. Ces SP ont également un terrain génétique commun comme l'atteste l'existence de cas familiaux et la forte liaison avec l'antigène d'histocompatibilité de classe I, HLA-B27.

L'intérêt du concept de SP est double :

- Il facilite le diagnostic des rhumatismes inflammatoires grâce à l'utilisation de critères diagnostiques internationaux validés. (Tableau 1, 2)
- il regroupe des affections dont la pathogénie est souvent caractérisée par l'interaction entre un terrain immunogénétique prédisposant et différents micro-organismes arthritogènes.

Les SP ont des caractéristiques épidémiologiques et physiopathologiques originales communes résumées dans le [Tableau 3](#). [1]

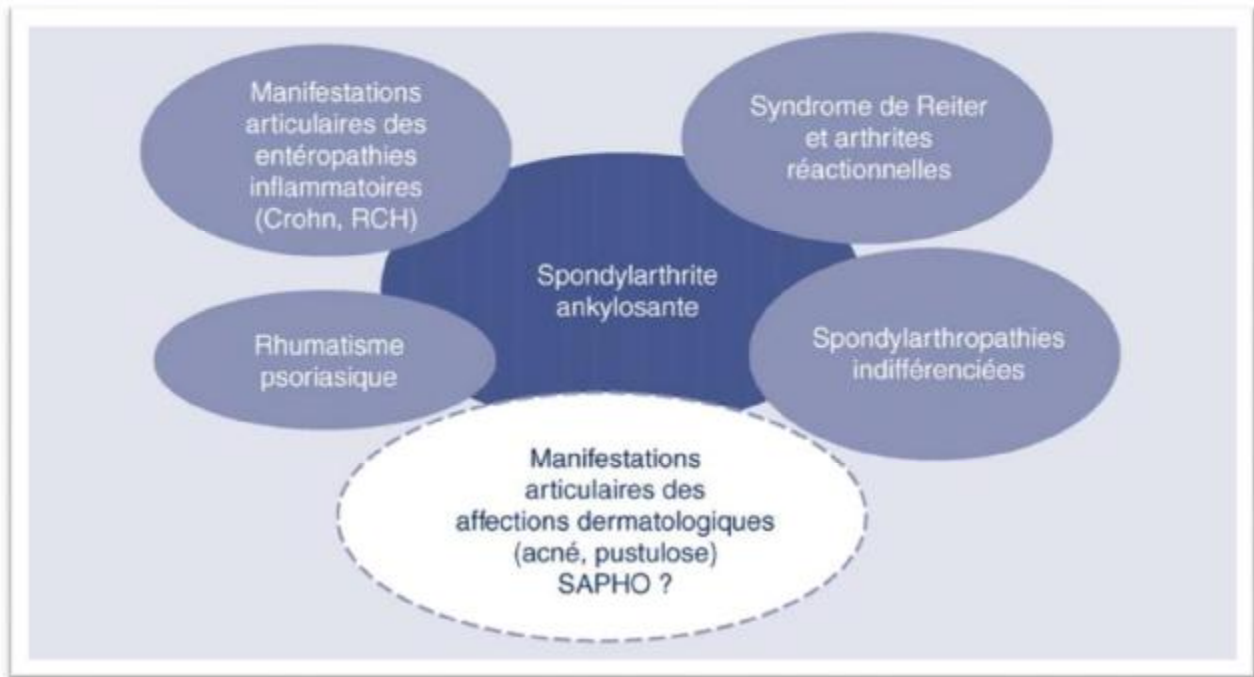


Figure 1 les Spondyloarthrites.

Tableau 1 : critères proposés par l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) (1991).

	Description des critères
Tableau 1 Critères diagnostiques des spondylarthropathies : critères proposés par l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) (1991).	
Critères majeurs	
1. Douleurs rachidiennes inflammatoires	1. Douleurs rachidiennes inflammatoires Antécédent ou douleur actuelle du rachis lombaire, dorsal ou cervical avec au moins 4 des 5 critères suivants : - âge de début inférieur à 45 ans - début insidieux - douleur augmentée par l'effort - raideur matinale - depuis au moins 3 mois
2. Synovites asymétriques ou prédominantes aux membres inférieurs	2. Synovite Arthrites asymétriques dans les antécédents ou en cours ou arthrites prédominantes aux membres inférieurs
Critères mineurs	
1. Antécédents familiaux de spondylarthropathie	1. Antécédents familiaux au premier ou au deuxième degré de : Spondylarthrite ankylosante ou psoriasis ou uvéite ou arthrite réactionnelle ou maladie inflammatoire intestinale
2. Psoriasis	2. Psoriasis Dans les antécédents ou en cours objectivé par un médecin
3. Maladie inflammatoire intestinale	3. Maladie inflammatoire digestive Dans les antécédents ou en cours, maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique diagnostiquées par un médecin et confirmées par la radiographie ou l'endoscopie
4. Urétrite	4. Douleurs fessières à bascule Dans les antécédents ou en cours
5. Diarrhée aiguë	5. Enthésopathies Douleurs ou sensibilité à l'insertion des tendons d'Achille ou de l'aponévrose plantaire
6. Douleurs fessières à bascule	6. Diarrhée Précédant de moins de 1 mois les arthrites
7. Enthésopathie	7. Urétrite Non gonococcique, ou cervicite précédant de moins de 1 mois les arthrites
8. Sacro-illite radiologique	8. Sacro-illite ≥ stade 2 ou bilatérale ≥ stade 3 si unilatérale (stade 0 : normal, stade 1 : possible, stade 2 : minime, stade 3 : modérée, stade 4 : ankylose)

Tableau2 : Critères diagnostiques des spondyloarthrites d'AMOR (1990).

Tableau 2 Critères diagnostiques des spondylarthropathies d'Amor (1990).	
A. Signes cliniques ou histoire clinique	Points
1. Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1
2. Oligoarthritis asymétrique	2
3. Douleurs fessières sans précision ou douleurs fessières à bascule	1 ou 2
4. Doigt ou orteil en « saucisse »	2
5. Talalgie ou autre enthésopathie	2
6. Iritis	2
7. Urétrite non gonococcique ou cervicite moins de 1 mois avant le début de l'arthrite	1
8. Diarrhée moins de 1 mois avant l'arthrite	1
9. Présence ou antécédent de psoriasis et/ou d'une balanite et/ou d'une entérocolopathie chronique	2
B. Signes radiologiques	
10. Sacro-iliite (stade < 2 bilatérale ou stade > 3 si unilatérale)	3
C. Terrain génétique	
11. Présence de l'antigène B27 et/ou antécédents familiaux de pelvispondylite et/ou de syndrome de Reiter et/ou de psoriasis et/ou d'uvéite et/ou d'entérocolopathie chronique	2
D. Sensibilité au traitement	
12. Amélioration en 48 heures des douleurs par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou rechute rapide (48 h) des douleurs à leur arrêt	2

Le malade sera déclaré ayant une spondylarthropathie si :

- => la somme des points des 12 critères est égale ou supérieure à 6
- => et s'il répond aux items 7 ou 8

Tableau 3 : Dix caractéristiques épidémiologiques et physiopathologiques essentielles des spondyloarthrites.

Tableau 3 Dix caractéristiques épidémiologiques et physiopathologiques essentielles des spondylarthropathies.
L'âge de début est de 20 à 30 ans mais il existe des formes juvéniles et des formes à révélation tardive (> 50 ans)
L'homme est plus souvent touché que la femme mais les formes féminines sont fréquentes même dans la spondylarthrite ankylosante (2 à 3 hommes/1 femme)
La prévalence globale des spondylarthropathies est de 0,2 à 0,5 % dans la population générale. Cette prévalence est directement liée au terrain génétique (HLA B27)
L'évolution des spondylarthropathies est marquée par de fréquentes rémissions spontanées et l'évolution possible vers une forme chronique
Différentes formes de spondylarthropathie peuvent s'associer simultanément ou successivement chez un même individu
La pathogénie des spondylarthropathies se caractérise par l'interaction entre un terrain immunogénétique prédisposant, particulièrement lié à HLA B27, et des micro-organismes arthritogènes (cf. Tableau 5)
Des modèles animaux des spondylarthropathies (rats transgéniques pour le gène HLA B27 humain) confirment les données cliniques et pathogéniques humaines
La lésion élémentaire est une atteinte des enthèses axiales (syndrome pelvirachidien) et/ou périphériques (talalgies et autres enthésopathies)
Les lésions inflammatoires des spondylarthropathies sont faites de polynucléaires neutrophiles, contrairement aux autres rhumatismes inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde
La sensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens est un bon critère diagnostique
HLA : <i>human leukocyte antigen</i> .

II. Épidémiologie :

1. Age de début.

Les SP débutent souvent à la fin de la croissance entre 16 et 30 ans. Récemment, le démembrement des arthrites chroniques juvéniles a montré qu'il existe aussi chez l'enfant d'authentiques SP. Ces formes à début juvénile sont plus fréquentes dans certaines régions : 10 à 15 % des SP débutent avant l'âge de 15 ans en Europe alors que ce pourcentage est de 30 % dans les pays du Maghreb. Plus rarement, certaines formes débutent tardivement (après 50 ans). [1]

2. Sex-ratio.

Le sex-ratio dépend du type de SP. Depuis quelques années, les formes féminines, qui étaient jusqu'ici vraisemblablement confondues avec d'autres rhumatismes inflammatoires, sont de plus en plus fréquentes. Dans la SPA, le sex-ratio qui était de 10 hommes et 1 femme il y a une dizaine d'années, est actuellement évalué à 2-3/1. Ces formes féminines ressemblent beaucoup aux formes masculines, même si les arthrites périphériques semblent un peu plus fréquentes. (Tableau 4)[1]

Tableau 4 : Prévalence, association HLA-B27 et sex-ratio des différentes spondylarthropathies.

Spondylarthropathies	Prévalence (population caucasóide) (%)	Association avec HLA B27 (%)	Risque relatif	Sex-ratio
Spondylarthrite ankylosante	0,2 à 0,5	90 à 95	90	2-3 H/1 F
Arthrite réactionnelle	0,1	60 à 80	35	2-6 H/1 F pour forme génito-urinaire 1 H/1 F pour forme digestive
Rhumatisme psoriasique	0,1	40 à 70	10	1 H/1F
Arthrite associée à une maladie inflammatoire intestinale	0,01	30 à 60	10	1 H/1F

3. Prévalence.

Cette prévalence dépend de nombreux facteurs : la population étudiée, les critères diagnostiques utilisés, la méthode de l'enquête.

Globalement, la prévalence de l'ensemble des SP a été estimée par plusieurs études donnant des résultats assez proches, de l'ordre de 0,2 à 0,5 % dans la population générale. [1]

La prévalence de la SP serait en étroite corrélation avec la fréquence du HLA-B27 dans les différentes populations, ce qui se traduit, au niveau mondial, par l'existence d'un gradient décroissant Nord/Sud. En France, la prévalence du HLA-B27 est de 7 à 8 % dans la population générale. [24]

Il faut signaler des tendances nouvelles :

- La prévalence des SPA est en hausse, surtout en raison d'une meilleure connaissance des formes juvéniles et féminines et des formes frustes.
- Il est possible que, d'une part les sujets vivants ou originaires du Maghreb, et d'autre part les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), soient plus à risque de développer une SP. Une plus grande contamination bactérienne du tube digestif est évoquée, sans éléments définitifs à l'heure actuelle. [1]

III. Physiopathologie :

Faisant intervenir à la fois des mécanismes qui gouvernent les régulations de la réponse immunitaire et des facteurs bactériologiques propres à certains micro organismes, cette physiopathologie reste encore mal connue, malgré la progression rapide des connaissances.

1. Les faits :

a. Gène :

La liaison avec l'antigène HLA-B27 est connue depuis plus de trente ans. Sur le plan épidémiologique, la prévalence et l'incidence de la SPA dans le monde suit la prévalence de HLA-B27 dans ces populations. Ainsi la prévalence du B27 dans une population de patients atteints de SPA est de l'ordre d'au moins de 90%, alors qu'elle n'est que de 7% à 8% dans la population caucasienne générale. Sur le plan biologique, la structure de HLA-B27 est connue, correspondant à une famille d'au moins 31 allèles (HLA-B27*01 à HLA-B27*28). Le sous-type le plus répandu est HLA-B27*05, correspondant au sous-type ancestral dont dérivent les autres variantes.

Cependant en génétique clinique, les études de jumeaux indiquent que des gènes en dehors du complexe majeur d'histocompatibilité peuvent contribuer à la susceptibilité à la maladie, correspondant à la moitié de la prédisposition génétique. Les études familiales suggèrent que les sous-types des spondyloarthrites correspondent à des variantes phénotypiques de la même maladie, avec deux sous-types principaux : une forme à prédominance axiale et une forme à atteinte périphérique et manifestations extra-articulaires. [3]

b. Micro-organismes :

Le rôle des micro-organismes a été souligné dans la physiopathologie des spondyloarthrites. Ainsi, les arthrites réactionnelles sont déclenchées par une infection bactérienne muqueuse, essentiellement urogénitale ou digestive. Or, un certain nombre de ces arthrites réactionnelles évoluent vers une SPA vraie ou vers une autre forme chronique de spondyloarthrite. Il est donc possible qu'une stimulation bactérienne, survenant à distance de l'appareil locomoteur, intervienne à bas bruit dans la physiopathologie de toute spondyloarthrites. [3]

c. Rôle de l'intestin :

Le rôle possible de la muqueuse intestinale dans cette physio pathogénie a été souligné. Ainsi, plusieurs équipes ont mis en évidence une inflammation de la muqueuse intestinale des patients atteints de spondyloarthrites et ce en dehors de tout symptôme digestif. Il semble donc exister à bas bruit une entérocolite histologique chez une majorité de patients atteints de spondyloarthrites. [3]

2. Les lésions :

La cible anatomique principale du processus inflammatoire des spondyloarthrites est constituée par l'enthèse. L'enthèse constitue la jonction entre, d'une part, les ligaments, les tendons, les capsules et, d'autre part, l'os.

Le primum movens de ce processus inflammatoire semble se situer dans la plaque osseuse sous-chondrale. L'infiltrat inflammatoire à cet endroit provoque tout d'abord une érosion de cette plaque osseuse. Cette érosion, précoce donc dans le processus physio pathogénique, constitue également les premiers signes radiologiques discrets du foyer inflammatoire. Le processus inflammatoire gagne les espaces osteomedullaires sous-jacents, où l'on observe un infiltrat lymphocytaire et macrophagique (ostéite). Cette ostéite est visualisée par la scintigraphie et se traduit en IRM par un œdème osseux, diffusant souvent très à distance de l'enthèse.

Le processus de cicatrisation de cette érosion inflammatoire conduit à une fibrose, dont la grande caractéristique est son génie évolutif ossifiant. C'est à cette phase que se développent les enthésophytes, si caractéristiques de cette maladie (syndesmophytose vertébrale, « épine » calcanéenne, etc.), l'ensemble constituant la triade érosion-ostéite-ossification.

Les mécanismes qui attirent particulièrement les cellules inflammatoires dans l'enthèse ne sont actuellement pas connus. Il en est même du pouvoir ossifiant de la phase de réparation.

L'enthèse n'est bien évidemment pas la seule cible anatomique du processus inflammatoire des spondyloarthrites. En effet, on observe également chez environ un tiers à la moitié des patients de véritables synovites, certains discutent néanmoins le caractère primaire de ces synovites en envisageant une extension du processus inflammatoire depuis l'enthèse de la capsule articulaire, à la membrane synoviale elle-même. Enfin, il existe également bien entendu des atteintes inflammatoires de la chambre antérieure de l'œil, des valves cardiaques, de la paroi aortique initiale et d'autres tissus. Là encore, seules des hypothèses sont émises pour expliquer l'atteinte de ces tissus extra rhumatologiques, en particulier celle d'une communauté antigénique entre ces tissus et l'enthèse. [3]

IV. Diagnostic positif :

Le diagnostic de spondyloarthrites va reposer sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques et radiographiques, et se fait avec l'aide de certains critères, utilisés abusivement comme critères diagnostiques alors qu'il s'agit de critères de classification. Les critères d'AMOR sont souvent utilisés en pratique quotidienne et doivent être connus. Les critères de l'European Spondylarthropathy Study Group ou ESSG sont également utiles. [4]

Plus récemment, le groupe Assessment in spondyloarthritis (ASAS) a mené une réflexion sur le diagnostic précoce de spondyloarthrite, on parle ici des critères du groupe d'experts ASAS [5]

1. Présentation clinique des différentes formes de spondyloarthrites :

a. Spondyloarthrite axiale :

La SPA est la forme la plus typique des spondyloarthrites et en constitue le chef de file. Elle est caractérisée par une atteinte du squelette axial (rachis et sacro-iliaques) pouvant évoluer vers l'ankylose par ossification des ankyloses. L'atteinte sacro-iliaque radiologique, avec sacro-iliite bilatérale stade 2 ou stade 3 unilatérale, indispensable pour retenir le diagnostic de SPA selon les critères de New-York modifiés utilisés aujourd'hui ([Tableau5](#)). Les caractéristiques radiologiques permettant de classer l'atteinte des sacro-iliaques en différents grades sont rappelées dans le [Tableau5](#). L'atteinte périphérique au cours des SPA serait présente dans 50% des cas. L'évolution spontanée de la maladie se fait par poussées, plus ou moins interrompues par des périodes de rémission. [4]

Tableau5

Critères de New-York modifiés.	Différents stades de sacro-iliite en radiographie.	
Critères cliniques	Stade 1	Déminéralisation des berges articulaires, responsable d'un pseudoélargissement de l'interligne
Douleur et raideur lombaire de plus de 3 mois, s'améliorant à l'effort, mais ne cédant pas au repos	Stade 2	Érosion des berges, responsable d'un aspect en timbre poste
Limitation de mobilité du rachis lombaire, à la fois dans le plan frontal et sagittal	Stade 3	Condensation des berges articulaires
Limitation de l'amplication thoracique par rapport aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe	Stade 4	Fusion des berges articulaires aboutissant à la disparition de l'interligne
Critères radiologiques		
Sacro-iliite bilatérale de grade ≥ 2 ou sacro-iliite unilatérale de grade ≥ 3		
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 (penser, dans ce cas, à envisager les autres causes de sacro-iliite)		

Les paramètres cliniques sont très intéressants car non coûteux et facilement utilisables par tous les cliniciens :

Ø Lombalgie :

La lombalgie inflammatoire chronique est considérée comme le symptôme le plus fréquent et le plus révélateur en particulier quand elle est présente depuis plus de trois mois et chez le sujet jeune de

moins de 50 ans. L'existence de ce paramètre augmente la prévalence de la SPA de 5 % de l'ensemble des étiologies des lombalgies inflammatoires à 14 %. Certains paramètres sémiologiques de cette inflammation doivent être identifiés. Quatre paramètres ont été individualisés : le premier est la raideur matinale supérieure à 30 minutes qui est pertinente pour la distinction entre lombalgie commune et lombalgie inflammatoire au cours des spondyloarthrites. Les autres paramètres cliniques sont représentés par l'amélioration avec l'exercice mais pas avec le repos, le réveil douloureux dans la seconde partie de la nuit et l'association à une fessalgie à bascule. [6]

Ø Autres éléments cliniques :

Les critères comme la réponse aux AINS ou l'existence de fessalgies facilitent le diagnostic de spondyloarthrite axiale car ils sont plus fréquents dans ce groupe de patients que chez des témoins. Ainsi, une bonne à excellente réponse aux anti-inflammatoires (AINS) non stéroïdiens à dose optimale en 48 heures peut être utilisée comme paramètre clinique de référence avec une sensibilité de 75%. Ce critère doit être testé avec trois AINS de classes différentes. L'antécédent familial de SPA, l'enthèse, la dactylite, l'uvéite et l'oligo-arthrite périphérique asymétrique sont également utiles pour le diagnostic précoce. Nous ne détaillerons pas ces éléments. [6]

b. Rhumatisme psoriasique :

Le rhumatisme psoriasique est une affection particulièrement polymorphe, notamment dans sa présentation clinique et son mode évolutif. Retenir ce diagnostic avec certitude n'est pas forcément facile. En effet, tous les rhumatismes inflammatoires avec psoriasis cutané ne sont pas des RP, et il existe d'authentiques

RP sans psoriasis évident. C'est donc bien sur des arguments rhumatologiques et non sur la simple constatation d'un psoriasis que doit se poser le diagnostic de RP. Faisant partie du groupe des spondyloarthrites, le RP peut répondre de ce fait aux critères caractéristiques de cette entité que sont les critères d'AMOR ou d'ESSG. Il pourrait concerner 5% à 7% des sujets atteints de psoriasis cutané. Toutefois, la fréquence du psoriasis dans une population générale doit rendre prudent dans les conclusions diagnostiques face à une quelconque atteinte articulaire. Il peut s'agir d'une arthropathie dégénérative ou de lombalgie mécanique banales, associées à un psoriasis cutané avec syndrome de surcharge capitométatarsienne et enthésopathie mécanique responsable de talalgies. Il peut parfois s'agir d'une authentique polyarthrite rhumatoïde (PR) associée à un psoriasis vulgaire. La chronologie de survenue des deux atteintes est une première difficulté diagnostique. Le RP fait suite à un psoriasis connu depuis 10 ans en moyenne dans plus de 50% des cas, apparaît de façon synchrone dans 15% à 20% des cas, mais peut être révélateur dans un petit pourcentage de cas (10% de RP sans psoriasis). Dans cette dernière situation, le diagnostic s'aide de la recherche d'antécédents familiaux de psoriasis, de l'examen complet des téguments et de phanères (scalp, ongles) et des présentations radio cliniques particulières. Il ne faut pas manquer une petite plaque de psoriasis cachée sur le scalp, à l'ombilic, dans le pli inter fessier ou les creux axillaires. Plusieurs critères de classification du RP ont été proposés. [4]

c. Arthrites réactionnelles :

Les arthrites réactionnelles (AR) font partie du groupe des SP et sont associées dans environ 60% à 80% des cas au HLA-B27. Ce sont des SP avec arthrites stériles survenant après une infection déclenchant (le délai entre l'épisode infectieux et les manifestations inflammatoires articulaires réactionnelles ne doit pas dépasser 1 mois pour qu'un lien entre les deux événements soit retenu). Il s'agit d'infections

bactériennes, à chlamydia trachomatis touchant la muqueuse urétrale, ou avec des bactéries entero- invasives (yersinia, salmonella, shigella et campylobacter jejuni). Elles surviennent en général entre 20 et 30 ans, mais restent possibles à tout âge.

Le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter est la forme la plus complète des AR avec atteinte inflammatoire rhumatismale (oligoarthrite asymétrique prédominant sur les grosses articulations des membres inférieurs, enthésopathies axiales et périphériques), atteinte extra-articulaire (diarrhée, urétrite, conjonctivite, lésions cutané-muqueuses) et syndrome inflammatoire biologique. Le liquide articulaire est inflammatoire et stérile. Les formes incomplètes d'AR sont fréquentes.

L'évolution immédiate de l'arthrite réactionnelle ne se fait habituellement vers la rémission spontanée, en mois de 6 mois. Il s'agit d'une guérison définitive pour la plupart des patients. Des récurrences sont possibles avec parfois passage à la chronicité et développement d'une spondyloarthrite axiale dans 10% à 20%des cas. [4]

d. Formes associées aux maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) :

Dans 10% à 20% des maladies de Crohn et des rectocolites hémorragiques, des arthrites périphériques ou une sacro-iliite radiologique, le plus souvent asymptomatique, peuvent survenir. Une forme axiale complète remplissant les critères des SPA serait plus rare : moins de 5%. Classiquement, l'atteinte périphérique évolue parallèlement à l'atteinte digestive, contrairement à l'atteinte axiale qui évolue pour son propre compte. [4]

e. Spondyloarthrites indifférenciées :

Les spondyloarthrites indifférenciées répondent aux critères d'AMOR ou de l'ESSG, mais on ne peut pas les intégrer dans une des formes que nous venons d'évoquer. L'enthésite périphérique serait la manifestation clinique la plus fréquente, présente chez plus de 90% des patients. Il s'agit habituellement de formes plus bénignes, mais dont l'évolution peut cependant se faire vers une forme différenciée. [4]

2. Données biologiques :

Deux paramètres peuvent être utiles : la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique par la vitesse de sédimentation (VS) et/ou la C réactive protéine (CRP) et le typage HLA-B27. [6]

a. VS/CRP :

La présence d'un syndrome biologique inflammatoire n'est pas constante au cours des spondyloarthrites. Il s'agit d'un signe d'activité de la maladie, mais il n'a pas de valeur diagnostique [4]. La sensibilité de la VS/CRP chez les patients avec une spondyloarthrite isolée est estimée entre 38% et 45%, dans les spondyloarthrites récentes cette sensibilité ne dépasse pas 50% [6].

b. HLA-B27 :

L'utilisation de ce paramètre pour le diagnostic au stade de spondyloarthrite récente est très pertinente. Le pourcentage dans la population générale de HLA-B27 est de 5 à 10 %, en revanche, le pourcentage de ce marqueur tissulaire dans la spondyloarthrite est de 80 à 95 % et de 70 % dans les spondyloarthrites indifférenciées. L'utilisation de ce marqueur seul chez les lombalgiques chroniques n'a pas de valeur clinique diagnostique puisque la probabilité post-test n'excède pas 30 %, ce marqueur n'a de valeur que s'il est combiné aux autres paramètres cliniques et d'imagerie. [6]

3. Données radiologiques :

En raison d'un diagnostic clinique souvent difficile, l'imagerie a toujours occupé une place de choix dans les spondyloarthrites. La radiographie standard représentait jusqu'alors le fondement du diagnostic de certitude de SPA. Elle est cependant, à l'origine d'un retard diagnostique d'au moins cinq ans par rapport aux premières manifestations cliniques [7].

a. Méthodes d'imagerie traditionnelle :

La sacro-iliite radiologique et les syndesmophytes vertébraux ne sont pas des signes précoces de la SPA et le délai dans la détection des signes radiographiques de la SPA contribue au retard diagnostique de la SPA [8]. Le grand cliché lombopelvien de Sèze est le plus adapté, car il permet une bonne visualisation des SI. Mais les radiographies des SI sont indispensables, même à un stade précoce, car 20-30 % des patients développent une sacro-iliite radiographique dans les deux premières années suivant le début des symptômes. De plus, la radiographie reste la méthode la plus performante pour détecter l'évolution structurale des lésions chroniques des SI et du rachis [8].

La tomodensitométrie (TDM) des SI est supérieure aux radiographies et au moins égale ou supérieure à l'IRM pour visualiser les lésions structurales chroniques. Elle semble plus spécifique mais est moins sensible que l'IRM, ce qui fait qu'elle est moins performante que l'IRM pour le diagnostic précoce. Dans certains cas, la scintigraphie osseuse peut être utile dans le diagnostic précoce d'une SPA, car elle peut montrer des hyperfixations osseuses aux sièges des enthésites et visualise l'ensemble du squelette [8].

b. IRM :

C'est le seul examen à mettre en évidence les lésions inflammatoires à types d'ostéite qui caractérise les SPA [7]. Selon des recommandations d'experts français, l'IRM des SI est indiquée quand les radiographies des SI sont normales ou douteuses. L'IRM rachidienne peut aussi être indiquée dans l'évaluation diagnostique chez un patient ayant des lombalgies inflammatoires. D'autres auteurs pensent qu'il n'est pas certain que l'IRM des SI puisse vraiment améliorer le diagnostic précoce de la SPA [8].

Les limites de l'IRM restent son manque de disponibilité et d'accessibilité pour les patients, l'examen souvent restreint à une région anatomique et la durée d'acquisition souvent longue des différentes séquences [7].

c. L'échographie :

L'échographie est plus sensible que l'examen physique pour diagnostiquer les enthésites des membres inférieurs qui sont caractéristiques des SPA [8]. Comme pour l'IRM, la standardisation de l'examen et la réalisation de grandes études prospectives devraient permettre, dans un avenir proche, aux experts de l'OMERACT-EULAR ultrasound task force, de valider cet examen et de déterminer sa place dans la stratégie de diagnostic précoce et de suivi des SP axiales et/ou périphériques [7].

4. Critères de diagnostic :

a. Critères d'AMOR :

Ils permettent d'envisager divers modes d'entrée dans la maladie et sont élaborés à partir de l'expérience de l'auteur. Ils comprennent 11 critères cliniques et un critère radiologique, affectés chacun d'une pondération (Tableau 6). Un score total supérieur ou égal à six permet de déclarer le patient comme ayant une spondyloarthrite [9].

Tableau 6 : critères d'AMOR.

Paramètres	Score
<i>Présence ou antécédents de signes cliniques</i>	
Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale. . .	1
Oligo-arthrite asymétrique. . .	2
Douleurs fessières sans précision, douleurs fessières à bascule	1(2)
Doigt ou orteil en saucisse	2
Talalgie ou tout autre enthésiopathie. . .	2
Iritis. . .	2
Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite. . .	1
Diarrhée moins d'un mois avant une arthrite	1
Présence ou antécédents de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entérocolopathie chronique. . .	2
<i>Signes radiologiques</i>	
Sacroiliite (stade ≥ 2 si bilatérale ou stade ≥ 3 si unilatérale)	3
<i>Terrain génétique</i>	
Présence de l'antigène B27 et/ou antécédents familiaux de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'uvéite, d'entérocolopathies chroniques. . .	2
<i>Réponse au traitement</i>	
Amélioration en 48 heures des douleurs par Ains et/ou rechute rapide (48 heures) des douleurs à leur arrêt	2

b. Critères de l'ESSG :

Ces critères (Tableau 7) offrent deux modes d'entrée : soit une lombalgie inflammatoire, soit une arthrite périphérique. La présence d'un critère majeur et d'au moins un critère mineur permet de classer le patient comme ayant une spondyloarthrite avec une sensibilité de 87 % et une spécificité de 87 %. Ces deux systèmes de critères sont des critères de classification non de diagnostic, même si dans la pratique, ils sont souvent utilisés pour le diagnostic [9].

Tableau 7 : critères de l'ESSG. [8]

<p><i>Critères majeurs</i></p> <p>Douleurs rachidiennes inflammatoires (douleurs du rachis lombaire, dorsal ou cervical avec au moins trois des cinq critères suivants : début avant 45 ans, début progressif, améliorées par l'exercice, raideur matinale, durant depuis plus de trois mois)</p> <p>Synovites asymétriques ou prédominantes aux membres inférieurs</p> <p><i>Critères mineurs</i></p> <p>Antécédent familial de spondylarthropathie</p> <p>Psoriasis</p> <p>Urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë survenue dans le mois précédant l'arthrite</p> <p>Entérocolopathie inflammatoire chronique</p> <p>Douleurs fessières à bascule</p> <p>Enthésopathie (achilléenne ou plantaire)</p> <p>Sacro-iliite radiologique (stade ≥ 2 si bilatéral, stade ≥ 3 si unilatéral)</p> <p><i>Diagnostic de spondylarthropathie s'il existe au moins : un critère majeur + un critère mineur</i></p>

c. Critères du groupe d'experts ASAS :

Un nouveau système de critères de classification de spondyloarthrite axiale chez des patients souffrant de rachialgie chronique (depuis plus de trois mois, ayant débuté avant 45 ans) a été publié récemment (Fig. 2). La sensibilité de ces critères est de 82,9 % et la spécificité de 84,4 %. [5]

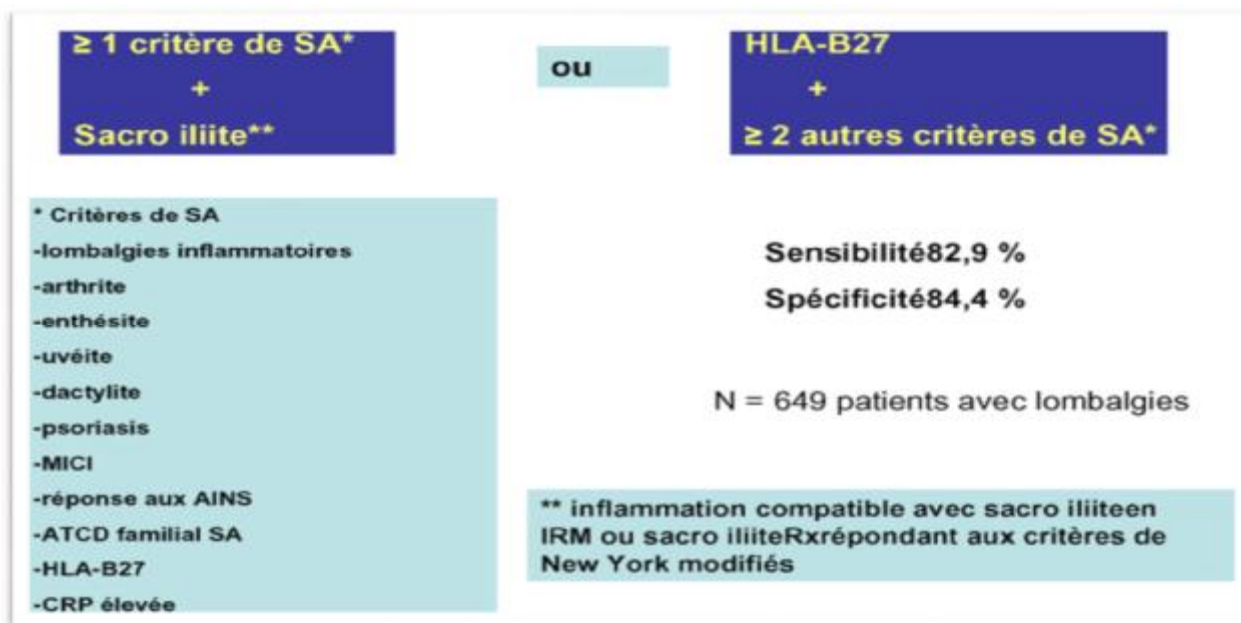


Figure 2 : critères du groupe d'experts ASAS.

V. Evaluation des spondyloarthrite :

1. L'activité de la maladie :

L'activité – sous-entendu inflammatoire – de la maladie va s'apprécier à l'interrogatoire du patient en évaluant l'importance des caractéristiques de sa maladie dont on sait qu'elles sont liées à une évolutivité actuelle du rhumatisme chronique. En particulier, la présence et l'importance de la douleur en période nocturne, de réveils en deuxième partie de nuit, ainsi que la présence et la durée de la raideur matinale du rachis au lever vont représenter les principaux indices en faveur d'une activité au niveau axial dans les jours qui ont précédé l'évaluation. Par ailleurs, la grande variabilité de ce groupe de maladie va nécessiter une appréciation plus générale des autres atteintes potentielles telles que l'éventuelle présence de signes articulaires distaux, de douleurs ou aspects inflammatoires enthésitiques périphériques, de manifestations digestives, oculaires ou encore cutanées [10].

a. La douleur :

Au quotidien les principaux symptômes de la maladie (la douleur) demeurent peu visibles au plan individuel. Leur quantification est recommandée (EVA) pour une meilleure prise en compte de leurs répercussions sur la qualité de vie. [16]

Calculer à partir d'une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 100, pour évaluer la douleur au niveau du rachis une semaine qui a précédé la consultation. [11]

b. RN et DM :

Evaluer le nombre des RN et la durée du DM une semaine qui a précédé la consultation la consultation. [11]

c. VS et CRP :

La présence d'un syndrome biologique inflammatoire n'est pas constante au cours des spondyloarthrites. Il s'agit d'un signe d'activité de la maladie. [4]

d. Le BASDAI :

L'indice habituellement employé pour évaluer cette activité clinique de la maladie est le BASDAI, décrit en 1994 par Garret et al, qui est calculé à partir des réponses données par le patient à six questions portant sur sa fatigue, ses manifestations axiales et périphériques ainsi que sa raideur matinale, et fournit une appréciation globale en calculant la moyenne des réponses données sur une échelle visuelle analogique (deux questions étant dédiées à l'appréciation de la raideur matinale, mais regroupées en une valeur avant le calcul final) (Tableau 9). On comprend donc que malgré ses propriétés métrologiques démontrées dans la spondyloarthrite axiale, des faiblesses et autres reproches qu'on a pu faire à cet indice découlent directement de son mode de calcul : en effet, il s'agit là d'une mesure strictement subjective, entièrement basée sur les déclarations du patient et dans laquelle il n'est pas fait appel à l'appréciation du médecin ou à des mesures objectives telles que l'importance éventuelle de la biologie inflammatoire. De plus, la présence d'une pathologie

associée comme une arthrose des membres inférieurs, un syndrome dépressif ou une fibromyalgie vont inévitablement parasiter l'évaluation [10].

Cependant, c'est encore l'indice qui est utilisé dans la plupart des essais cliniques portant sur le domaine, ainsi que lorsqu'il est important en pratique clinique quotidienne de juger de l'utilité du recours à certaines thérapeutiques comme les biothérapies, ainsi qu'à l'évaluation de leur efficacité. Ainsi, la valeur de 4/10 est celle retenue pour considérer une SPA comme active cliniquement, et justifiant en particulier l'introduction d'un agent anti-TNF_ si les traitements de première intention se sont avérés insuffisants, alors qu'une diminution d'au moins 50 % – ou de deux points en valeur absolue – est requise après environ trois mois de traitement pour conclure à un bénéfice thérapeutique significatif [10].

Tableau 8 : BASDAI.

Marquer d'un trait vertical la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 48 heures		
1. Où situeriez-vous votre degré de fatigue globale ? 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 à la pression ? Absent		Extrême
5. Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale à partir de votre réveil ? Absent		Extrême
6. Où situeriez-vous la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ?	0	1 heure
		2 heures ou plus

2. Le retentissement fonctionnel :

a. Mobilités rachidienne et articulaire :

La caractéristique principale des SPA, qui en fait toute la gravité en cas d'atteinte sévère, heureusement plus rare que les formes peu évolutives, réside dans l'ankylose progressive des structures axiales (rachis et cage thoracique essentiellement), associée à des déformations causées par l'attitude antalgique spontanément prise par le malade, et à l'origine d'une gêne fonctionnelle potentiellement majeure, voire de complications graves, respiratoires en particulier. On comprend donc la nécessité absolue du suivi et de la surveillance de l'évolutivité de ces mobilités chez un malade atteint de SPA, avec comme conséquence éventuelle l'intensification du traitement, en particulier mais pas seulement kinésithérapique, en cas d'aggravation notée sur un paramètre évalué.

Dans ce domaine encore, des indices composites ont été développés afin de simplifier, et surtout standardiser l'évaluation de ces pathologies, le plus connu étant le Bath Mobility Index (BASMI ; tableau 9). Il évalue la sévérité de l'atteinte du rachis cervical (apprécié par sa rotation et la distance tragus-mur, cette dernière étant aussi un reflet du degré éventuel de cyphose dorsale), lombaire (au moyen de l'indice de Schober modifié et de l'inclinaison latérale du tronc) et des plans sous-pelviens (par la mesure de la distance intermalléolaire). [10]

Tableau 9 : BASMI, tableau de référence et mode de calcul.

	Importance de l'ankylose et score correspondant		
	0	1	2
	Faible	Modérée	Sévère
Rotation cervicale (°)	> 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 (Schober modifié) (cm)	> 4	2 à 4	< 2
Distance intermalléolaire (cm)	> 100	70 à 100	< 70

b. Le BASFI :

Dans ce cadre, l'outil le plus employé est le BASFI. Il évalue les capacités fonctionnelles et les aptitudes physiques du patient lors d'activités de la vie quotidienne. Elles sont appréciées au moyen de dix questions, avec pour chacune d'entre elles une échelle visuelle analogique évaluant la possibilité pour le malade à effectuer la tâche en question, depuis son accomplissement sans difficultés jusqu'à la complète impossibilité à la réaliser (Tableau 8). Le calcul du BASFI s'effectue alors en moyennant les valeurs obtenues aux dix questions, aboutissant à une valeur comprise entre 0 et 10. Cet indice est reconnu et validé comme ayant une bonne sensibilité au changement. En revanche, l'interférence possible d'autres pathologies (rhumatologiques comme l'arthrose des membres inférieurs ou supérieurs, les troubles neurologiques ou encore cardiovasculaires) le rend peu spécifique et ne doit par conséquent être employé que chez un patient dont le diagnostic de SPA est certain et interprété dans le contexte d'éventuelles pathologies ou comorbidités associées [10].

Tableau 8 : BASFI.

Marquer d'un trait vertical la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 48 heures	
1. Pouvez-vous mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou de tout autre moyen extérieur (par ex. appareil aidant à enfiler 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 accoudoir 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 tenir la rampe ou 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 (par ex. mouvements de kinésithérapie, jardinage, sport) ? 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

3. La sévérité de la maladie :

Une spondyloarthrite est considérée sévère ou grave dès lors qu'elle répond à l'un des critères suivants :

- a. Il existe une manifestation « sévère » évidente :
 - ∅ Une arthrite destructrice et tout particulièrement une coxite.
 - ∅ Une pathologie sévère extra articulaire associée :
 - ü Maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) sévère.
 - ü Uvéite à répétition.
 - ü Atteinte cardiaque (valvulopathie aortique ou mitrale, myocardiopathie, péricardite, bloc auriculo ventriculaire) sévère liée à la spondyloarthrite.
- b. Le médecin constate à au moins deux reprises (à 3 mois d'intervalle), malgré la prise d'AINS à la dose maximale recommandée ou tolérée, l'une des manifestations suivantes :
 - ü plus de 3 atteintes articulaires inflammatoires simultanées.
 - ü activité de la spondyloarthrite : BASDAI > 4 sur une échelle de 0 à 10.
 - ü incapacité fonctionnelle importante liée à la spondyloarthrite (en particulier BASFI > 4, sur une échelle de 0 à 10).
- c. une prise permanente d'AINS à la dose maximale recommandée ou tolérée est nécessaire pour contrôler les symptômes. [12]

VI. Traitement des spondyloarthrites :

1. Traitement symptomatique :

a. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Les AINS sont tellement efficaces qu'ils figurent sur les critères d'AMOR, ils sont considérés par certains comme le véritable traitement de fond de la maladie. En général, en moins de 48 heures, leur efficacité est évidente. Cette efficacité explique

parfois le retard diagnostique chez des patients auto-médiqués. Les AINS peuvent être donnés à la demande dans les formes bénignes ou prescrits au long cours dans les formes actives. On ne parle d'échec d'une molécule qu'en absence de réponse après utilisation d'une dose maximale pendant au moins une semaine. En raison de la susceptibilité individuelle, tous les AINS peuvent être efficaces et on n'utilise la phénylbutazone qu'en dernier recours après échec de plusieurs tentatives avec les autres classes. La répartition des prises en fonction des horaires inflammatoires peut aussi être utile avec le maximum de la prise le soir au coucher. [13]

b. Les antalgiques :

Ces médicaments sont intéressants en traitement d'appoint des AINS lorsque leur efficacité n'est pas complète, ou lorsque leur tolérance à pleine dose n'est pas bonne. Tous les antalgiques (classes I et II de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]) peuvent être utilisés avec efficacité en complément des AINS. [1]

c. Les corticoïdes :

La corticothérapie par voie générale n'a habituellement pas de place dans le traitement de la SP. Cependant, un bolus de méthylprednisolone peut être utile ponctuellement pour passer un cap inflammatoire important. Les infiltrations locales sont souvent d'un grand intérêt, que ce soit pour les arthrites échappant au traitement général ou pour les enthésopathies. [13]

2. Traitement de fond :

Les traitements de fond conventionnels (méthotrexate, leflunomide et salazopyrine) peuvent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Les arguments scientifiques sont absents ou faibles dans ce contexte, mais l'expérience clinique est en faveur d'une efficacité des traitements de fond conventionnels (méthotrexate, leflunomide et salazopyrine). Il est possible

d'envisager leur usage chez les malades présentant une atteinte articulaire périphérique insuffisamment contrôlée par les AINS et/ou les injections locales de corticoïdes. Le choix de la molécule sera adapté individuellement au profil du patient, avec par exemple, un choix préférentiel en faveur du méthotrexate en cas d'atteinte cutanée psoriasique associée. Le leflunomide et le méthotrexate ont en France l'autorisation d'utilisation dans le rhumatisme psoriasique. Il n'existe pas d'études évaluant l'effet structural sur les articulations périphériques de ces traitements de fond conventionnels. Certains traitements de fond conventionnels (salazopyrine, méthotrexate) peuvent avoir également une efficacité sur des manifestations extra-articulaires (uvéites, atteinte intestinale). Une atteinte enthésitique isolée en revanche ne représente pas une indication en l'absence de données et selon les experts. [14]

a. Le méthotrexate :

Le méthotrexate est un traitement efficace des manifestations cutanées et articulaires du psoriasis [15]. Le méthotrexate peut également être utile dans d'autres formes de spondyloarthrites lorsque la maladie articulaire périphérique prédomine. La maladie articulaire axiale n'est généralement pas sensible au méthotrexate [15].

b. La sulfasalazine :

La sulfasalazine est efficace dans le traitement de l'arthrite périphérique des spondyloarthrites. Les effets secondaires incluent des nausées, une éruption cutanée, une réduction réversible de la numération des spermatozoïdes et, rarement, une agranulocytose. Une surveillance hématologique régulière est nécessaire, du moins aux premiers stades. Malgré les effets secondaires, si les AINS ont échoué, la sulfasalazine est un médicament utile (2 à 3 g par jour en doses fractionnées). [15]

c. Le léflunomide :

Il n'y a pas de preuve de l'efficacité du léflunomide dans les formes axiales de spondyloarthrite. Dans les formes périphériques, l'efficacité est démontrée pour le rhumatisme psoriasique. [16]

d. Les anti-TNF alpha :

Dans le courant des années 1990, débute le développement des médicaments anti-TNF alpha dans la PR et maladie de Crohn [3]. Dès les premiers résultats avec l'infliximab, les éléments qui vont amener à développer l'idée de l'utilisation des anti-TNF alpha dans la SPA et les SP sont réunis, puisque l'on dispose de médicaments capables de contrôler les arthrites périphériques rebelles de la PR et l'inflammation digestive de la maladie de Crohn (dont on rappelle ici les liens physio-pathogéniques avec les SP) [3].

Le TNF alpha est un médiateur pro-inflammatoire identifié comme étant une molécule importante dans la physiopathologie de la SPA et des spondyloarthrites. En particulier, l'ARNm du TNF alpha a été mis en évidence dans des prélèvements biopsiques de sacro-iliaques de patients atteints de SPA. [17]

Les anti-TNF devraient être proposés aux patients ayant une maladie dont l'activité est persistante malgré le traitement conventionnel, selon les recommandations présentées dans la [Fig. 3](#)[18]

La [Fig. 3](#) résume les recommandations de proposition de traitement anti-TNF en fonction de la présentation clinique (phénotypique) du patient, en cas d'échec ou de réponse insuffisante au traitement classique avec des signes persistants d'activité de la maladie et la présence d'éléments objectifs d'inflammation. En l'absence de ces derniers, c'est l'avis des experts qui est pris en compte. L'existence et l'évolutivité de manifestations extra-articulaires seront également prises en considération. À côté du cadre général, les indications peuvent être modulées en tenant compte de certains

éléments, en particulier la consommation d'AINS nécessaire au quotidien, et en tenant compte de la balance bénéfique/risque de chaque option thérapeutique. [18]

Les données montrant une efficacité clinique des agents anti-TNF alpha dans la SPA, le RP sont nombreuses. Les résultats des essais cliniques fournissent la preuve de l'efficacité des agents anti-TNF alpha à court et à moyen terme (quatre ans) dans la SPA et le rhumatisme RP. En revanche, peu d'essais thérapeutiques ont été menés dans les SP indifférenciées et les autres SP. [17]

Il n'y a pas de hiérarchie des molécules anti-TNF fondée sur l'efficacité. Il n'existe aucun essai contrôlé comparant directement les trois agents actuellement disponibles. [19]

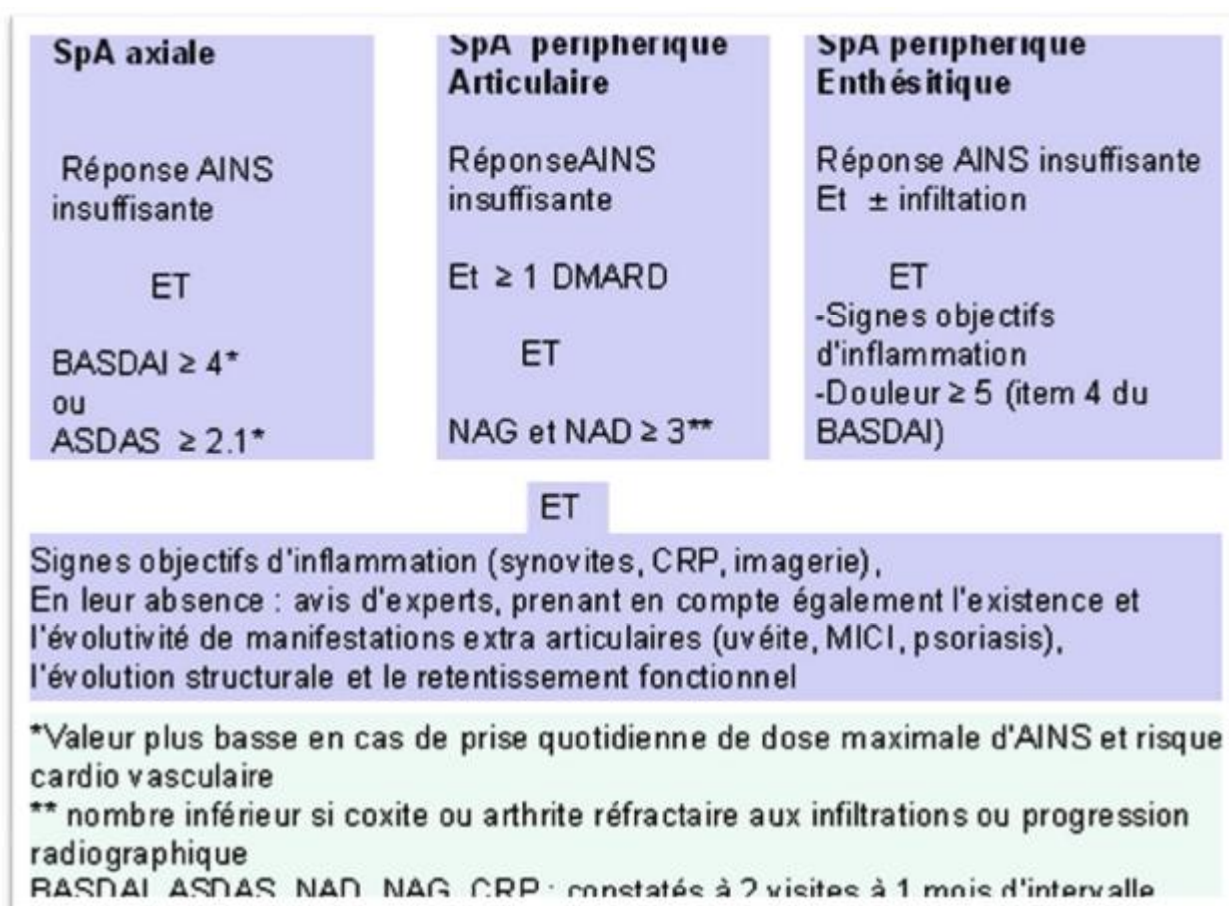


Figure 3 :

- Ø infliximab (Remicade®) : est un anticorps monoclonal chimérique d'origine murine s'administrant par voie intraveineuse et dont la posologie, selon les indications et l'efficacité clinique, varie de 3 à 5 mg/kg. [20]
- Ø etanercept (Enbrel®) : est un récepteur soluble sous forme de dimère dont la demi-vie est de quelques jours et dont la voie d'administration est sous-cutanée à raison de 2 injections (de 25 mg) par semaine. [20]
- Ø adalimumab (Humira®) : est un anticorps monoclonal entièrement humain s'administrant, dans la PR, par voie sous-cutanée à raison d'une injection (de 40mg) tous les 15 jours. [20]

VII. L'infliximab (Rémicade®) dans la spondyloarthrite :

1. Définition :

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1 produit dans des cellules hybridomes murines par la technique de l'ADN recombinant [21].

2. Historique et rationnel d'utilisation

Dans le courant des années quatre-vingt-dix débute le développement des médicaments anti-TNF-alpha dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la maladie de Crohn. Ainsi, l'infliximab s'avère rapidement très efficace dans le contrôle de l'activité de ces affections; l'etanercept va démontrer la même efficacité dans la PR, suivi par l'adalimumab. Dès les premiers résultats avec l'infliximab, les éléments qui vont amener à développer l'idée de l'utilisation des anti-TNF-alpha dans la spondyloarthrite axiale et les autres spondyloarthrites sont réunis, puisque l'on dispose de médicaments capables de contrôler les arthrites périphériques rebelles de

la PR et l'inflammation digestive de la maladie de Crohn (dont on rappelle ici les liens physio pathogéniques avec les SP).

Plusieurs données vont alors contribuer au premier essai de l'infliximab dans la SPA. L'une d'entre elles, probablement la plus déterminante, est la constatation faite par les investigateurs des essais thérapeutiques dans la maladie de Crohn que les manifestations articulaires éventuellement associées à l'atteinte digestive répondent également très bien au traitement. De plus, dans les années quatre-vingt-dix, l'équipe de Berlin a montré l'expression de TNF-alpha au sein même de tissu sacro-iliaque enflammé chez des patients atteints de SPA. Enfin, certaines équipes ont rapporté des taux élevés de TNF- α sérique chez les malades atteints de SPA. Le premier essai en ouvert d'un médicament anti-TNF-alpha (infliximab) dans la SPA a lieu à la fin des années quatre-vingt-dix. Après cette étude pilote ouverte, d'autres études ouvertes, issues de diverses équipes d'Europe ou d'Amérique du Nord, sont venues renforcer cette impression de grande efficacité symptomatique de l'infliximab. Ainsi, l'étude avec le plus grand effectif, multicentrique française, ayant inclus 50 patients atteints de SPA réfractaires, a montré une réponse suivant les critères internationaux ASAS 20 chez 94 % des patients. [22]

3. Autorisation de mise sur le marché AMM en rhumatologie :

Ø Polyarthrite rhumatoïde : REMICADE, en association avec le méthotrexate, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez :

- les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs), dont le méthotrexate, a été inappropriée.

- les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs.

Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.

Ø Spondyloarthrite axiale : REMICADE est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

Ø Rhumatisme psoriasique : REMICADE est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARDs a été inadéquate.

REMICADE doit être administré :

- en association avec le méthotrexate.
- ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué.

Il a été démontré que REMICADE améliorerait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. [23]

4. Mécanisme d'action de l'infliximab (schémas 1, 2,3) :

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique. C'est une IgG1 Kappa qui a une demi-vie de dix jours. [23] Il fixe spécifiquement le TNF alpha soluble ou membranaire avec une très bonne affinité et inhibe ainsi la fixation du facteur à ses récepteurs. Le TNF alpha est impliqué dans de très nombreuses activités biologiques. De ce fait l'infliximab inhibe un grand nombre d'activités de différentes cellules qui

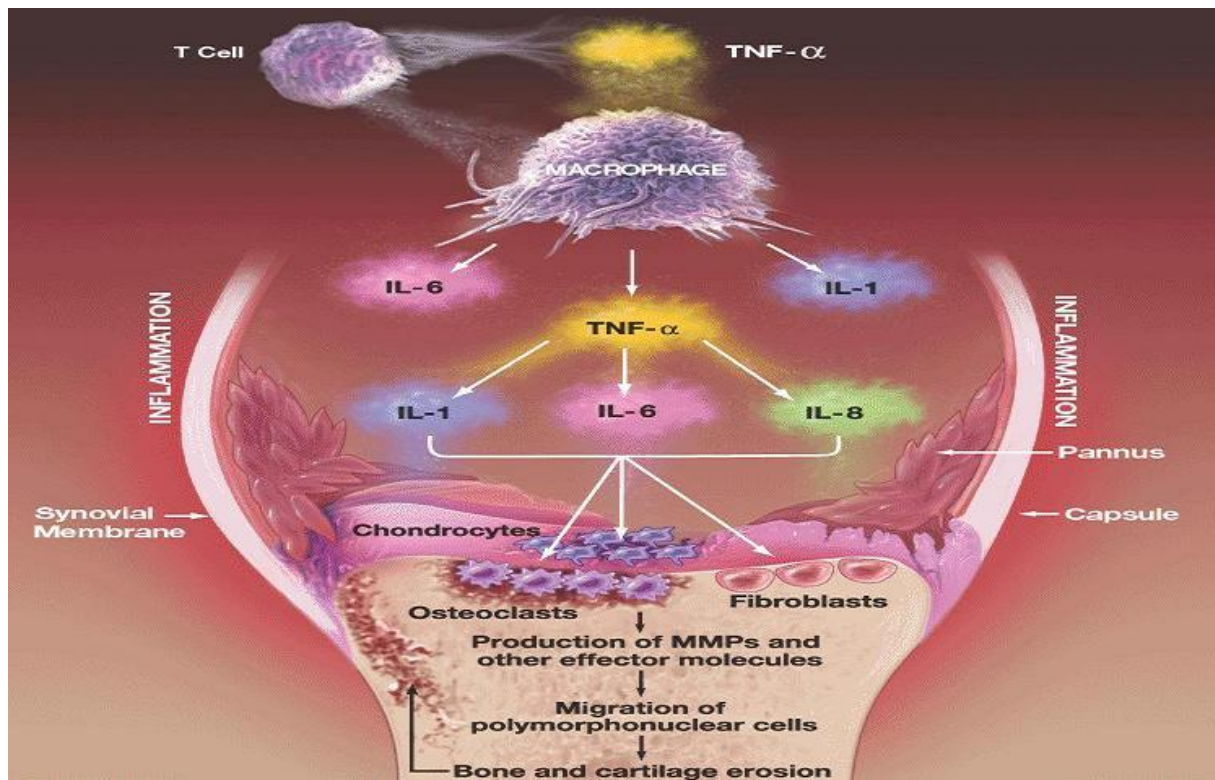


Schéma 2 : rôle du TNF alpha. [26]

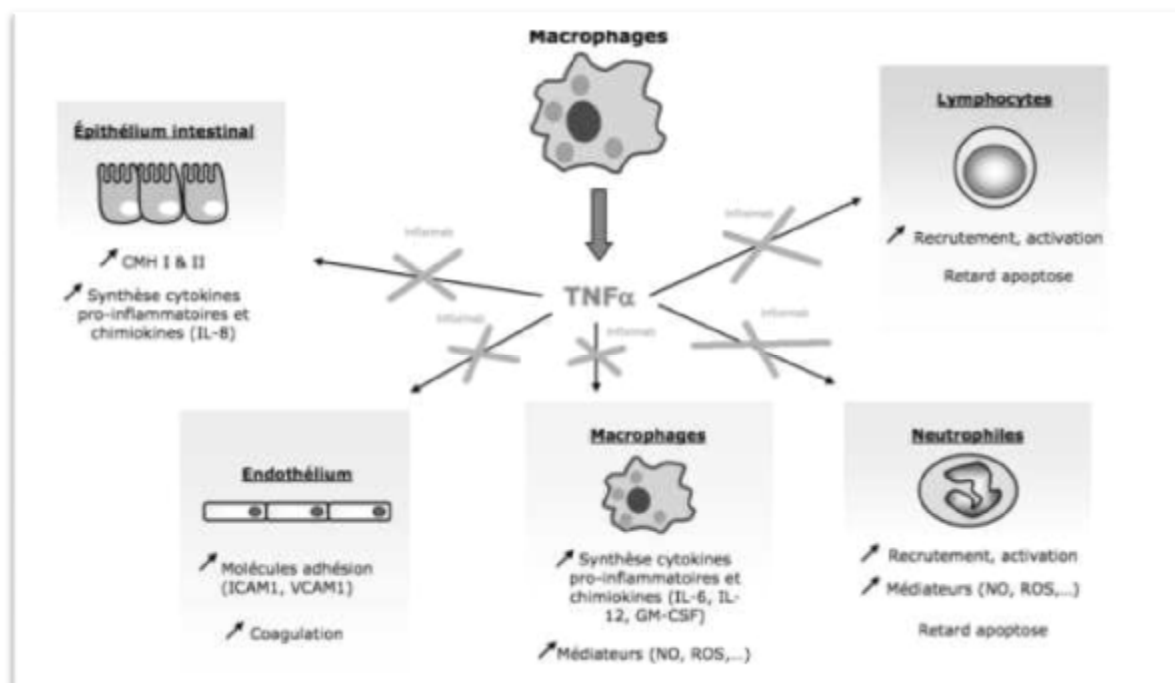


Schéma 3 : Schéma global de l'action de l'infliximab sur les cellules de l'immunité.

5. Démarche pré-thérapeutique :

À l'interrogatoire, vérifier l'absence de :

- ü Antécédent de cancer solide, hémopathie, lymphome.
- ü Antécédent ou contact avec un cas de tuberculose.
- ü Antécédent de sclérose en plaque, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante.
- ü Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales).
- ü Antécédent d'affection prénéoplasique (polypose, broncho-pneumonie chronique obstructive (BPCO), œsophagite).
- ü Antécédent d'affection auto-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite).
- ü Pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère.
- ü Dyspnée d'effort et autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque.
- ü Vaccination récente avec vaccin vivant (fièvre jaune, BCG).
- ü Grossesse, désir de grossesse.

À l'examen clinique, vérifier l'absence de :

- ü Fièvre.
- ü Infection.
- ü Adénopathies.
- ü Signes orientant vers une néoplasie et/ou une hémopathie.
- ü Signes d'insuffisance cardiaque décompensée.
- ü Signes d'auto-immunité.
- ü Signes d'affection démyélinisante.
- ü Signes broncho-pulmonaires.

Les vaccinations :

- ü On proposera une mise à jour des vaccinations.
- ü On proposera systématiquement une vaccination contre le pneumocoque si elle n'a pas été faite dans les trois à cinq ans précédents, et une vaccination antigrippale saisonnière.

Les examens complémentaires à demander en première intention :

- ü Hémogramme.
- ü Électrophorèse des protéines sériques.
- ü Transaminases.
- ü Sérologies hépatites B (antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc) et C et, avec accord du patient, sérologie VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine).
- ü Anticorps anti-nucléaires et, si positifs, anticorps anti-ADN natifs
- ü Radiographie de thorax.
- ü Intradermoréaction à la tuberculine à 5UI (Tubertest®) ou QuantiFERON® ou T-SPOT.TB®.

Sur les examens complémentaires, vérifier l'absence de :

- ü Cytopénie ou autre anomalie de l'hémogramme.
- ü Gammopathie monoclonale ou hypogammaglobulinémie.
- ü Cytolyse hépatique.
- ü Infection virale chronique active.
- ü Anomalies de la radiographie de thorax.
- ü Vérifier que l'induration lue 48 à 72 heures après l'intradermoréaction est < 5 mm ou la négativité du test QuantiFERON® ou T-SPOT.TB®. [27]

6. Efficacité de l'infliximab :

Différentes études ouvertes ont permis de montrer la faisabilité d'un traitement ciblé contre le TNF alpha au cours des spondyloarthrites. Ces études, de faible effectif (10 à 50 patients) et de courte durée initiale (12 semaines le plus souvent, avec parfois un suivi à un an) sont globalement concordantes : elles mettent en évidence une amélioration sous traitement des paramètres cliniques (indice d'activité BASDAI, réponse ASAS, qualité de vie), biologiques (en particulier CRP) ou d'inflammation focale (IRM Gado) chez la majorité des patients évalués. L'amélioration est rapide, dès les premières semaines de traitement, avec une possibilité de rechute à l'arrêt de la thérapeutique chez la majorité des patients, dans des délais variables, 14 semaines en moyenne. L'efficacité s'exprime sur les différentes atteintes rhumatologiques : périphérique, axiale, particulièrement intéressante du fait de l'absence d'alternative thérapeutique, et l'atteinte enthésitique, et sur les différentes formes cliniques de la maladie (récente ou ancienne, spondyloarthrite ou spondyloarthrite en général). [28]

À côté de la réponse clinique évaluée par des critères standardisés (réduction d'au moins 50 % de l'indice d'activité BASDAI, critères de réponse ASAS), l'efficacité des anti-TNF dans la spondyloarthrite se manifeste également par une amélioration significative de la qualité de vie. [28]

Sur le plan immunologique, divers travaux ont montré des phénomènes de modulation de production de cytokines par les cellules mononuclées, avec des résultats différents selon le type d'anti-TNF, illustrant un mode d'action différent entre anticorps et récepteur soluble. Les études histologiques synoviales ont mis en évidence sous l'effet du traitement une diminution de l'épaisseur de la synoviale, de sa vascularisation et de l'expression des molécules d'adhésion par les cellules endothéliales, une diminution des neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes B. [28]

Sur le plan de l'imagerie, les résultats concernent surtout l'IRM, plus sensible au changement et permettant de mieux évaluer l'activité inflammatoire des lésions que la radiologie standard. Une amélioration des lésions et scores IRM au rachis et aux sacro-iliaques a été mise en évidence avec l'infliximab et l'etanercept. [28]

Sur le plan osseux, il a été observé une augmentation de la densité minérale osseuse après 6 mois de traitement par anti-TNF (avec une différence significative avec le groupe placebo pour l'extrémité supérieure du fémur), avec une diminution des marqueurs sériques de résorption osseuse. Il a été observé de même un effet bénéfique sur les marqueurs de dégradation du cartilage articulaire. [28]

7. Tolérance de l'infliximab :

Comme en témoignent les bons taux de poursuite thérapeutique, la tolérance de ces médicaments dans la SPA est très satisfaisante. Les effets secondaires des anti-TNF-alpha identifiés à partir de l'expérience dans la PR et la maladie de Crohn ont été retrouvés ensuite dans les SP (sensibilité accrue aux infections, possibilité de réveil d'une infection tuberculeuse, apparition d'auto-anticorps...). Cela justifie les mêmes précautions, avant traitement et pendant le traitement, dans la prise en charge des SP. [29]

Ø Le risque infectieux : Compte tenu du mode d'action des inhibiteurs du TNF alpha, il s'agit là de l'effet secondaire le plus redouté. Sous ce traitement, il existe une augmentation de l'incidence d'infections sans gravité, en particulier des voies aériennes supérieures et urinaires. À signaler toutefois plusieurs observations d'infections sévères avec décès (pneumopathies par exemple). Rappelons que ce traitement concerne des patients déjà fragilisés, car traités auparavant par plusieurs lignes d'immunosuppresseurs et recevant souvent parallèlement une

corticothérapie. Il faut insister sur le risque de tuberculose. Parmi 250 000 patients traités dans le monde par infliximab, 255 cas de tuberculoses sont déclarés. Plus de la moitié étaient des formes extra pulmonaires. Les trois quarts sont survenus au cours des deux premiers mois de traitement, ce qui laisse à penser qu'il s'agissait plutôt de réactivation. Il est donc recommandé d'instaurer un traitement prophylactique antituberculeux pendant 2 à 3 mois avant de débiter le traitement chez les sujets ayant un fort risque de réactivation. Si une tuberculose ou toute autre infection grave survient sous inhibiteurs du TNF alpha, il faut arrêter le traitement. Après guérison de l'infection, l'opportunité de reprendre un tel traitement est laissée à l'appréciation du clinicien. [29]

- Ø Les réactions lors de l'administration : Les perfusions d'infliximab peuvent s'accompagner de réactions générales : céphalées, rash, hypotension artérielle, bronchospasmes. Ces symptômes, qui cèdent en général sous antihistaminiques, seraient favorisés par les anticorps anti-infliximab. [29]
Il est exceptionnel que ces effets secondaires conduisent à l'interruption du traitement. [29]
- Ø Le risque tumoral : Jusqu'à présent, les études de pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence de risque accru de cancer ou d'hémopathie sous ce traitement. Cependant, il faut bien sûr rester vigilant et une surveillance à plus long terme est indispensable. [29]
- Ø L'insuffisance cardiaque : Il existe un risque d'aggravation d'insuffisance cardiaque sous inhibiteurs du TNF alpha. Aussi ces traitements sont-ils contre-indiqués lors d'insuffisance cardiaque stade III et IV de la NYHA. Il est recommandé de surveiller étroitement la fonction cardiaque des patients traités. [29]

MATERIELS ET METHODES

I. But de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle, menée dans le service de rhumatologie au CHU Hassan II de Fès.

L'objectif de notre travail était d'évaluer dans la «vraie vie» l'efficacité de l'infliximab dans le traitement des spondyloarthrites à expression axiale, d'identifier les facteurs prédictifs de réponse à l'infliximab, et d'évaluer sa tolérance.

II. Population :

Notre étude avait inclus tous les patients suivis pour spondyloarthrite (consultation et hospitalisation), au service de rhumatologie CHU Hassan II Fès.

III. Méthodes :

1. Données recueillies à l'inclusion :

Les patients ayant le diagnostic de spondyloarthrite à expression préférentiellement axiale selon les critères d'AMOR ou ASAS 2009 et ayant reçu un traitement par l'infliximab étaient inclus.

Les patients avec une spondyloarthrite à atteinte périphérique prédominante étaient exclus.

2. Recueil des données:

Pour le recueil des données, on avait rempli une fiche d'exploitation qui avait compris :

a. Les données démographiques des patients :

Identité, âge, sexe, origine, profession, mutuelle, les antécédents médicaux.

b. Les caractéristiques de la spondyloarthrite avant le début de l'infliximab :

- Ø La durée d'évolution.
- Ø Le diagnostic.
- Ø Les critères diagnostic.
- Ø Les signes cliniques et radiologiques axiaux, périphériques et enthésiques.
- Ø La présence d'HLA-B27.
- Ø L'activité de maladie : EVA douleur, BASDAI, VS et CRP.
- Ø Le retentissement fonctionnel : BASFI.
- Ø La sévérité de la maladie :
 - ü Début à un âge jeune <16 ans.
 - ü La présence d'une coxite.
 - ü Manifestations extra articulaire sévères.
- Ø Les traitements déjà reçus.

c. Les conditions d'utilisation de l'infliximab :

- Ø En monothérapie ou associé à un DMARDs.
- Ø En première intention ou après un autre anti-TNF alpha.

d. Evaluation de l'efficacité de l'infliximab :

À 6 mois et à un an, principalement par l'évolution de l'activité de la maladie (EVA douleur globale, BASDAI et les paramètres biologiques VS, CRP) et son retentissement fonctionnel (BASFI). La réponse thérapeutique était mesurée par le delta BASDAI qui correspond à la différence entre la valeur initiale du BASDAI avant l'instauration de l'infliximab et sa valeur à l'instant T (6mois et 1an). Un répondeur était défini comme un patient avec une baisse du BASDAI de deux points.

e. Evaluation de la tolérance :

Nous avons recueilli l'ensemble des effets indésirables survenus chez les patients traités par l'infliximab.

3. Analyse statistique :

Les données étaient saisies et codées sur Excel puis analysées à l'aide du Logiciel SPSS 19 en quatre étapes :

- Ø La première étape consistait en une description globale de la population étudiée et des différentes données.
- Ø La deuxième étape : une analyse par le test t de Student pour comparer des variables quantitatives entre deux groupes appariés.
- Ø La troisième étape : une analyse univariée.
- Ø La quatrième étape consistait à une analyse Multi variée à fin de déterminer les facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique chez les patients traités par l'infliximab.

On avait utilisé le test Chi 2 pour analyser la relation entre deux groupes, et les résultats étaient rapportés sous formes de graphiques et de tableaux commentés.

Un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif.

RESULTATS

I. Etude descriptive de la population étudiée :

1. Données démographique (tableau1) :

Dans notre étude on avait inclus 47 patients présentant une spondyloarthrite à expression axiale diagnostiquée selon les critères d'AMOR ou ASAS 2009, et ayant été traités par l'infliximab.

a. Répartition selon le sexe :

La population étudiée se composait en majorité d'homme, ils étaient au nombre de 31 soit 66% avec un sexe ratio H/F de 1,93.

b. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de la population était $37,17 \pm 11,847$ [18-67] ans.

c. L'activité professionnelle :

En ce qui concerne l'activité professionnelle :

Ø 20 patients (soit 42,6%) étaient sans profession.

Ø 27 patients (soit 57,4%) avaient une profession.

d. Répartition selon l'origine :

En ce qui concerne l'origine :

Ø 44 patients (soit 93,6%) étaient d'origine urbaine.

Ø 3 patients (soit 6,4%) étaient d'origine rurale.

e. La mutuelle :

En ce qui concerne la mutuelle :

Ø 32 patients (soit 68,1%) étaient mutualistes.

Ø 15 patients (soit 31,9%) bénéficiant du RAMED.

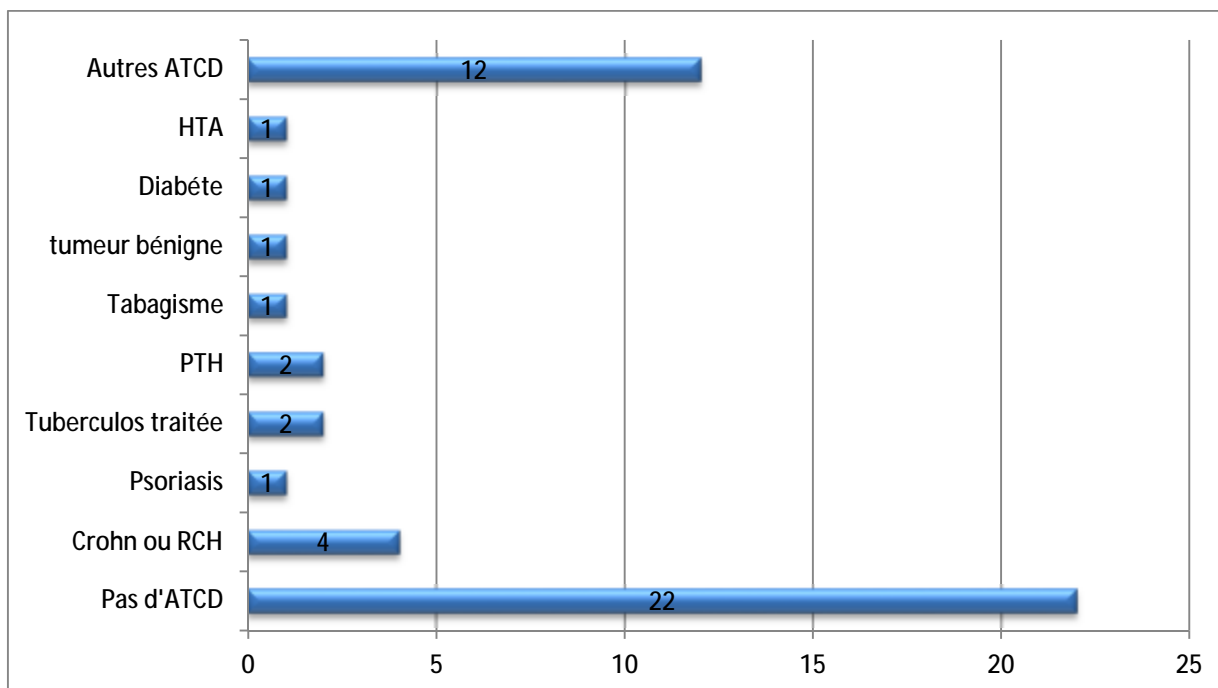
Tableau 1 : données démographiques des 47 patients.

Données démographique	Nombre de patients	% notre population
Sexe : Homme	31	66
	Femme	16
Activité professionnelle : Avec profession	27	57,4
	Sans profession	20
Origine : Urbaine	44	93,6
	Rurale	3
Mutuelle : Mutualiste	32	68,1
	RAMED	15

f. Les Antécédents des patients (graphique 1) :

Grace aux données anamnestiques, nous avons pu déterminer les ATCD des patients :

- Ø 22 patients sans antécédents pathologiques, soit 46,8%.
- Ø 4 patients avaient une entéropathie inflammatoire (Crohn ou RCH), soit 8,5%.
- Ø 1 patient avait un psoriasis, soit 2,1%.
- Ø 2 patients étaient traités pour une tuberculose, soit 4,3%.
- Ø 2 patients étaient opérés pour PTH, soit 4,3%.
- Ø 1 patient tabagique, soit 2,1%.
- Ø 1 patient avait un antécédent d'une tumeur bénigne sans signes suspects de malignité, soit 2,1%.
- Ø 1 patient était diabétique, soit 2,1%.
- Ø 1 patient était hypertendu, soit 2,1%.
- Ø 12 patients avaient d'autres antécédents (allergie à la pénicilline, gastrite, RAA, maladie de Behçet, cholécystectomie), soit 25,5%.



Graphique 1 : Répartition des patients selon les différents ATCD

2. Caractéristique de la spondyloarthrite avant le début de l'infliximab:

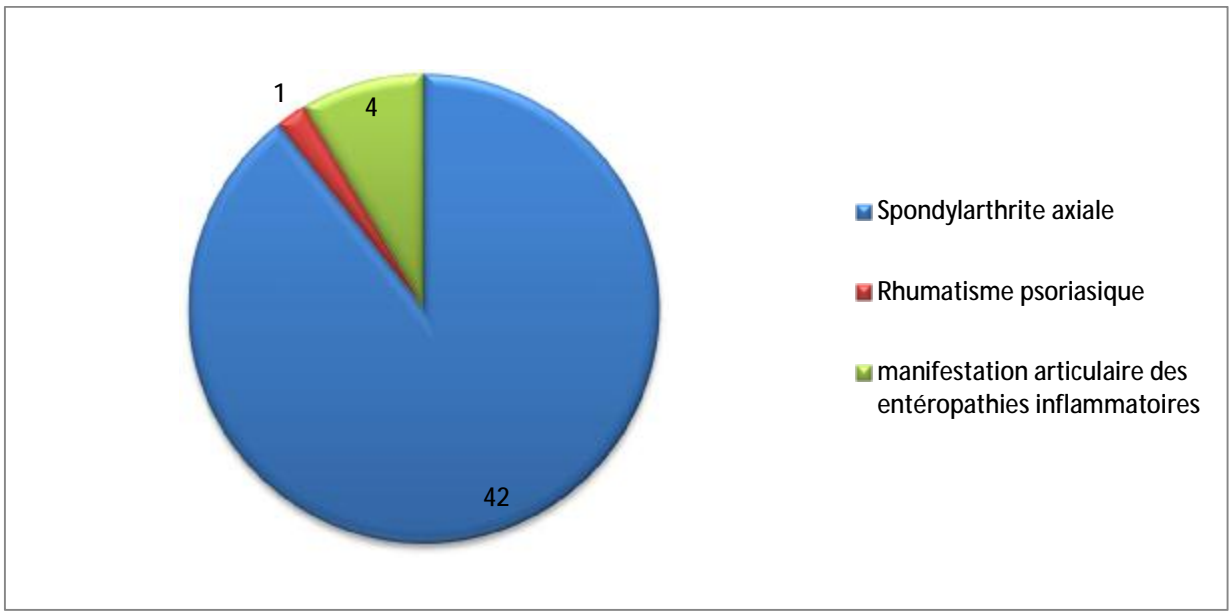
a. La durée d'évolution de la spondyloarthrite :

La durée moyenne d'évolution était $9,11 \pm 6,667$ [1-35] ans.

b. Répartition selon le diagnostic :

En ce qui concerne le diagnostic (graphique 2):

- Ø 42 patients avaient présenté une spondyloarthrite axiale soit 85,7%.
- Ø 1 patient avait présenté un rhumatisme psoriasique soit 2,1%.
- Ø 4 patients avaient présenté des manifestations articulaires des entéropathies inflammatoires (MICI : Crohn ou RCH), soit 8,5%.
- Ø Aucun patient n'avait présenté ni arthrite réactionnelle, ni manifestation articulaire des affections dermatologiques (SAPHO), ni spondyloarthrite indifférenciée.

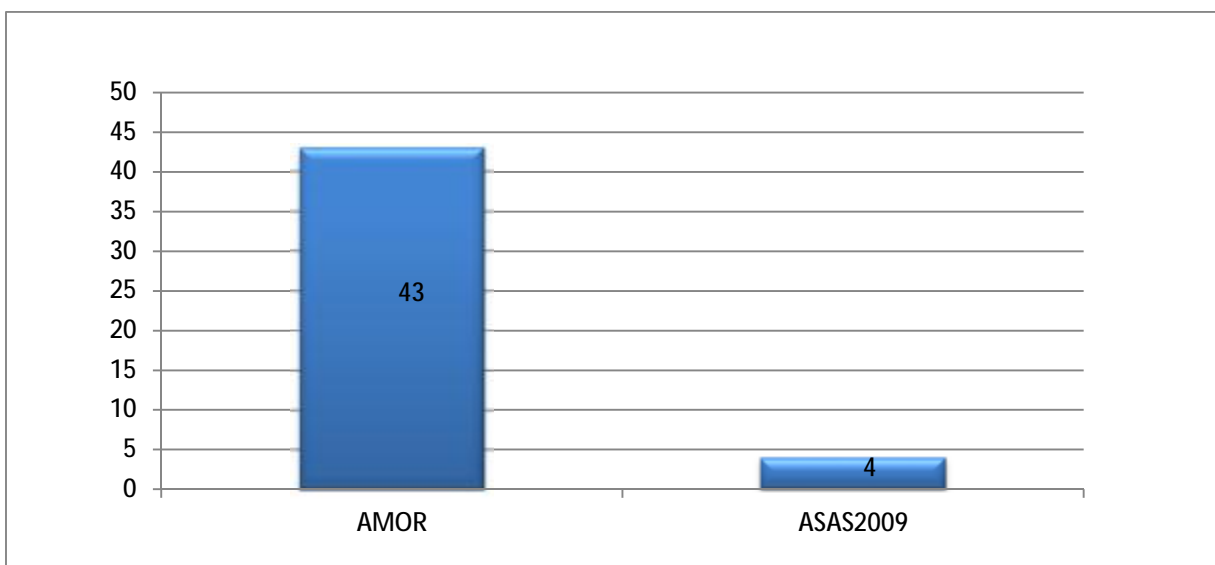


Graphique 2 : répartition des patients selon le diagnostic.

c. Répartition selon les critères diagnostic (graphique 3) :

Dans notre série :

- Ø 43 patients étaient diagnostiqués selon les critères d'AMOR, soit 91,5%.
- Ø 4 patients étaient diagnostiqués selon les critères d'ASAS2009, soit 8,5%.



Graphique 3 : répartition des patients selon les critères diagnostiques.

d. Caractéristiques cliniques de la spondyloarthrite (graphique 4):

Ø Syndrome pelvien :

35 patients soit 74,5%, avaient présenté des fessalgies inflammatoires avec irradiation à la face postérieure de la cuisse et à l'examen Clinique une douleur sacro-iliaque provoquée. 10 patients soit 21,3%, avaient présenté des fessalgie inflammatoire isolée, et 2 patients soit 4,3% n'avaient pas présenté un syndrome pelvien.

Au total, on avait trouvé que 45 patients avaient présenté un syndrome pelvien, soit 95,7% de notre population.

Ø Syndrome rachidien (graphique 5):

Tous les patients avaient présenté un syndrome rachidien :

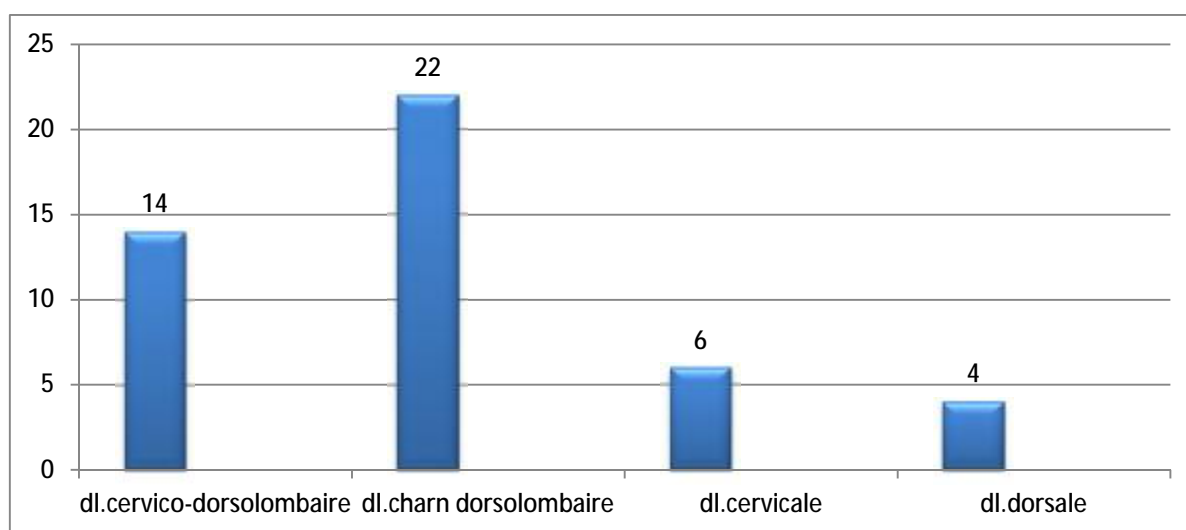
ü 14 patients soit 29,8% : douleur cervico-dorsolombaire.

ü 22 patients soit 46,8% : douleur de la charnière dorsolombaire.

ü 6 patients soit 12,8% : douleur cervicale.

ü 4 patients soit 8,5% : douleur dorsale.

ü 1 patient soit 2,1% : douleur lombaire.



Graphique 5 : répartition des patients selon l'atteinte rachidienne.

Ø Syndrome enthésique :

18 patients soit 38,3%, avaient présenté des talalgies postéro-inferieures. 7 patients soit 14,9%, avaient présenté une douleur du grand trochanter. 3 patients soit 6,4%, avaient présenté une douleur de la tubérosité tibiale antérieure. 3 patients soit 6,4%, avaient présenté une douleur de la patella. 1 patient soit 2,1%, avait présenté une douleur de la crête iliaque.

15 patients soit 31,9%, n'avaient pas présenté le syndrome enthésique.

Ø Syndrome articulaire périphérique :

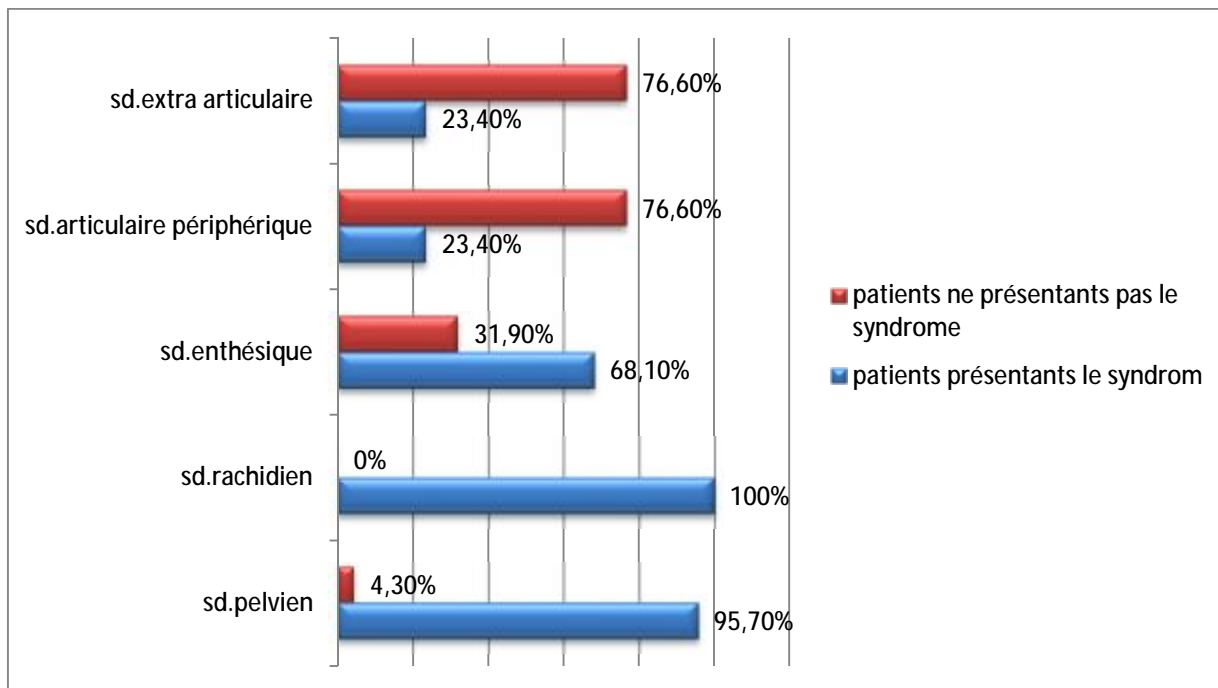
Seulement 11 patients avaient présenté un syndrome articulaire périphérique, soit 23,4% de notre population. Notant qu'un seul patient avait une mono arthrite (hanche droite), les autres avaient une polyarthrite asymétrique touchant essentiellement les grosses articulations (épaule, poignet, hanche, genou et cheville).

36 patients n'avaient pas présenté un syndrome articulaire périphérique, soit 76,6% de notre population.

Ø Syndrome extra-articulaire :

Dans notre population, 11 patients avaient présenté une atteinte extra articulaire soit 23,4%, répartie entre diarrhée, ractorragie, rougeur et douleur oculaire.

36 patients soit 76,6%, n'avaient présenté aucun signe d'une atteinte extra articulaire.

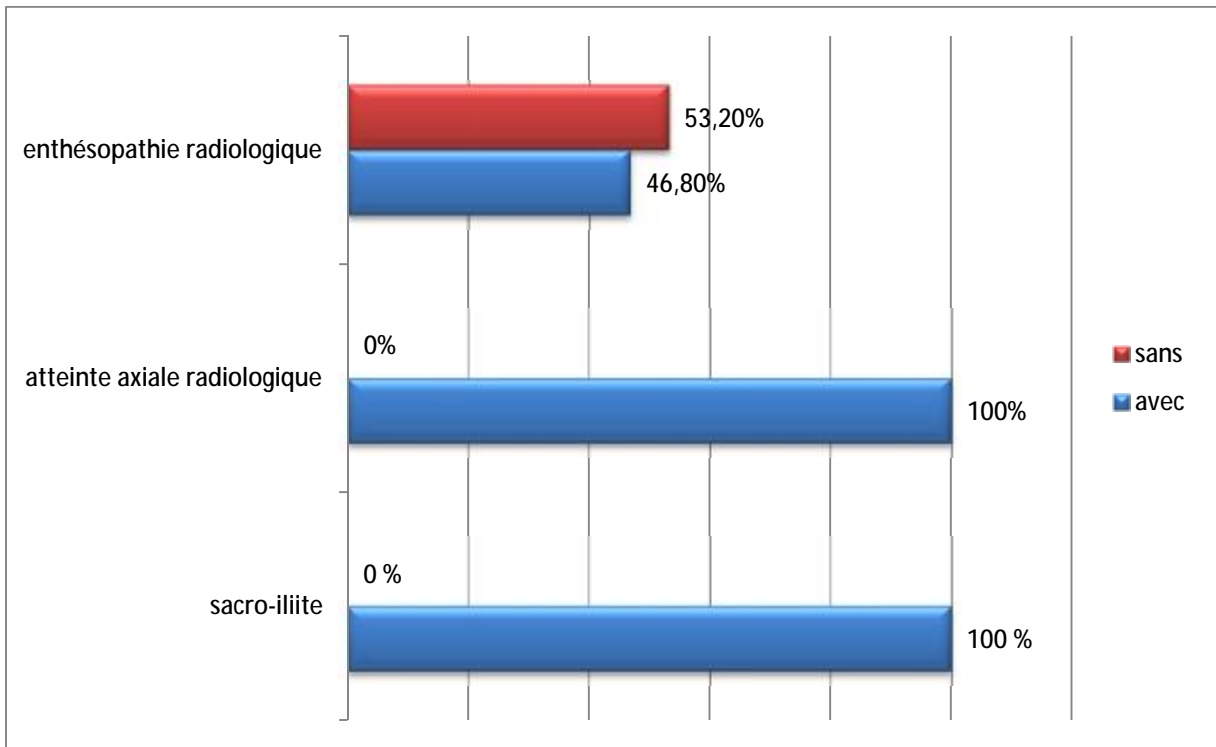


Graphique 4 : Caractéristiques cliniques de la spondyloarthrite dans notre population.

e. Données radiologiques (graphique 6):

Ces données étaient recueillies en utilisant la radiographie standard dans les différentes incidences selon l'indication.

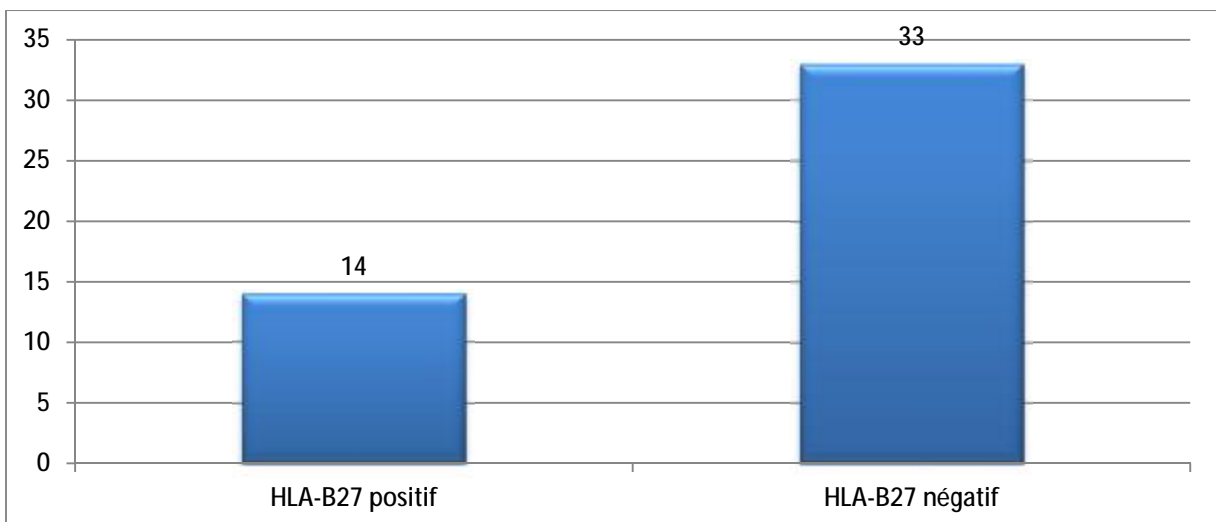
- Ø Tous les patients avaient présenté une sacro-iliite. Dont 22 patients (46,8%) stade4, 12 patients (25,5%) stade3, 8 patients (17%) stade2 et 5 patients (10,6%) stade1 selon la classification de Forestier. On a eu recours à l'IRM des SI chez 3 patients devant un doute sur la sacro-iliite sur la radiographie standard.
- Ø Tous les patients avaient présenté une atteinte radiologique axiale (syndesmophytes, Spondylite antérieure de Romanus).
- Ø 22 patients soit 46,8%, avaient présenté des signes radiologiques d'une enthésopathie.



Graphique 6 : répartition des patients selon les signes radiologiques.

f. HLA-B27 (graphique 7):

Dans notre population, 14 patients soit 29,8% ont un HLA-B27 positif alors que 33 patients soit 70,2% ont un HLA-B27 négatif.



Graphique 7 : répartition des patients selon l'HLA-B27.

g. L'activité de maladie:

Pour évaluer la maladie on a utilisé des critères cliniques (l'EVA douleur globale et le BASDAI) et des critères biologiques, essentiellement le syndrome inflammatoire (VS, CRP).

ü L'EVA douleur globale :

L'EVA douleur globale avait une moyenne de $6,89 \pm 1,747$ [3-10] sur une échelle de 0 à 10.

ü Le BASDAI :

Tous les patients ont présenté une maladie active (BASDAI supérieur à 4). Un BASDAI moyen était de $5,407 \pm 0,929$ [4-8,1] sur une échelle de 0 à 10.

ü Les critères biologiques : VS et CRP.

La grande majorité des patients de notre population avait un syndrome inflammatoire. 40 patients (85,1%) avaient une VS supérieure à 25 mm/h. Une VS moyenne était de $52,68 \pm 23,677$ [12-100] mm à la première heure. La CRP moyenne était de $31,26 \pm 38,747$ [6-192] mg/l, et 43 patients soit 91,5% avaient une CRP supérieure à 6 mg/l.

h. Le retentissement fonctionnel : le BASFI.

Le BASFI moyen était de $4,19 \pm 1,927$ [0-8] sur une échelle de 0 à 10. 24 patients (51,1%) avaient un BASFI supérieur à 4.

i. La sévérité de la maladie (graphique 8):

ü L'âge jeune du début <16 ans:

9 patients soit 19,1% avaient un début juvénile de la maladie (avant l'âge de 16 ans) et 38 patients soit 80,9% des patients avaient développé la maladie après l'âge de 16 ans.

L'âge moyen de début de la maladie était $28,06 \pm 10,884$ [10-53] ans.

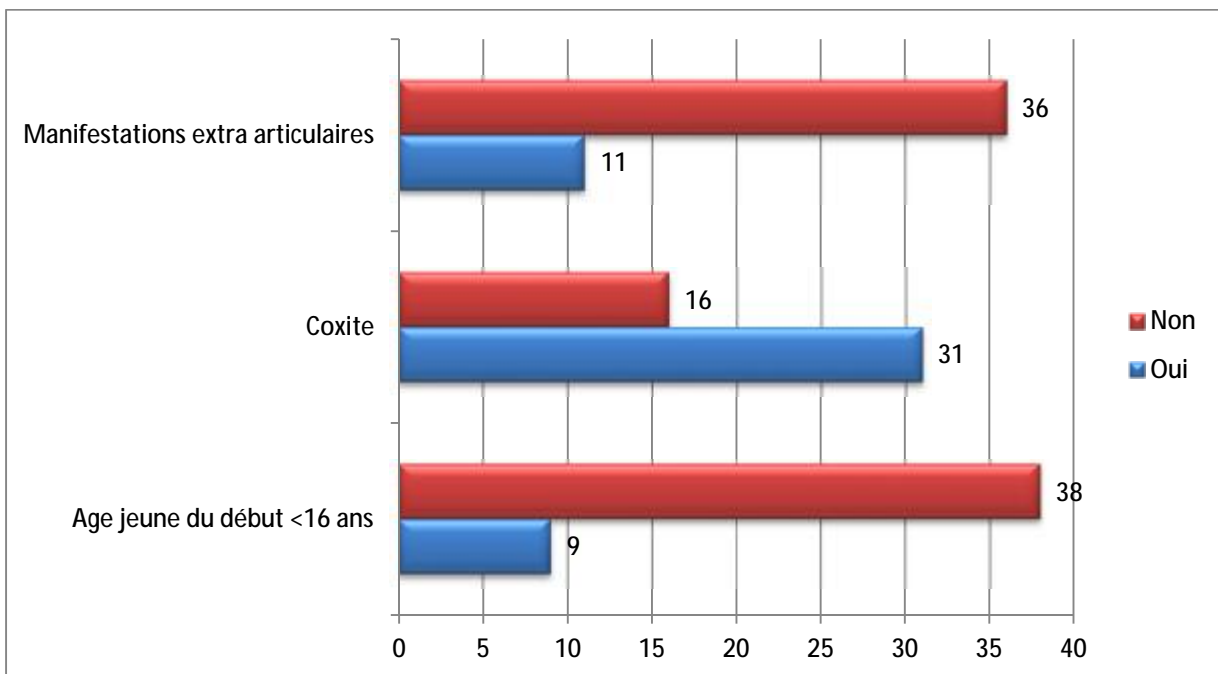
ü La présence d'une coxite :

31 patients soit 66% avaient présenté une coxite, 25 patients (53,2%) avec une coxite bilatérale et 6 patients (12,8%) avec une coxite unilatérale.

ü Les manifestations extra articulaires sévères :

Comme on a déjà parlé, 11 patients soit 23,4% avaient présenté une atteinte extra articulaire. 6 patients soit 12,5% avaient une uvéite, 4 patients soit 8,5% avaient une diarrhée et un seul patient soit 2,1% avait une rectorragie.

L'atteinte cardiaque notamment la cardite, n'existait pas dans notre population.



Graphique 8 : répartition des patients selon les signes de sévérité.

j. Les traitements déjà reçus (tableau2) :

ü Les antalgiques :

Tous les patients avaient reçu un traitement antalgique. 4 patients (8,5%) un antalgique palier 1 et 43 patients (91,5%) un antalgique palier 2.

ü Les AINS :

Tous les patients avaient reçu plus que 3 AINS différents à des doses maximales. La durée du traitement était au moins 3 mois avec une assez bonne tolérance chez tous les patients mais sans efficacité.

ü Corticothérapie orale :

Dans notre série, 13 patients soit 27,7% avaient reçu une corticothérapie orale à long durée alors que 34 patients soit 72,3% ne l'avaient pas reçue.

ü Les DMARDs :

Les patients sous méthotrexate représentaient 4,3% de notre population, soit 2 patients. Les patients sous salazopyrine étaient au nombre de 6 soit 12,8%. 39 patients soit 83% n'avaient pas reçu des DMARDs.

ü Les gestes locaux:

Seulement 3 patients soit 6,4%, avaient réalisé des gestes locaux (2 patients avaient réalisé deux fois une infiltration au niveau de la hanche droite, et un patient avait réalisé une ponction du genou droit avec étude cyto bactériologique).

Tableau 2 : les traitements reçus avant l'administration de l'infliximab.

Les traitements préalablement reçus	Nombre de patients	% notre population	
Les antalgique : Palier1	4	8,5	
	Palier2	43	91,5
La corticothérapie orale : Oui	13	27,7	
	Non	34	72,3
Les DMARDs : Pas de DMARDs	39	83	
	Méthotrexate	2	4,3
	Salazopyrine	6	12,8
Gestes locaux : Oui	3	6,4	
	Non	44	93,6

3. Condition d'utilisation de l'infliximab :

Tous les patients de notre série étaient mis sous infliximab (Remicade®) 100mg à raison de 5mg/kg à S0, S2, S6 puis tous les 8 semaines.

L'indication était une spondyloarthrite active réfractaire aux AINS ± DMARDs.

Le traitement a été administré en monothérapie chez tous les patients.

Il a été donné en première intention chez 44 patients (93,6%) et après etanercept (Enbrel®) chez 3 patients après échec du traitement.

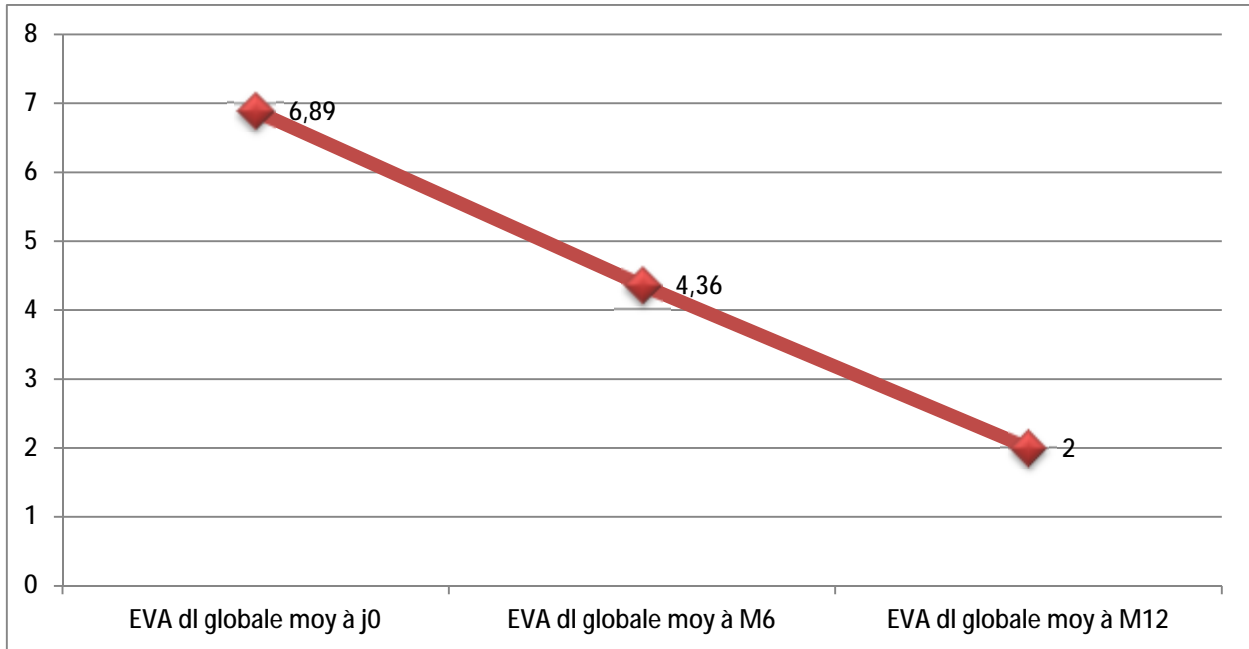
4. Evaluation de l'efficacité de l'infliximab à 6 et 12 mois (tableau 3) :

Tableau 3 : Evolution au cours du temps des différents paramètres cliniques et biologiques sous infliximab.

	EVA douleur globale moyenne	BASDAI moyen	VS moyenne à la 1ere heure	CRP moyenne mg/l	BASFI moyen
J0	6,89±1,747	5,407±0,929	52,68±23,677	31,26±38,747	4,19±1,927
M6	4,36±1,634	3,604±1,298	31,21±17,421	17,04±15,474	2,97±1,371
M12	2±1,483	2,522±0,899	17,61±8,219	12,80±7,029	2,20±1,067

a. L'EVA douleur globale (graphique 9) :

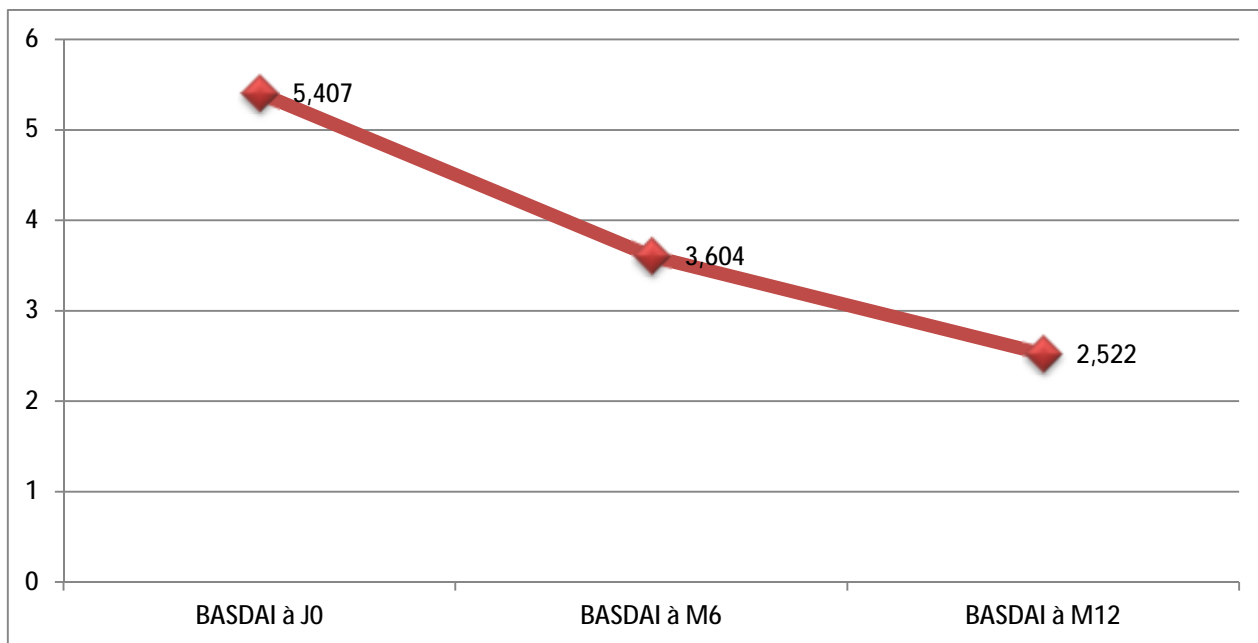
L'EVA douleur globale moyenne avait diminué de $6,89 \pm 1,747$ [3-10] à $4,36 \pm 1,634$ [1-7] à 6 mois, et à $2 \pm 1,483$ [0-6] à 12 mois.



Graphique 9 : Evolution de l'EVA douleur globale sous infliximab.

b. Le BASDAI (graphique 10)

Le BASDAI moyen avait diminué de $5,407 \pm 0,929$ [4-8,1] à $3,604 \pm 1,298$ [0-6] à 6 mois, et à $2,522 \pm 0,899$ [0-4] à 12 mois.

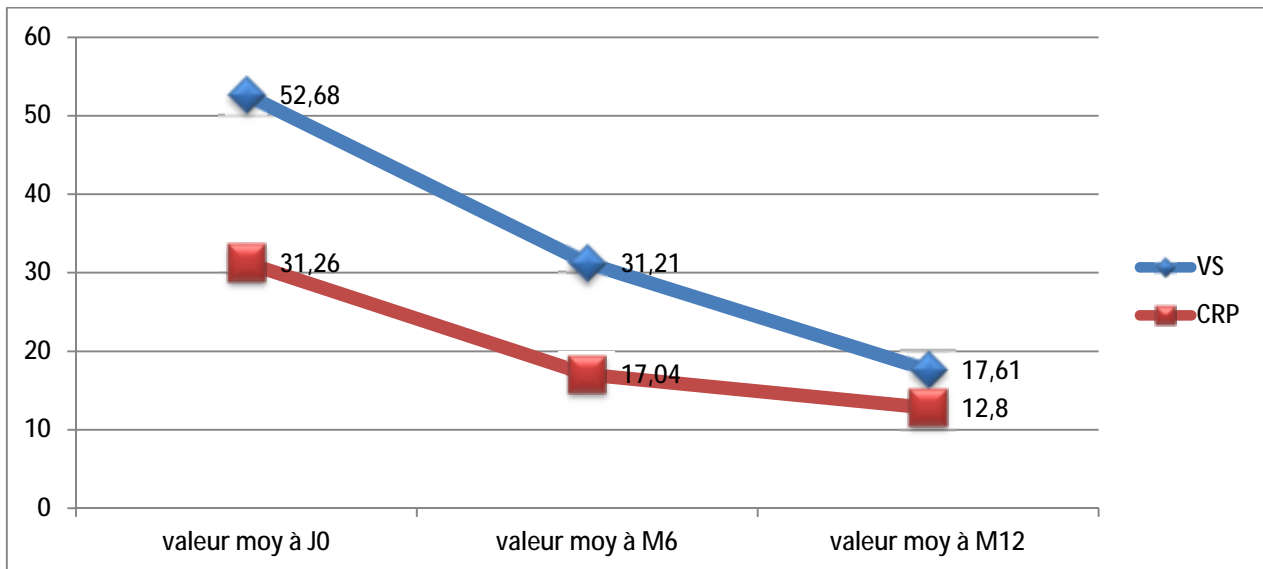


Graphique 10 : Evolution du BASDAI sous infliximab.

c. VS et CRP (graphique 11):

On a constaté une diminution de la VS moyenne de $52,68 \pm 23,677$ [12-100] à $31,21 \pm 17,421$ [7-77] à 6 mois, et à $17,61 \pm 8,219$ [5-37] à 12 mois.

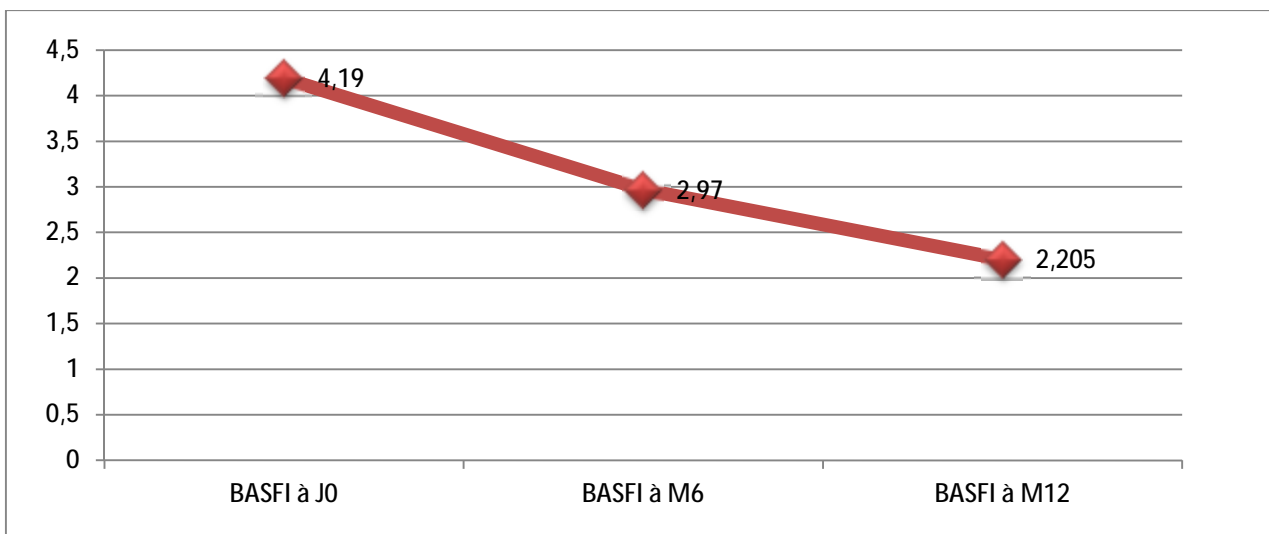
La même chose pour la CRP moyenne qui avait diminué de $31,26 \pm 38,747$ [6-192] à $17,04 \pm 15,474$ [2-82] à 6 mois, et à $12,80 \pm 7,029$ [2-44] à 12 mois.



Graphique 11 : Evolution de la VS et la CRP sous infliximab.

d. Le BASFI (graphique 12):

Le BASFI moyen avait diminué de $4,19 \pm 1,927$ [0-8] à $2,97 \pm 1,371$ [0-5,1] à 6 mois, et à $2,205 \pm 1,067$ [0-45] à 12 mois.



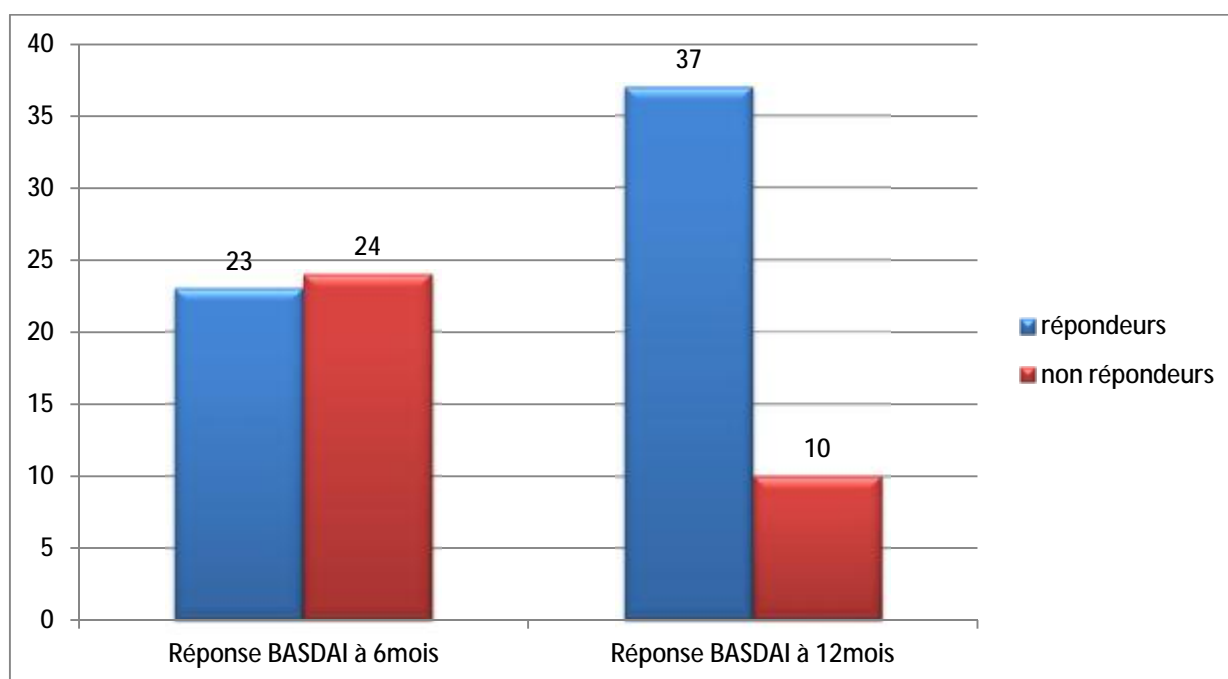
Graphique 12 : Evolution du BASFI sous infliximab.

e. Evaluation de la réponse thérapeutique selon le delta BASDAI à 6mois et à 12mois (graphique 13):

Après 6 mois du traitement, 23 patients soit 48,9% étaient des répondeurs et 24 patients soit 51,1% étaient des non répondeurs au traitement.

Après 12 mois du traitement, 37 patients soit 78,7% étaient des répondeurs et 10 patients soit 21,3% étaient des non répondeurs au traitement.

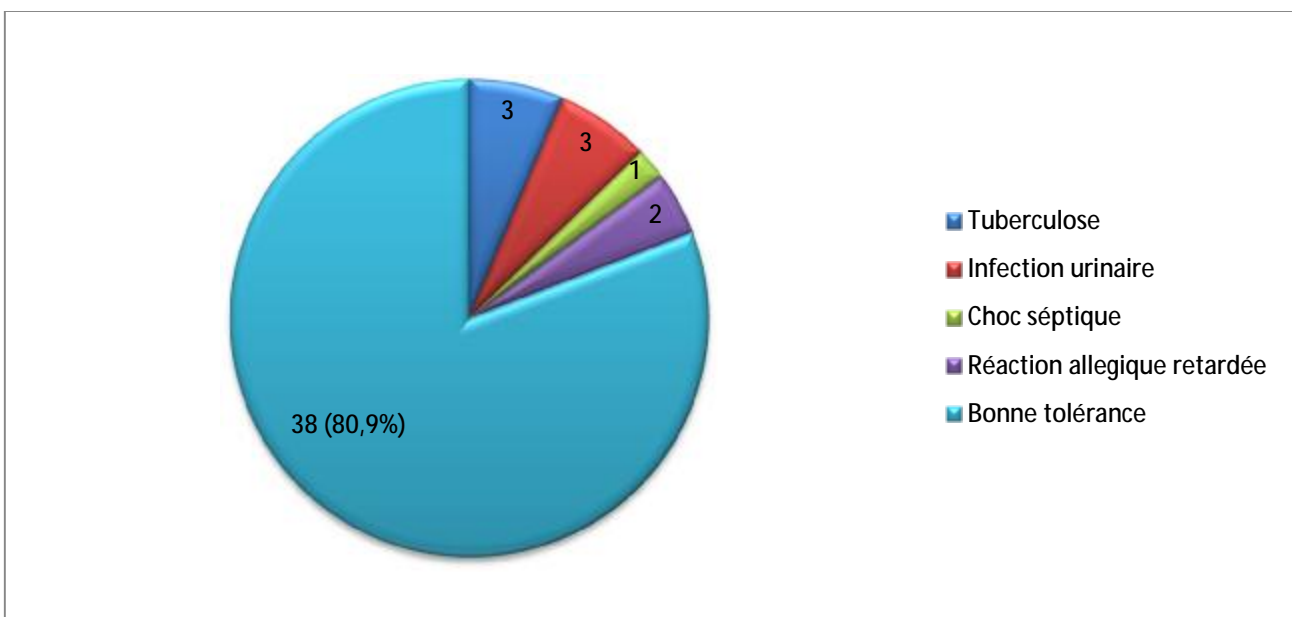
Notant ici qu'un seul patient était répondeur au traitement à 6 mois, alors qu'après un an était non répondeur.



Graphique 13 : répartition des patients selon la réponse thérapeutique au cours du temps.

5. Tolérance de l'infliximab (graphique 14):

- ü 38 patient soit 80,9% de notre population avaient une bonne tolérance à l'infliximab, les patients qui avaient présenté des effets indésirables étaient au nombre de 9 soit 19,1% :
- ü Un patient avait présenté un choc septique et décédé en réanimation.
- ü 3 patients avaient présenté une tuberculose : une tuberculose pulmonaire TPM+, une tuberculose pleurale et une tuberculose multifocale (pulmonaire et méningée).
- ü Un patient avait présenté des céphalées et un patient avait une fièvre isolée, considérées comme immunisation avec développement d'AC anti infliximab après un bilan normal.
- ü 3 patients avaient présenté une infection urinaire.



Graphique 14: répartition des patients selon la survenue des événements indésirables.

II. Etude analytique :

1. Analyse de la réponse à l'infliximab :

Cette analyse consistait à déterminer si la diminution des moyennes de l'EVA douleur globale, du BASDAI, du BASFI, de la VS et de la CRP était statistiquement significative à 6 mois et à 12 mois.

ü Après 6 mois du traitement (tableau 4) :

La baisse de l'EVA douleur globale moyenne ($p=0,0001$), du BASDAI moyen ($p=0,0001$), de la VS moyenne ($p=10^{-4}$), de la CRP moyenne ($p=0,003$) et du BASFI moyen ($p=0,0001$) à 6 mois était statistiquement très significative avec un $p < 0,05$.

Tableau 4 : la signification statistique de l'évolution de l'EVA douleur globale, du BASDAI, de la VS, de la CRP et du BASFI à 6 mois par rapport à leurs valeurs initiales.

paramètres	Avant l'administration de l'infliximab	Après traitement par l'infliximab	Valeur du p
EVA douleur globale moyenne	6,89±1,747	4,36±1,634	<0,0001
BASDAI moyen	5,407±0929	3,604±1,298	<0,0001
VS moyenne	52,68±23,677	31,21±17,421	<0,0001
CRP moyenne	31,26±38,747	17,04±15,474	0,003
BASFI moyen	41,90±19,273	29,70±13,718	<0,0001

ü Après 12 mois du traitement (tableau 5) :

La baisse de l'EVA douleur globale moyenne ($p=10^{-4}$), du BASDAI moyen ($p=10^{-4}$), de la VS moyenne ($p=10^{-4}$), de la CRP moyenne ($p=10^{-3}$) et du BASFI moyen ($p=10^{-4}$) à 12 mois était statistiquement très significative avec un $p < 0,05$.

Tableau 5 : la signification statistique de l'évolution de l'EVA douleur globale, du BASDAI, de la VS, de la CRP et du BASFI à 12 mois par rapport à leurs valeurs initiales.

paramètres	Avant l'administration de l'infliximab	Après traitement par l'infliximab	Valeur du <i>p</i>
EVA douleur globale moyenne	6,89±1,747	2±1,483	<0,0001
BASDAI moyen	5,407±0,929	2,522±0,899	<0,0001
VS moyenne	52,68±23,677	17,61±8,219	<0,0001
CRP moyenne	31,26±38,747	12,80±7,029	0,001
BASFI moyen	41,90±19,273	22,05±10,674	<0,0001

2. L'analyse unie variée (tableau 6) :

Cette analyse consistait à déterminer parmi les paramètres suivant ceux qui sont associés à une réponse thérapeutique (BASDAI diminué de deux points sur une échelle de 0 à 10) à 12 mois : l'âge, le sexe, l'âge du début de la maladie, les critères diagnostiques, , l'HLA-B27, le syndrome inflammatoire, le BASFI, la présence d'une coxite, les traitements avant l'administration de l'infliximab (corticothérapie orale, DMARDs, les gestes locaux), le fait de donner l'infliximab en première intention.

Nous avons procédé au regroupement des patients en 2 séries :

- ü Patients répondeurs.
- ü Patients non répondeurs.

Le tableau 6 résume l'analyse des différentes caractéristiques de la spondyloarthrite à expression axiale dans notre population selon la réponse ou non à l'infliximab.

Parmi les 43 patients qui avaient une CRP initiale positive, 37 patients soit 86% étaient des répondeurs au traitement alors que 6 patients soit 14% seulement étaient des non répondeurs au traitement, avec un p très significatif ($p=0,001$)

Tous les patients avec un HLA-B27 positif étaient des répondeurs au traitement. Donc L'association de la présence d'un HLA-B27 positif à une bonne réponse à l'infliximab étaient statistiquement significative avec un $p=0,022$.

Au total, la CRP positive et l'HLA-B27 positif sont des facteurs prédictifs de bonne réponse à l'infliximab dans le traitement des spondyloarthrites à expression axiale.

Tableau 6 : analyse de différentes caractéristiques de la spondyloarthrite à expression axiale dans notre population selon la réponse ou non à l'infliximab.

Parameters		Patients répondeurs (n=37)	Patients non répondeurs (n=10)	Valeur du p
L'âge (années)	Moyen	36,11±11,813	41,10±11,723	0,274
sexe	Homme	26 (83,9%)	5 (16,1%)	0,274
	Femme	11 (68,8%)	5 (31,2%)	
Critères diagnostiques	AMOR	33(76,7%)	10(23,3%)	0,564
	ASAS2009	4(100%)	0(0%)	
L'atteinte périphérique	Oui	10(90,9%)	1(9,1%)	0,413
	Non	27(75%)	9(25%)	
L'atteinte enthésique	Oui	26(81,3%)	6(18,8%)	0,704
	Non	11(73,3)	4(26,7%)	
Enthésopathie radiologique	Oui	18(81,8%)	4(18,2%)	0,730
	Non	19(76%)	6(24%)	
HLA-B27	Positif	14(100%)	0(0%)	<u>0,022</u>
	Négatif	23(69,7%)	10(30,3%)	
VS initiale	< 25	6(85,7%)	1(14,3%)	1
	> 25	31(77,5%)	9(22,5%)	
CRP initiale	< 6	0(0%)	4(100%)	<u>0,001</u>
	> 6	37(86%)	6(14%)	
BASFI initial	<4	17(73,9%)	6(26,1%)	0,494
	>4	20(83,3%)	4(16,7%)	
L'âge du début de la maladie.	< 16 ans	7(77,8%)	2(22,2%)	1
	> 16 ans	30(78,9%)	8(21,1%)	
Coxite	Oui	25 (80,6%)	6 (19,4%)	0,716
	Non	12 (75%)	4 (25%)	
Manifestations extra-articulaires	Oui	9(81,8%)	2(18,2%)	1
	Non	28(77,8%)	8(22,3%)	
Corticothérapie orale	Oui	12(92,3%)	1(7,7%)	0,244
	Non	25(73,5%)	9(26,5%)	
DMARDs	Oui	8(100%)	0(0%)	0,174
	Non	29(74,4%)	10(25,6%)	
Gestes locaux	Oui	2(66,7%)	1(33,3%)	0,521
	Non	35(79,5%)	9(20,5%)	
Début du traitement par l'infliximab	Première intention	35(79,5%)	9(20,5%)	0,521
	Switch	2(66,7%)	1(33,3%)	

3. L'analyse multivariée :

En analyse multivariée, aucun facteur n'était associé à une bonne réponse à l'infliximab, et ce même pour l'HLA-B27 ($p=0,999$) et la CRP ($p=0,999$).

DISCUSSION

I. Efficacité de l'infliximab :

Tableau 7 : les différentes études concernant l'efficacité de l'infliximab au cours des spondyloarthrites à expression axiale.

séries	Réf	Année de l'étude	Nombre total de patients	Durée de l'étude	% des patients répondeurs
BRAUN et al	[30]	2002	70	12 semaines (3mois)	53%
	[31]	2003	54	54 semaines (13,5 mois)	51%
Nikas, Alamanos, Voulgari, et al	[32]	2004	35	12 mois	57%
VAN DER HEIJDE et al (ASSERT)	[33]	2005	279	24 semaines (6mois)	61,2%
M. Goguet, et al.	[34]	2005	19	12 mois	79%
BREBAN et al	[35]	2008	124	58 semaines (14,5 mois)	75%
I. Griffoul et al	[36]	2008	86(43 évaluables)	6 et 12 semaines (3mois)	37%
Arends et al	[37]	2011	32	6 mois	48%
G. Tenga et al	[38]	2011	45	6 mois	57,8%
Notre serie		2014	47	6 mois	48,9%
				12 mois	78,7%

1. Après 6 mois de traitement :

Dans notre étude, et après 6 mois de traitement par l'infliximab, on a observé une bonne efficacité clinique et biologique. Elle s'est traduite par une amélioration significative de l'EVA douleur globale moyenne ($p < 0,0001$), du BASDAI moyen ($p < 0,0001$), de la VS moyenne ($p < 0,0001$), de la CRP moyenne ($p = 0,003$) et du BASFI moyen ($p < 0,0001$). Le nombre des patients répondeurs au traitement (diminution du BASDAI de 2 points sur une échelle de 0-10) étant de 23 (48,9%).

Nos résultats sont globalement concordants avec ceux retrouvés dans la littérature (tableau 7) et qui s'intéressaient à l'efficacité de l'infliximab pendant une courte durée du traitement (3 à 6 mois).

Dans l'étude de BRAUN et al [30] le taux des patients répondeurs était 51% avec une amélioration de tous les paramètres cliniques et biologique : l'EVA douleur moyenne ($p < 0,0001$), le BASDAI moyen ($p < 0,0001$), la VS moyenne ($p < 0,0001$), la CRP moyenne ($p < 0,0001$) et le BASFI moyen ($p < 0,0001$), de façon significative.

L'étude de I. Griffoul et al [36] a trouvé aussi une amélioration clinique et biologique (les paramètres n'ont pas été détaillés), mais le taux des répondeurs au traitement était 37% qui est un peu bas par rapport au notre.

Une autre étude a confirmé l'efficacité de l'infliximab dans le traitement des spondyloarthrites axiales, VAN DER HEIJDE et al (ASSERT) [33], là encore la proportion des répondeurs au traitement était 61,2%, le BASDAI moyen a diminué de façon significative de 6,6 à 3,7 /10 ($p < 0,001$), le BASFI moyen a aussi diminué de 6 à 4,3 /10 ($p < 0,001$), et une franche amélioration du syndrome inflammatoire avec diminution de la VS et la CRP moyenne ($p < 0,001$).

Une étude récente de Arends et al [37] confirme aussi l'efficacité des anti-TNF alpha et en particulier l'infliximab dans les spondyloarthrites axiales (sans détailler l'évolution des paramètres). Le taux de réponse au traitement pour les 32 patients traités par l'infliximab était 48% à 6 mois. Ce taux est presque le même dans notre étude.

Une autre étude récente de G. Tenga et al [38] prouve l'efficacité de l'infliximab dans les spondyloarthrites à expression axiale. Les différents paramètres étudiés (EVA douleur, BASDAI, BASFI) ont diminué significativement à 6 mois ($p < 0,0001$). Le taux des patients répondeurs au traitement était 57,8%.

2. Après un an (12 mois) de traitement :

Dans notre série, l'efficacité de l'infliximab est restée maintenue de façon croissante jusqu'au douzième mois du traitement. Elle s'est traduite par la poursuite de l'amélioration significative de l'EVA douleur globale moyenne ($p=0,0001$), du BASDAI moyen ($p=0,0001$), de la VS moyenne ($p=0,0001$), de la CRP moyenne ($p=0,001$) et du BASFI moyen ($p=0,0001$). Le nombre des patients répondeurs au traitement a augmenté aussi de 23 patients (48,9%) à 6 mois à 37 patients soit 78,7% à 12 mois.

Là encore, nos résultats sont concordants avec la plupart des études retrouvés dans la littérature (tableau 7) et qui s'intéressaient à l'efficacité de l'infliximab pendant une longue durée du traitement (12 mois ou plus).

L'étude de BRAUN et al [31] qui est un prolongement de l'étude de 3mois [30], a trouvé une bonne efficacité de l'infliximab dans les spondyloarthrite axiale. L'EVA douleur moyenne ($p<0,0001$), le BASDAI moyen ($p<0,0001$), la VS moyenne ($p=0,001$), la CRP moyenne ($p=0,001$) et le BASFI moyen ($p=0,0001$), se sont améliorés significativement après 54 semaines de traitement par l'infliximab. Le taux des patients répondeurs au traitement était 51%.

Dans la série de Nikas, Alamanos, Voulgari et al [32], l'efficacité de l'infliximab a été prouvée. 57% des patients ont répondu au traitement après un an, avec une amélioration durable et significative du BASDAI, de la CRP et du BASFI (pas de p)

L'étude de M. Goguet, et al [34] a trouvé un taux des patients répondeurs au traitement presque semblable au notre. 79% des patients ont répondu au traitement après une durée de 12 mois. Le caractère inflammatoire de la maladie évalué d'un point de vue clinique (durée du dérouillage matinal) était présent pour tous les patients à l'entrée dans l'étude, il a disparu pour 15 patients sur 19. Les évolutions

moyennes de la VS et de la CRP au cours du traitement par infliximab ont montré une normalisation durable de ces paramètres. (Pas de détails)

L'étude de BREBAN et al [35] a trouvé aussi un taux de patients répondeurs au traitement presque semblable au notre. 75% des patients ont répondu au traitement après une durée de 58 semaines. L'efficacité s'est exprimée sur les différents paramètres cliniques et biologiques. Le BASDAI et le BASFI moyens ont significativement baissé ($p < 0,0001$), ainsi que la VS ($p = 0,003$) et la CRP ($p = 0,0004$).

Le suivi des patients à un an dans la série de G. Tenga et al [38], a noté que le score de BASDAI médian était nettement inférieur à 4, seuil qui définit l'activité rhumatismale, et avait diminué de presque 4 points par rapport à l'inclusion dans l'étude ($p < 0,0001$).

Concernant le taux de réponse de notre étude (78,9%). On observe qu'il est supérieur à celui retrouvé dans l'étude de BRAUN et al [31] (51%) et l'étude de Nikas, Alamanos, Voulgari et al [32] (57%). Cependant la comparaison directe entre les études cliniques n'est pas toujours possible en raison des différences dans les caractéristiques démographiques des patients, les critères d'évaluation, les traitements préalables et les protocoles du traitement. Nos résultats sont très encourageants à 6 mois et excellents à un an, et plusieurs autres études [34] [35] ont trouvé un taux de réponse semblable au notre.

La notion du maintien de l'efficacité de l'infliximab dans le traitement des spondyloarthrites jusqu'au douzième mois est retrouvée dans plusieurs études de la littérature. L'étude de BRAUN et al [31] confirme cette notion par l'amélioration des différents paramètres (EVA douleur, BASDAI, VS, CRP, BASFI, BASMI) et le maintien de l'efficacité jusqu'à la 54^{ème} semaine malgré la diminution du taux des répondeurs au traitement à la fin de l'étude et qui est expliqué par la diminution du nombre de l'échantillon. L'étude de Nikas, Alamanos, Voulgari, et al [32] a prouvé aussi que 94%

des patients ont continué à avoir des effets bénéfiques de l'infliximab après la première année du traitement.

Dans notre série, un seul patient était répondeur au traitement à 6 mois et est devenu non répondeur à un an. Cette perte d'efficacité observée chez ce patient pourrait s'expliquer par un échappement thérapeutique précoce. Aucun profil particulier pouvant expliquer cet échappement ne ressort chez ce patient. Le mécanisme reste mal compris.

II. Les facteurs prédictifs de réponse à l'infliximab :

Dans la littérature, plusieurs études ont arrivé à ressortir des facteurs considérés comme associés à une bonne réponse à l'infliximab.

Pour BRAUN et al. [30] les patients HLA B 27 positifs ($p=0,005$), et les patients avec un syndrome inflammatoire biologique (évalué par une CRP supérieure à 10 mg/L) sont plus volontiers répondeurs à l'infliximab : 74 % des patients avec une amélioration de 50 % du BASDAI ont une CRP élevée ($p=0,01$).

L'étude de I. Griffoul et al [36] a trouvé que les seuls facteurs associés à une réponse au traitement étaient un antécédent d'uvéite (56% des répondeurs versus 18% des non-répondeurs ($p=0,018$)) et une CRP initiale élevée (médiane de 9,7 mg/l chez les répondeurs versus 3,5 mg/l chez les non-répondeurs ($p=0,017$)).

Dans la série de Arends et al [37], les résultats de l'analyse univariée et multivariée après 6 mois, ont montré que l'âge jeune (OR : 0,957 ; IC à 95% : [0,929-0,985]), le sexe masculin (OR : 2.598 ; 95 % CI : [1,302-5,186]), la VS et la CRP initiales élevées (respectivement : OR : 1,026 ; IC à 95% : [1,009-1,042] / OR: 1,025 ; IC à 95% : 1,008 à 1,042) et la présence d'une arthrite périphérique (OR : 4,991, IC à 95% : [2,054-12,124]), sont des facteurs prédictifs de bonne réponse à infliximab.

La série de T. Doan [39], qui s'intéressait seulement à l'étude des facteurs associés à la réponse à l'infliximab au sein d'une cohorte de spondyloarthrite dans la vraie vie, a mis en évidence que les seuls facteurs favorablement associés à la réponse ont été : un plus jeune âge au diagnostic, l'absence de psoriasis, un taux de CRP initiale augmenté, Cela après une analyse univariée. L'analyse multivariée a conservé comme facteurs associés à une réponse au traitement, une CRP initiale augmentée (CRP > 5 mg/l : $OR = 5.29$ $p < 0.01$ $IC\ 95\ \% [1.66-16.86]$, et donc une association favorable) et l'existence de psoriasis ($OR = 0.20$ $p < 0.05$ $IC\ 95\ \% [0.06-0.72]$, et donc une association défavorable).

Dans l'étude de A. Bisson-Vaivre et al [40], les patients ayant un âge plus jeune au moment de l'initiation de la biothérapie, et porteurs de l'allèle HLA-B27 (65,7% des patient répondeurs ; $p = 0,03$), avec un BASFI initial ($p = 0,002$) et une EVA douleur initiale ($p = 0,03$) plus bas et une CRP plus élevée ($p = 0,002$), avaient significativement un taux de réponse plus élevé.

Un travail allemand a groupé les effectifs des études avec l'infliximab et l'etanercept [41], permettant d'individualiser 4 covariables prédictives d'une réponse aux anti-TNF alpha : la durée de la maladie ($p = 0,003$) (la probabilité d'atteindre une réduction de 50 % du BASDAI diminuant pour chaque année supplémentaire de durée de la maladie), une CRP initiale élevée est corrélée à une bonne réponse aux anti-TNF alpha ($p = 0,035$); il en est de même pour le BASDAI, alors qu'un BASFI initial élevé est associé à une plus faible probabilité de réponse ($p = 0,007$).

Les auteurs canadiens [42] ont individualisé comme marqueurs de réponse à l'infliximab à 52 semaines des taux élevés de CRP ($p = 0,01$) et de TNF alpha ($p = 0,006$) à l'inclusion.

Dans notre étude, et d'après l'analyse univariée, la présence de l'allèle HLA-B27 et l'existence d'une CRP élevée étaient corrélés positivement et significativement à

une bonne réponse à l'infliximab (respectivement $p=0,022$; $p=0,001$). Ainsi tous les patients ayant un HLA-B27 positif étaient répondeurs au traitement (taux de réponse à 100% dans ce sous groupe de notre population), et 86% des patient ayant une CRP positive étaient aussi des répondeurs au traitement à un an.

Nos résultats à propos des facteurs prédictifs de bonne réponse à l'infliximab sont trouvés dans la plupart des études déjà décrites précédemment [36] [37] [39] [41] [42], et surtout les séries de BRAUN et al [30] et de A. Bisson-Vaivre et al [40] qui ont souligné qu'un HLA-B27 positif et une CRP initiale élevée étaient considérés comme facteurs associés à une bonne réponse à l'infliximab.

Cependant, aucun des autres facteurs retrouvés dans les autres séries n'était associé à une bonne réponse à l'infliximab dans notre étude, notamment : l'âge jeune [37] [39] [40], le sexe masculin, la présence d'une arthrite périphérique [37], l'absence du psoriasis [39], un BASFI et une EVA douleur à l'inclusion plus bas [40] [41], la durée de l'évolution de la maladie, le BASDAI élevé [41], la présence d'une uvéite [36] et un taux initial du TNF alpha très élevé [42].

Après l'analyse multivariée, aucun facteur n'était associé à une bonne réponse à l'infliximab, et ce même pour l'HLA-B27 ($p=0,999$) et la CRP ($p=0,999$). Cela pourrait être expliqué par le faible échantillon de notre population ($n=47$).

Notre analyse multivariée n'a pas confirmé les résultats trouvés dans l'analyse univariée, notamment le portage de HLA-B27 et la CRP positive comme facteurs prédictifs de bonne réponse à l'infliximab. Cela est expliqué essentiellement par le faible nombre de notre population au moment de l'inclusion ($n=47$).

Au total, nos résultats et les résultats des différentes séries à propos des facteurs prédictifs de réponse à l'infliximab sont polymorphes, mais ont tous un point commun. Les patients ayant une CRP initiale élevée ont plus de chance d'avoir une bonne réponse sous infliximab.

III. La tolérance de l'infliximab :

Dans notre étude de 47 patients ayant une spondyloarthrite à expression axiale et traités par l'infliximab, 38 patients soit 80,9%, ont toléré le traitement jusqu'à la fin de notre étude. Quatre effets considérés comme graves, et qui ont aboutis à l'arrêt de l'infliximab : un état de choc septique décédé (un cas), la tuberculose (3 cas), 2 cas d'immunisation avec développement d'AC anti-infliximab et 3 cas d'infection urinaire non compliqué résolutif après antibiothérapie.

Dans la série de BRAUN et al [31], 4 patients ont présenté un événement grave, un cas de tuberculose, un cas de granulomatose pulmonaire allergique, un cas de leucopénie grave et un cas de perturbation grave du bilan hépatique. Les autres effets secondaires étaient d'intensité légère à modérée sans arrêt de l'infliximab (infection de voix respiratoire supérieures, céphalées, sinusite, pharyngite, herpes simplexe, diarrhée, élévation modéré des transaminases).

L'étude de VAN DER HEIJDE et al [33] a trouvé que 82,2% des patients traités par l'infliximab ont rapporté un événement indésirable. Mais la plupart de ces événements étaient légers à modéré. 43% était une cause infectieuse, 11% une réaction à la perfusion de l'infliximab. 7 patients soit 3,5% ont présenté des effets secondaires considérés comme graves, y compris un cas de vertige grave, une cholécystite, une arthrite septique et un cas de pneumonie. En tout cas aucun effet n'a aboutis à l'arrêt du traitement.

Pour la série de M. Goguet, et al [34], les effets indésirables étaient essentiellement des réactions à la perfusion qui ont été observées chez 6 patients sur 19 (32 %), avec une incidence de 7 % (11 perfusions sur 158). Aucun effet indésirable grave ou inattendu n'a été notifié. L'asthénie a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec une incidence de 18% des perfusions. Aucun effet indésirable n'a nécessité l'arrêt du traitement.

L'étude de BREBAN et al [35] a trouvé que 80% des patients ont fait des événements indésirables légers à modérés. Les causes les plus fréquentes étaient les infections et les réactions allergiques. Aucun événement indésirable grave n'a été déclaré notamment une infection grave, une tuberculose ou une néoplasie.

L'étude de I. Griffoul et al [36] rapporte vingt-cinq événements indésirables, dont trois sévères (un syndrome de détresse respiratoire, une leucopénie et une myélite), d'évolution favorable ; 15 cas d'infection modérée ont été rapportés (cinq urinaires, trois cutanées, deux ORL, une pulmonaire et quatre non précisées).

Les résultats de la tolérance de l'infliximab dans l'étude de G. Tenga et al [38] trouvaient que cinq patients ont développé des réactions aux perfusions d'infliximab pendant la première année de suivi. Dix patients ont présenté des infections respiratoires hautes banales, et 14 patients ont développé plus d'un épisode infectieux non compliqué résolutif après traitement antibiotique.

Dans l'étude de VAN DEN BOSCH et al [43] les effets indésirables étaient mineurs (21 cas repartis entre : rhume, pharyngite, nausée, prurit, céphalées) et n'ont pas causé l'arrêt du traitement sauf un seul cas de tuberculose disséminée.

Une cohorte de Baeten et al [44] qui s'intéressait seulement à la tolérance de l'infliximab dans les spondyloarthrites et qui a inclus 107 patients, a trouvé 20 événements indésirables : 14 événements infectieux (infection pulmonaire, urinaire, éruptions cutanées, pustuloses palmoplantaires) et 4 réactions mineures à la perfusion ; et 10 événements indésirables considérés comme graves : 8 infections sévères (2 cas de tuberculose, un cas d'infection à partir d'une plaie, un cas d'arthrite septique, un sepsis et 3 abcès rétropharyngiens).

On conclut que malgré la différence entre la fréquence des événements indésirables rencontrés dans chaque série, la plupart des études parlent essentiellement du risque infectieux et du risque allergique, avec une fréquence très

faible des effets indésirables graves et qui aboutissent à l'arrêt de l'infliximab, et c'est le cas pour notre série. Cela justifie les précautions, avant et pendant le traitement, dans la prise en charge des spondyloarthrites. Mais en général, la tolérance de ce médicament dans les spondyloarthrites est très satisfaisante.

CONCLUSION

La spondyloarthrite condamne le pronostic fonctionnel et la qualité de vie des patients souvent jeunes et actifs.

L'avènement de la biothérapie notamment l'infliximab, a bouleversé le devenir de ces patients souffrant de cette maladie, surtout lorsqu'elle est réfractaire aux traitements conventionnels.

Malgré le faible nombre des patients inclus dans notre étude, ce travail a confirmé l'efficacité de l'infliximab dans le traitement des spondyloarthrites à expression axiale. Ce travail a confirmé aussi la bonne tolérance de ce médicament malgré ses effets indésirables qui sont parfois graves et qui nécessitent un bon suivi à long terme.

RESUME

RESUME

Objectifs : L'objectif de ce travail a été d'évaluer dans la «vraie vie» l'efficacité de l'infliximab dans le traitement des spondyloarthrites à expression axiale, d'identifier les facteurs prédictifs de réponse à l'infliximab, et d'évaluer sa tolérance.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle, menée dans le service de rhumatologie au CHU Hassan II de Fès. On a inclus les patients ayant une spondyloarthrite à expression axiale diagnostiquée selon les critères d'AMOR ou ASAS 2009. L'efficacité a été évaluée à 6 mois et à 12 mois sur l'évolution des paramètres suivant : EVA douleur globale, BASDAI, VS, CRP et BASFI. Nous avons défini la réponse thérapeutique comme diminution du BASDAI de deux points.

Résultats : on a inclus 47 patients, 31 hommes et 16 femmes. 43 patients étaient diagnostiqués selon les critères d'AMOR et 4 patients selon les critères ASAS 2009. L'âge moyen était de $37,17 \pm 11,847$ [18-67] ans, avec une durée d'évolution moyenne de $9,11 \pm 6,667$ [1-35] ans. 42 patients avaient une spondyloarthrite axiale, 4 patients avaient des manifestations articulaires secondaires aux MICI et un patient avait un rhumatisme psoriasique. Les patients porteurs de l'allèle HLA-B27 étaient au nombre de 14. Tous les patients avaient une maladie active : EVA douleur globale à $6,89 \pm 1,747$ [3-10]/10 ; BASDAI à $5,407 \pm 0,929$ [4-8,1]/10 ; VS à $52,68 \pm 23,677$ [12-100] mm/h; CRP à $31,26 \pm 38,747$ [6-192] mg/l ; BASFI à $4,19 \pm 1,927$ [0-8]/10, en moyenne. 9 patients avaient un début juvénile, 31 patients avaient une coxite et 11 patients avaient une manifestation extra-articulaire. Tous les paramètres ont diminué significativement et respectivement à 6 mois et à 12 mois (M6/M12 : EVA douleur globale $p=0,0001/0,0001$; BASDAI $p=0,0001/0,0001$; VS $p=0,0001/0,0001$; CRP $p=0,003/0,001$; BASFI $p=0,0001/0,0001$). Les patients répondeurs au traitement à 6 mois et à 12 mois étaient respectivement au nombre de 23 (48,9%) et 37(78,7%). En analyse univariée le taux de réponse était significativement plus élevé chez les

porteurs de l'allèle HLA-B27 ($p=0,022$) et chez les patients qui avaient une CRP supérieure à 6 mg/l ($p=0,001$). Après l'analyse multivariée, aucun facteur n'était associé à une bonne réponse à l'infliximab. 38 patients (80,9%) avaient toléré le traitement et 9 patients avaient des effets indésirables (1 choc septique, 3 cas de tuberculose, 2 cas d'immunisation à l'infliximab et 3 infections urinaires,).

Conclusion : l'infliximab a prouvé son efficacité et sa bonne tolérance dans le traitement des spondyloarthrites à expression axiale et réfractaires aux traitements conventionnels.

SUMMARY

Objectives: The objective of this work was to evaluate in the "real life" the efficacy of infliximab in the treatment of spondyloarthritis with axial expression, to identify the response predictors of infliximab, and evaluate its tolerance.

Methods: it's about a retrospective observational study, made in the Rheumatology Department at the Hassan II University Hospital Fez. We have included the patients with axial spondyloarthritis expression diagnosed according the AMOR criterions or ASAS 2009. Efficacy was evaluated at 6 months and 12 months based on the development of the following parameters: EVA overall pain, BASDAI, ESR, CRP and BASFI. We defined the therapeutic response as the decreasing of BASDAI by two points.

Results: We included 47 patients, 31 men and 16 women. 43 patients diagnosed according the AMOR criterions and 4 patients ASAS 2009. The average age was $37,17 \pm 11,847$ [18-67] years, with a disease average duration of $9,11 \pm 6,667$ [1-35] years. 42 patients had an axial spondyloarthritis, 4 patients had IBD's secondary articular manifestations and one patient had psoriatic arthritis. 14 patients had the HLA-B27. All patients had active disease: Overall pain VAS $6,89 \pm 1,747$ [3-10]/10; BASDAI $5,407 \pm 0,929$ [4-8,1]/10; ESR $52,68 \pm 23,677$ mm/h; CRP $31,26 \pm 38,747$ [6-192] mg/l; BASFI $4,19 \pm 1,927$ [0-8]/10. 9 patients had a juvenile onset, 31 patients had a coxitis and 11 patients had extra-articular manifestations. All parameters decreased significantly and respectively at 6 months and at 12 months (M6/M12: overall pain $p = VAS p=0,0001/0,0001$; BASDAI $p=0,0001/0,0001$; ESR $p=0,0001/0,0001$, CRP $p = 0.003 / 0.001$, BASFI $p=0,0001/0,0001$). The treatment's response at 6 months and 12 months respectively in patients was less than 23 (48.9%) and 37 (78.7%). In the in univariate analysis, the rate of response was significantly higher in carriers of HLA-B27 ($p = 0.022$) and in patients who had a CRP higher than 6 mg / l ($p = 0.001$), but After multivariate analysis, no factor was associated with a good response to infliximab. 38 patients (80.9%) had tolerated

the treatment and 9 patients had adverse events (one septic shock, 3 TB, 2 immunizations with infliximab, 3 urinary tract infections,).

Conclusion: Infliximab has proven its efficacy and its good tolerance in the treatment of axial expression and resistant spondyloarthritides to conventional treatments.

BIBLIOGRAPHIE

1. J. Sibilia, T. Pham, C. Sordet, B. Jaulhac, P. Claudepierre. Spondylarthrite ankylosante et autres spondylarthropathies. EMC-Médecine 2 (2005) 488-511.
2. Frédérique ASTIER, Xavier GUILLOT, Jeanne COOK-MOREAU. Épidémiologie, étiologie et physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante. La spondylarthrite ankylosante : un rhumatisme inflammatoire chronique. Actualités pharmaceutiques. Supplément formation au n° 527. 2e trimestre 2013. Elsevier Masson.
3. Claudepierre P., Wendling D. Spondylarthrite ankylosante. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-230-A-10, 2009.
4. Damiano J. Pied des spondylarthropathies. EMC (Elsevier Masson SAS, paris), Podologie, 27-080-A-15, 2009
5. D. Wendling et al. Spondylarthrite, spondylarthropathies : critères de diagnostic et de classification/ Revue du rhumatisme monographies 77 (2010) 43-47
6. S. Rostom et al. / Revue du rhumatisme 77 (2010) 131-138. Nouveautés pour le diagnostic de spondylarthropathie. 2010 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société Française de Rhumatologie.
7. I. Chary-Valckenaere et al. / Revue du rhumatisme 78 (2011) 26-31. Place de l'imagerie dans la spondylarthrite. 2010 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société Française de Rhumatologie.
8. E. Pertuiset / La Revue de médecine interne 29 (2008) 596-605. Diagnostic précoce des spondylarthropathies.
9. D. Wendling et al. / Revue du rhumatisme monographies 77 (2010) 43-47. Spondylarthrite, spondylarthropathies : critères de diagnostic et de classification. 2009 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société Française de Rhumatologie.

- 10.C. Lukas / Revue du rhumatisme monographies 77 (2010) 48–51. Critères composites de suivi d'activité dans les spondylarthropathies. 2010 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société Française de Rhumatologie.
- 11.Sieper J et al. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl II):1-44.
- 12.HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / Décembre 2008. Guide ALD n°27 « Spondylarthrite grave ». Page 12-13.
- 13.A. El Maghraoui. Presse Med 2004; 33: 1459–64. 2004, Masson, Paris.
- 14.D. Wendling et al. / Revue du rhumatisme (2014).
- 15.Beth L. Jonas • Robert A.S. Roubey. Spondylarthropathies. SECTION XV j Affections du système immunitaire, du tissu conjonctif et des articulations.2006/ 1185-1192.
- 16.HAS / Service des Bonnes pratiques professionnelles et Service Évaluation médico-économique et santé publique – septembre 2008. Prise en charge thérapeutique et suivi des spondylarthrites. Page 49.
- 17.T. Pham et al. / Revue du Rhumatisme 73 (2006) 936–943. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour l'utilisation des agents anti-TNF α dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique.
- 18.D. Wendling et al. / Revue du rhumatisme 81 (2014) 6–15. Recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite.
- 19.T. Pham et al. / Revue du Rhumatisme 74 (2007) 1312–1322. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour l'utilisation des agents anti-TNF dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique : mise à jour 2007.
- 20.Pascal Claudepierre, Daniel Wendling, Jean-David Cohen. Anti-TNF alpha dans le traitement du rhumatisme psoriasique. Presse Med. 2006; 35: 647-55. 2006, Masson, Paris.

21. Résumé des caractéristiques du produit (remicade). Annexe 1. Page 2.
22. Marie-Christophe Boissier. Biothérapies en rhumatologie. Page 46-47.
23. HAS / COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Avis 6 mars 2013. Page 4.
24. J. Sany / Réanimation 15 (2006) 265-269. Anti-TNF α en rhumatologie : conséquences en réanimation.
25. D. Baty, P. Chames / Immuno-analyse et biologie spécialisée 21 (2006) 255-263. Le point sur les anticorps autorisés en imagerie et en immunothérapie.
26. Choy EH and Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001; 344: 907-16.
27. Traitement anti-TNF alpha et suivi de la tolérance. CRI Décembre 2010. Page 1-2.
28. Daniel Wendling, Pascal Claudepierre, Eric Toussirot, Gérald Streit, Clément Prati, Paul Ornetti. Agents anti-TNF α et traitement des spondylarthropathies. Dossier biothérapies. mt, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2007. Page 336-341.
29. C. Brousse / La revue de médecine interne 24 (2003) 123-126. Les inhibiteurs du TNF alpha.
30. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with Infliximab: a randomised controlled multicentre trial. Lancet 2002 ; 359(9313) : 1187-93.
31. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Infliximab in the Treatment of Ankylosing Spondylitis. An Open, Observational, Extension Study of a Three-Month, Randomized, Placebo-Controlled Trial. 2003.
32. S N Nikas, Y Alamanos, P V Voulgari, et al. Infliximab treatment in ankylosing spondylitis: an observational study. Ann Rheum Dis 2005 64: 940-942 originally published online November 25, 2004.

33. Van der Heijde D, Dijkmans B, Gueusens P, et al. Ankylosing spondylitis study for the evaluation of recombinant infliximab therapy study group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 582-91.
34. M. GOGUET¹, C. FERNANDEZ, B. FAUTREL, R. FARINOTTI, P. BOURGEOIS. Suivi d'une cohorte de patients traités par infliximab pour spondylarthropathie. *J Pharm Clin* 2005 ; 24 (2) : 77-82.
35. BREBAN ET AL. Maintenance of Infliximab Treatment in Ankylosing Spondylitis. Results of a One-Year Randomized Controlled Trial Comparing Systematic Versus On-Demand Treatment. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 58, No. 1, January 2008, pp 88-97.
36. I. Griffoul et al. Traitement des spondylarthropathies axiales par infliximab en pratique courante / *Revue du Rhumatisme* 76 (2009) 43-47.
37. Arends S, Brouwer E, van der Veer et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor alpha blocking therapy in ankylosing Spondylitis : a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther*, 2011; 13: R94.
38. G. Tenga et al. L'infliximab à 3 mg/kg en dose initiale dans la spondylarthrite active résistante aux traitements habituels est efficace, bien toléré et moins coûteux / *Revue du rhumatisme* 78 (2011) 37-42
39. T. Doan, C Briere, P. Cunin, V. Farrenq, M. Pricope, X. Chevalier, P. Claudepierre. Facteurs associés à la réponse initiale à l'infliximab au sein d'une cohorte de spondylarthropathies dans la « vraie vie ». *Abstracts / Revue du Rhumatisme* 74 (2007) 976-1037.

- 40.A. Bisson-Vaivre et al. Efficacité des anti-TNF chez les patients atteints de spondyloarthropathie en l'absence de signes à l'imagerie/ *Revue du rhumatisme* 80 (2013) 250–256
41. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 665–70.
42. Stone MA, Payne U, Pacheco-Tena C, Inman RD. Cytokine correlates of clinical response patterns to infliximab treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 84–7.
43. VAN DEN BOSCH ET AL. Randomized Double-Blind Comparison of Chimeric Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor alpha (Infliximab) Versus Placebo in Active Spondylarthropathy. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. Vol. 46, No. 3, March 2002, pp 755–765.
44. Baeten D, Kruithof E, van den Bosch F, van den Bossche N, Herssens A, Mielants H, et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthropathy treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):829–34.

FICHE EXPLOITATION

I. Les données démographiques des patients :

- . Nom :
- . IP :
- . Age :
- . Sexe : H F
- . Origine : U R
- . Profession :
- . Mutuelle : oui non
- . ATCD :
 - ü Absent.
 - ü Antécédent infectieux : oui non si oui :
 - ü ATCD tuberculose : oui non si oui traitement : oui non
 - ü Contage tuberculeux : oui non
 - ü ATCD néoplasique personnel : oui non
 - Si oui : type :
 - ü ATCD néoplasique familial : oui non si oui : type :
 - ü Maladie démyélinisante : oui non
 - ü Insuffisance cardiaque congestive : oui non
 - ü Diabète : oui non
 - ü HTA : oui non
 - ü Autres :

II. Les caractéristiques de la spondyloarthrite avant le début de l'infliximab :

- Début de la symptomatologie : mois..... année :
- Diagnostic :
 - ü Spondylarthrite ankylosante SPA.
 - ü Rhumatisme psoriasique.
 - ü Manifestations articulaires des entéropathies inflammatoires (Crohn, RCH).
 - ü Les arthrites réactionnelles.
 - ü Manifestations articulaires des affections dermatologiques (acné, pustulose) SAPHO.
 - ü Les Spondylarthropathies indifférenciées.
- Les critères diagnostic :
 - ü Critères d'AMOR.
 - ü Critères de l'ESSG.
 - ü ASAS 2009.
- Les signes cliniques :
 - ü Syndrome pelvien :
 - ü Douleurs fessières : -unilatérale. -bilatérale. -à bascule.
 - ü Irradiation à la face postérieure de la cuisse : oui non
 - ü Douleurs sacro-iliaques provoquées par :
 - ☐ Manœuvre du Trépied d'Illouz et Costes :
 Oui non
 - ☐ Manœuvre de Wolkman :
 Oui non
 - ü Syndrome rachidien:
 - ü Douleurs lombaires.
 - ü Douleurs charnière dorsolombaire.
 - ü Douleurs dorsales.
 - ü Douleurs Cervicales.
 - ü Syndrome enthésique :
 - ü Talalgies postéro inférieures.
 - ü Douleur de la tubérosité tibiale antérieure.
 - ü Douleur de la rotule.
 - ü Douleur du Gd trochanter.
 - ü Douleur du condyle fémoral.
 - ü Douleur de la crête iliaque.
 - ü douleurs provoquées par la palpation et la mise en tension de l'enthèse.

ü Syndrome articulaire périphérique: oui non

Si oui quelles articulations :.....

• Les signes radiologiques :

ü Sacro-iliite: oui non

Si oui quel stade :.....

ü Atteinte axiale: oui non

Si oui quel type :.....

ü Enthésopathies : oui non

ü COXITES oui non

• HLA-B27 : oui non

• Activité de la maladie :

ü EVA douleur globale :...../10

ü BASDAI :...../ 10

ü VS :.....mm/h

ü CRP :.....mg/l

• Le retentissement fonctionnel : BASFI :...../10

• La sévérité de la maladie :

ü COXITES oui non

ü Syndrome extra-articulaire: oui non

Si oui préciser :

ü Atteinte oculaire:

ü Atteinte cardiaque :

ü Atteinte pulmonaire:

ü Atteinte rénale:

ü Atteinte osseuse:

ü Atteinte neurologique :

Autre :.....

• Les traitements déjà reçus :

ü Antalgiques : -Palier 1 -Palier2 -Palier3

ü AINS :

ü Classe :.....

ü Dose :.....

ü Durée :.....

ü efficacité :.....

ü tolérance :.....

ü Corticothérapie orale :

ü Dose :.....

ü Durée :.....

ü efficacité :.....

ü tolérance :.....

ü DMARDs :

ü Type :.....

ü Dose :.....

ü Durée :.....

ü efficacité :.....

ü tolérance :.....

ü Gestes locaux :

ü Type :.....

ü Dose :.....

ü Durée :.....

ü efficacité :.....

ü tolérance :.....

III. Les conditions d'utilisation de l'infliximab :

Ø En monothérapie ou associé à un DMARDs :.....

Ø En première intention ou après un autre anti-TNF alpha :.....

IV. Evaluation de l'efficacité de l'infliximab :

• Activité de la maladie :

ü EVA douleur globale : M₆...../10 M₁₂...../10

ü BASDAI : M₆...../10 M₁₂...../10

ü VS : M₆.....mm/h M₁₂.....mm/h

ü CRP : M₆.....mg/l M₁₂.....mg/l

• Le retentissement fonctionnel : BASFI : M₆...../10 M₁₂...../10

V. Evaluation de la tolérance :

• Tolérance du traitement : oui non

• Si oui préciser :