

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2015

Thèse N°066/15

LA PREVALENCE DU SYNDROME METABOLIQUE AU COURS DE LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE (A propos de 103 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/04/2015

PAR

Mlle. BENCHIKH DALLAL

Née le 14 Juillet 1988 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Spondyloarthrite axiale - Syndrome métabolique - Prévalence du syndrome métabolique

JURY

M. HARZY TAOUFIK..... PRESIDENT

Professeur agrégé de Rhumatologie

Mme. ABOURAZZAK FATIMA EZZAHRA..... RAPPORTEUR

Professeur agrégé de Rhumatologie

Mme. TAHIRI LATIFA..... } JUGES

Professeur agrégé de Rhumatologie

Mme. AJDI FARIDA }

Professeur agrégé d'endocrinologie et maladies métaboliques

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	7
A. Spondyloarthrite axiale	9
I. Définition :	9
II. Epidémiologie:	10
III. Physiopathologie:	12
1. Facteurs génétiques :	12
2. Facteurs d'environnement :	14
IV. Anatomicopathologie :	16
1. Enthésopathie inflammatoire :	16
2. Synovite :	16
V. Diagnostic positif :	17
1. Clinique :	17
a. Manifestations ostéo-articulaires :	17
b. Manifestationsextra-articulaires :	21
2. Biologique :	23
3. Radiologique :	24
a. Radiographies standards :	24
b. TDM et IRM :	25
4. Critères de diagnostic :	26
5. Evaluation de l'activité de la maladie :	31
6. Evaluation de la sévérité de la maladie :	32
7. Retentissement fonctionnel:	32
VI. Evolution et pronostic :	34
VII. Traitement :	35

1. Traitement symptomatique: -----	35
a. AINS:-----	35
b. Antalgiques :-----	37
c. Corticoïdes : -----	37
2. Traitement de fond : -----	38
a.Traitement de fond classique : -----	38
b. Biothérapie :Les anti TNF α -----	41
3. Rééducation fonctionnelle :-----	42
4. Chirurgie orthopédique -----	43
B. Spondyloarthrite axiale et risque cardiovasculaire : -----	44
I. Morbi-mortalité cardiovasculaire au cours de la spondyloarthrite axiale: -	44
II. Facteurs liés à la spondyloarthrite axiale susceptibles d'influencer la survenue d'événements Cardiovasculaires :-----	45
III. Evaluation du risque cardiovasculaire : -----	49
IV. Prise en charge du risque cardiovasculaire dans la spondyloarthrite axiale : -----	49
C. Syndrome métabolique -----	51
I. Définition : -----	51
II. Epidémiologie : -----	57
III. Physiopathologie : -----	60
IV. Syndrome métabolique et risque cardiovasculaire : -----	61
V. Prise en charge du syndrome métabolique :-----	62
D. Syndrome métabolique et spondyloarthrite axiale : -----	64

PARTIE PRATIQUE: NOTRE ETUDE :	65
A. Objectifs de l'étude :	66
B. Matériels et méthodes :	66
I. Population :	66
II. Méthodes:	66
C. Résultats	70
I. Description de la population étudiée :	70
1. Données sociodémographiques :	70
2. Caractéristiques de la spondyloarthrite axiale :	73
II- Prévalence du syndrome métabolique :	80
III- Etude analytique : Facteurs associés au syndrome métabolique :	81
1. Analyse univariée :	81
2. analyse multivariée :	88
DISCUSSION	89
A. Prévalence du syndrome métabolique au cours de la spondyloarthrite axiale	90
B. Syndrome métabolique et paramètres sociodémographiques :	91
C. Syndrome métabolique et caractéristiques de la spondyloarthrite axiale :	92
CONCLUSION	94
RESUMES	96
ANNEXES	103
BIBLIOGRAPHIE	108

LISTE DES ABREVIATIONS

AACE	: American Association of Clinical Endocrinologists
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AHA	: American Heart Association
AINS	: Anti inflammatoire non stéroïdien
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ARN	: Acide ribonucléique
ASAS	: Assessment of Spondylo–Arthritis international Society
ASDAS	: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ATCD	: Antécédents
AVC	: Accident vasculaire cérébral
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	: Bath Ankylosing Spondylitis Functionnal Index
CRP	: C–Réactive protéine
CV	: Cardiovasculaire
DMARDS	: Disease modifying anti rheumatic drugs
EGIR	: European Group for the study of Insulin Resistance
ESSG	: European Spondylarthropathy Study Group
EULAR	: European Ligue Against Rheumatism
EVA	: Echelle visuelle analogique
FID	: Fédération Internationale du Diabète
HDL	: High density lipoprotein
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HTA	: Hypertension artérielle

IDM	: Infarctus du myocarde
IMC	: Indice de masse corporelle
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
MICI	: Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
NCEP-ATP III	: National Cholesterol Education Program- Adult Traitment Panel III
NHANES III	: the third National Health And Nutrition Examination Survey
NHLBI	: National Heart Lung and Blood Institute
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OR	: Odds Ratio
PR	: Polyarthrite Rhumatoïde
RPso	: Rhumatisme Psoriasique
RR	: Risque Relatif
SA	: Spondyloarthrite axiale
SCORE	: Systematic Coronary Risque Evaluation
SM	: Syndrome métabolique
SPA	: Spondylarthropathie
TDM	: Tomodensitométrie
TNF	: Tumor Necrosis Factor
VS	: Vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

La spondyloarthrite axiale (SA) est un rhumatisme inflammatoire chronique qui représente la forme la plus fréquente des spondylarthropathies, au cours duquel le rachis, les articulations sacro-iliaques, les hanches et l'ensemble des articulations périphériques peuvent être le siège d'une inflammation et d'une ankylose progressive conduisant à une diminution de la mobilité et des capacités fonctionnelles, en plus de la douleur et de l'enraidissement.

La spondyloarthrite axiale retentit globalement sur la qualité de vie et à long terme sur l'espérance de vie des patients par l'augmentation de survenue d'événements cardiovasculaires.

Le syndrome métabolique (SM), encore appelé « syndrome X » ou « syndrome d'insulino-résistance », regroupe dans sa définition la présence de plusieurs anomalies métaboliques associées (obésité abdominale, hypertriglycémie, HDL cholestérol bas, intolérance au glucose ou diabète de type 2, hypertension artérielle). Cette entité est relativement fréquente avec une prévalence qui augmente avec l'âge des individus. Le syndrome métabolique prédispose à la fois, à la survenue d'un diabète de type 2 et de complications cardiovasculaires.

Des études récentes suggèrent que le syndrome métabolique est fréquent au cours de la spondyloarthrite axiale et que sa présence augmente le risque de survenue d'événements cardiovasculaires.

L'objectif de ce travail est de déterminer la prévalence du syndrome métabolique au cours de la spondyloarthrite axiale et d'identifier les facteurs qui s'associent à sa présence.

A. Spondyloarthrite axiale

I. Définition :

La spondyloarthrite axiale (SA) ou spondylarthrite ankylosante ou pelvispondylite rhumatismale est le chef de file du groupe des spondylarthropathies qui regroupent plusieurs entités différentes : spondyloarthrite axiale, rhumatisme psoriasique, syndrome de Fiessinger Leroy Reiter, plus d'autres arthrites réactionnelles ainsi que les manifestations rhumatismales des entérocolopathies inflammatoires.

Elle peut se définir comme un rhumatisme inflammatoire chronique caractérisé par une localisation axiale prédominante au rachis et aux articulations sacro-iliaques, une atteinte des enthèses et par une tendance à l'ankylose osseuse par ossification de ces enthèses. Elle survient particulièrement chez l'adulte jeune de sexe masculin et occupe par sa fréquence le deuxième rang des rhumatismes inflammatoires chroniques après la polyarthrite rhumatoïde [1].

Figure 1 : illustre la complexité des atteintes observées au cours des spondylarthropathies : ces affections ayant plusieurs symptômes communs pouvant évoluer les uns vers les autres et ayant pour point commun l'association fréquente à l'antigène HLA B27 et l'atteinte fréquente des enthèses (points d'insertion dans l'os des tendons, capsules et ligaments) [1].

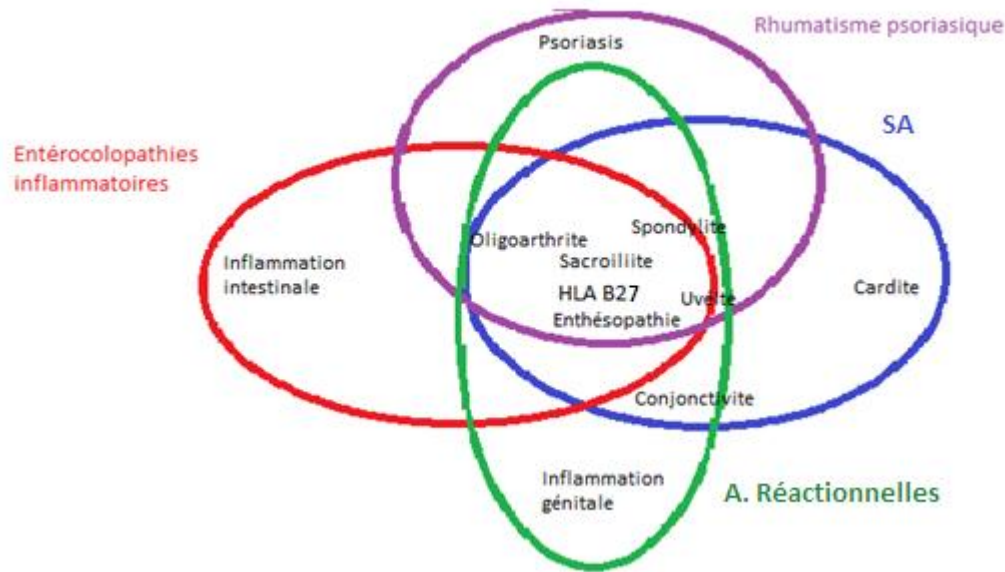


Figure 1: concept des spondylarthropathies [1].

II. Epidémiologie

- Prévalence = 0.2 à 1.2% dans les populations européennes caucasiennes [2].
- Sex ratio : Les hommes sont touchés dans 40 à 60 % des cas [3], mais la fréquence des cas féminins est probablement sous-estimée. En effet il a été constaté que quand on recherchait systématiquement la SA chez les sujets porteurs de l'antigène HLA B27, la prédominance masculine tendait à disparaître [1].
- Début de la maladie : le plus souvent entre la fin de l'adolescence et 40 ans. Les formes à début juvénile (avant 16 ans) représentent 10 à 20% des cas et sont connues pour être plus sévère avec plus d'atteintes

enthésiques, périphériques avec une fréquence plus élevée de coxite. Les formes à début tardif, au delà de 50 ans sont exceptionnelles [1].

- HLA B27 : la SA est une maladie à forte composante héréditaire dont le terrain génétique est marqué par l'antigène HLA B27 (présent dans 90% des cas environ) [3].
- Au Maroc, la SA est fréquente et sévère. Elle est caractérisée par un début à un âge jeune et par une fréquence élevée d'atteinte des hanches responsable d'un handicap fonctionnel important. Elle est associée à l'antigène HLA B27 chez 63,23 % des malades contre 6 % dans la population générale dans une étude émanant du service de Rhumatologie du CHU Ibn Tofail de Marrakech. [4]

III. Physiopathologie:

La physiopathologie de la SA n'est pas bien connue, mais certains facteurs favorisants sont connus et peuvent être classés en deux rubriques:

Facteurs génétiques et facteurs d'environnement. Ils coexistent fréquemment et l'association des deux paraît nécessaire au développement de la maladie.

1. Facteurs génétiques :

La prévalence de la SA dans la population générale est intimement liée à la prévalence de l'antigène (Ag) HLA B27. L'Ag HLA B27 est reconnu depuis 1973 pour sa forte association à la SA: plus sa prévalence augmente, plus celle de la SA augmente [4.5]. Ainsi, près de 80% de patients atteints de spondylarthropathie seraient porteurs de l'Ag HLA B27 [5.7–10].

L'allèle HLA B27 est réparti sur la planète (et au sein d'un même pays), selon un gradient nord/sud. Ainsi, sa prévalence dans la population française est d'approximativement 6 à 9% dans le nord de la France et 3 à 6% dans le sud. [11]

Au Maroc, la fréquence du HLA B27 n'est pas connue, aussi bien dans la population générale que dans la population de SA. Mais il semble que ces fréquences se rapprochent des chiffres européens.

Néanmoins, un certain contingent de malades caucasiens n'a pas l'Ag HLA B27 et la maladie existe, bien que beaucoup plus rare, en Afrique noire malgré l'absence de cet antigène d'histocompatibilité. D'autres allèles HLA sont parfois retrouvés associés à la SA, les principaux étant B7, DR1 et DR4 [1].

Le gène HLA B27 code pour un antigène de surface de classe I trouvé sur les cellules présentatrices d'antigènes et aurait un rôle prépondérant dans l'initiation de la maladie.

L'hypothèse initiale émettant l'idée que ces cellules seraient à l'origine d'une présentation privilégiée aux lymphocytes T CD8+ d'un peptide arthritogène, engendrant une réaction pro inflammatoire prolongée, s'éloigne au profit des deux mécanismes théoriques suivant: le mauvais repliement ou « misfolding » et l'homodimérisation.

Le premier mécanisme consisterait en un mauvais repliement des chaînes lourdes du HLA B27 lors de son assemblage dans le réticulum endoplasmique qui serait alors responsable de leur accumulation dans le réticulum. Elles se lieraient ensuite avec des protéines chaperonnes et induiraient un stress intracellulaire menant à la production de cytokines pro inflammatoires.

Le deuxième mécanisme concerne la capacité de la molécule de classe I à former, à la surface des cellules, des homodimères par l'intermédiaire de ponts disulfures, engendrant là encore une réaction pro inflammatoire [12].

Dans la population générale, le risque de développer une SA lorsque le patient est porteur de l'allèle HLA B27 est de 1,3%. Tout apparenté HLA B27+ au premier degré, d'un sujet HLA B27+ porteur d'une spondylarthropathie, a un risque d'environ 20% de développer lui-même une spondylarthropathie, risque vingt fois plus élevé que dans la population générale. Plus spécifiquement, le risque relatif de développer une SA chez les enfants d'un patient HLA B27+ souffrant d'une SA est de 11% [13].

Enfin, l'Ag HLA B27 est associé à un âge plus précoce du début de la maladie [8.13.14].

2. Facteurs d'environnement :

Certains rhumatismes inflammatoires surviennent après une infection bactérienne ou virale.

- Le germe n'est pas cultivable par les méthodes habituelles dans l'articulation, mais certains de ses constituants : protéines, ARN ribosomal ou ADN, sont encore présents laissant penser que le germe a déclenché une réaction inflammatoire de la synoviale articulaire.
- Les manifestations articulaires peuvent être isolées, on parle alors d'arthrites réactionnelles, ou associées à des signes cutanés, muqueux (balanite, érosions buccales), génito-urinaires (urétrite) et intestinaux (gastroentérite), constituant alors le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter.
- Les articulations touchées sont le plus souvent les articulations périphériques des membres inférieurs. Les fluxions articulaires disparaissent généralement en quelques mois. Peuvent s'y associer des douleurs au niveau des enthèses avec tendinite (Achille, aponévrose plantaire, etc ...).
- Dans les années qui suivent, on peut voir survenir des récurrences articulaires, mais surtout des manifestations pelvirachidiennes identiques par bien des points à la SA en apparence idiopathique. Cette association ultérieure à une SA est d'autant plus fréquente que le sujet est porteur de l'antigène HLA B27.

- Parmi les germes en cause, citons les Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Ureaplasma urealyticum, Chlamydiae, et certaine Klebsiella. On peut en rapprocher quelques observations de pelvispondylite survenant au cours de la maladie de Behçet, bien qu'aucun germe n'ait été incriminé avec certitude dans cette maladie. [15]
- Le rhumatisme résulterait soit de la persistance de l'infection bactérienne, facilitée par un trou dans la réponse immunitaire génétiquement déterminé, soit d'une réaction dysimmunitaire ayant pour origine un mimétisme moléculaire entre des antigènes bactériens et des antigènes exprimés par les patients.

Ces liens entre génétique et infection sont parfaitement illustrés par des données expérimentales : Des chercheurs sont parvenus à créer des rats transgéniques exprimant HLA B27 (et la b2-microglobuline), ces rats développent spontanément une maladie articulaire similaire à une spondylarthropathie humaine (ankylose rachidienne, arthropathie périphérique, inflammation intestinale et dermatose proche du psoriasis). Les mêmes rats transgéniques, élevés en atmosphère stérile, ne développent pas la maladie articulaire. Il semble donc que les spondylarthropathies soient la conséquence d'une réponse immunitaire inadaptée à certains agents infectieux, lorsque ces infections surviennent sur un terrain génétique particulier. [3]

IV. Anatomo-pathologie :

1. Enthésopathie inflammatoire :

L'enthèse est la cible privilégiée des spondylarthropathies, c'est la zone d'ancrage des ligaments, des tendons, des facias et des capsules articulaires dans l'os.

L'enthésopathie inflammatoire (ou enthésite) évolue en 3 phases :

- Une phase inflammatoire initiale avec érosions osseuses.
- Une phase de fibrose cicatricielle.
- Une phase d'ossification qui peut s'étendre dans le ligament ou le tendon, formant un enthésophyte, ou au périoste et être à l'origine d'appositions périostées.

Cette évolution explique les images radiologiques observées dans la SA.

2. Synovite :

L'atteinte articulaire périphérique est caractérisée par une synovite. Son mécanisme physiopathologique n'est pas clairement défini, pour certains elle serait secondaire au processus inflammatoire se propageant de l'enthèse à la synoviale.

V. Diagnostic positif :

1. Clinique :

La SA peut se présenter à la fois sous forme d'une atteinte axiale exclusive (syndrome pelvi-rachidien) ou associée à des manifestations périphériques (Syndrome enthésopathique et articulaire). Elle peut aussi s'accompagner de manifestations extra articulaires diverses.

a. Manifestations ostéo-articulaires :

✓ Atteinte axiale : est prédominante (80% des cas) [15].

Classiquement la SA débute par des rachialgies d'horaire inflammatoire (caractérisées par un dérouillage matinal et un ou plusieurs réveils nocturnes habituellement en deuxième partie de la nuit) définies historiquement par Hart et al en 1949 puis Calin et al en 1977 (Tableau 1) et affinées par Rudwaleit et al en 2006 [9]. Ce dernier élabore les critères de classification de Berlin (Tableau 2), qui, appliqués aux patients de moins de 45 ans présentant des rachialgies chroniques, fournissent une spécificité de 81,2% et une sensibilité de 70,3% en présence de deux critères.

En 2009, tenant compte de l'avis d'un panel d'experts, formé de treize rhumatologues internationaux, membres du groupe ASAS, quant aux divers signes pouvant se rapporter aux rachialgies inflammatoires, Sieper et al [16] propose l'utilisation de critères validés, facilement applicables avec un bon rapport entre sensibilité et spécificité (respectivement 79,6% et 72,4%) (Tableau 3).

Tableau 1 :

CRITERES DE CALIN (1977)

- Age de début inférieur à 40 ans
- Rachialgie depuis plus de trois mois
 - Début insidieux
- Raideur matinale
- Amélioration avec l'exercice

Il faut au moins quatre paramètres sur cinq pour évoquer une rachialgie inflammatoire.

Spécificité = 76%, Sensibilité = 95%

Tableau 2 :

CRITERES DE BERLIN modifiés (2006) pour le diagnostic de rachialgies inflammatoires en cas de rachialgie chronique (au moins trois mois) chez un patient de moins de 45 ans

- Raideur matinale de plus de trente minutes
- Absence d'amélioration des douleurs avec le repos
- Réveil en seconde partie de nuit du fait de rachialgie
- Douleurs des fesses à bascule

Il faut au moins deux paramètres sur quatre pour évoquer une rachialgie inflammatoire.

Spécificité = 81,2%, Sensibilité = 70,3%

Tableau3 :

CRITERES DES EXPERTS ASAS (2009) en cas de rachialgies chroniques

- Age de début inférieur à 40 ans
- Début insidieux
- Amélioration avec l'exercice
- Absence d'amélioration avec le repos
- Douleur nocturne (avec amélioration lors du lever)

Il faut au moins quatre paramètres sur cinq pour évoquer une rachialgie inflammatoire.

Spécificité = 72,4%, Sensibilité = 79,6%

Environ 80 à 90% des patients atteints de spondylarthropathie présentent des rachialgies inflammatoires [7,14,17]. Inversement, un patient avec des lombalgies chroniques isolées ne présenterait de spondylarthropathie axiale que dans 5% des cas [18]. En revanche, l'association de rachialgies chroniques et inflammatoires élève cette probabilité à 14% [19].

Au cours de l'évolution, le patient développe un enraidissement progressif aboutissant à la perte de la lordose lombaire (a), et cervicale, une limitation en flexion, l'exagération de la cyphose dorsale (b), allant parfois jusqu'à une ankylose totale (c). Dans les formes sévères, l'enraidissement est tel que le patient est incapable de regarder en face de lui en station debout (d) (**figure 2**). S'opère alors, dans les formes les plus graves, une flexion compensatrice des genoux [20].

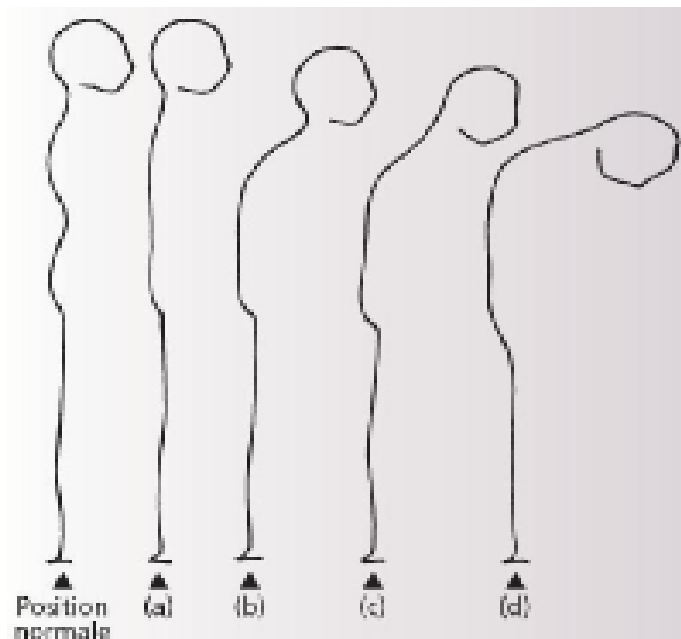


Figure 2 : Les différentes attitudes anormales observées dans la spondyloarthrite axiale [20].

La douleur peut également siéger dans la région fessière (Pygalgie mimant éventuellement une sciatalgie tronquée) reproduite lors des manœuvres de trépied, d'écartement ou rapprochement des sacro iliaques, ou d'appui monopodal. Cette douleur témoigne le plus souvent d'une souffrance des articulations sacro iliaques. L'atteinte est unilatérale ou « à bascule ».

Cette atteinte inflammatoire évolue soit de manière continue, soit par poussées, amenant le patient à consulter à diverses reprises pour les mêmes symptômes ou l'addition de nouveaux symptômes. L'examen clinique initial est souvent pauvre.

✓ Atteinte périphérique :

Elle est essentiellement marquée par :

- Une oligo ou polyarthrite souvent asymétrique, touchant préférentiellement les hanches et les genoux aux membres inférieurs et les interphalangiennes distales aux membres supérieurs.
- La présence d'enthésite (achilléenne notamment, responsable de talalgies s'améliorant au cours de la journée)
- Une dactylite, correspondant à l'association d'arthrites et de ténosynovites, siégeant principalement aux orteils, réalisant un aspect typique d'orteil « en saucisse ».

Une attention toute particulière doit être portée aux douleurs inflammatoires de hanche signant une coxite et pouvant, dans certains cas, inaugurer une SA.

Le patient peut enfin présenter des douleurs thoraciques antérieures persistantes, de rythme inflammatoire, mais également augmentées à l'inspiration profonde et à la toux, par atteinte des articulations costo-sternales ou sterno-claviculaires. A long terme, cela peut conduire à une diminution de l'ampliation thoracique se compliquant d'une insuffisance respiratoire restrictive.

Hors formes mixtes, on peut ainsi distinguer trois sous types de spondyloarthrites: les spondyloarthrites à forme axiale prédominante, celles à forme périphérique articulaire prédominante et celles à forme enthésopathique.

b. Manifestations extra-articulaires :

- L'uvéite constitue l'atteinte extra-articulaire la plus fréquente au cours de la SA. Elle peut se voir dans 20-30 % des cas au cours de l'évolution de la maladie. Dans 90 % des cas, l'uvéite est antérieure, aiguë et unilatérale [20]. Le tableau clinique est fait d'un œil rouge douloureux, photophobie, larmoiement et diminution de l'acuité visuelle.
- Une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique apparaît au cours de l'évolution dans 2 à 18 % des cas, avec un délai qui peut atteindre 20 ans. De plus, des études endoscopiques ont montré que les lésions intestinales asymptomatiques étaient présentes dans 30 à 50 % des cas de SA, avec une prévalence plus élevée en cas d'arthrite périphérique et lorsque HLA-B27 est absent [22].
- Des lésions de psoriasis sont observées chez 10 à 25 % des patients ayant une SA, l'atteinte articulaire périphérique est plus fréquente dans ces

- cas. Les patients avec psoriasis cutané peuvent développer une atteinte des sacro-iliaques et du rachis dans 5 % des cas [23].
- Une ostéoporose parfois révélée par des fractures rachidiennes est fréquemment observée dans la SA. Elle est plus importante chez les patients ayant une maladie sévère, active avec une inflammation mal contrôlée par le traitement [24]. La prévalence de ces fractures varie entre 10 et 17 % [25]. Elles peuvent parfois être responsables de complications neurologiques.
 - Classiquement au cours des SA, les lésions cardiaques sont dominées par les troubles de conduction, les valvulopathies, surtout l'insuffisance aortique et les cardiomyopathies [23].
 - L'avènement de la tomodensitométrie de haute résolution (TDM-HR) a permis d'objectiver une grande variété de lésions pulmonaires infra-cliniques et souvent indétectables à la radiographie standard au cours de la SA [26]. une fibrose pulmonaire apicale dans 6,9 % des cas, un emphysème dans 18,1%, une bronchectasie dans 10,8 %, et d'autres lésions non interstitielles dans 33 % des cas (épaississement pleural, bandes parenchymateuses et sous-pleurales, micronodules) [27]. Le profil spirométrique observé au cours de la SA est un syndrome restrictif pur, lié à la rigidité de la cage thoracique.
 - Les manifestations rénales habituelles de la SA sont représentées par l'amylose, la néphropathie à IgA et les lithiases. La survenue d'une amylose est tardive dans le cours évolutif de la maladie, apparaissant plus de cinq ans après le début de la SA. Elle est associée aux formes

graves, agressives de la maladie, avec atteintes articulaires périphériques plus sévères.

2. Biologique :

Les signes biologiques de la SA traduisent un syndrome inflammatoire inconstant et d'intensité variable.

La vitesse de sédimentation (VS) est habituellement élevée au cours des poussées mais elle peut rester normale tout au long de l'évolution (20 % des cas) [15]. Normale, elle ne peut faire exclure le diagnostic si le tableau radio-clinique est évocateur : on sait en effet que quelques SA peuvent évoluer vers une grande invalidité alors que la VS reste normale pendant toute l'évolution.

La CRP est élevée et il ya une élévation des protéines de l'inflammation telles que les alpha-2 globulines.

La numération formule sanguine (NFS) avec comptage des plaquettes peut montrer une discrète anémie avec un nombre de globules blancs souvent normal.

Le bilan immunologique avec recherche des facteurs rhumatoïdes et des anticorps antinucléaires est négatif.

Le liquide synovial est un liquide inflammatoire avec une cellularité de 50 à 100 000 éléments/mm³ dont la majorité sont des polynucléaires neutrophiles avec une augmentation des protides.

Enfin, La présence de l'antigène HLA B27 est un fort argument de présomption s'il est associé au syndrome clinique et à des signes radiologiques débutants. A lui seul, il ne saurait faire porter le diagnostic de SA.

3. Radiologique :

a. Radiographies standards :

La seule incidence réellement utile au diagnostic est un grand cliché dorso-lombo-pelvifémoral postéro-antérieur debout (cliché de De Sèze) qui permet de voir sur la même incidence la jonction dorsolombaire, le rachis lombaire, les articulations sacro-iliaques et coxofémorales.

Un cliché du bassin de face centré sur les sacro-iliaques est parfois utile en s'aidant si nécessaire d'une compression.

Les autres clichés seront demandés en fonction des signes cliniques.

• Signes d'arthrite sacro-iliaque :

Classiquement, ces signes sont bilatéraux et plus ou moins symétriques mais au début ils peuvent prédominer d'un côté. Ils évoluent en plusieurs stades qu'il est possible de schématiser comme suit (classification de Forestier).

- Stade 0 : sacro-iliaques normales
- Stade I: déminéralisation de l'os sous-chondral avec léger flou de l'interligne, pseudo-élargissement irrégulier; les signes prédominent sur le pied de l'articulation dont les berges paraissent dentelées (en timbre de poste).
- Stade II: érosions, géodes et ostéosclérose des deux berges aboutissant à un aspect pommelé, l'interligne apparaît pincé.
- Stade III: l'interligne a disparu. L'ankylose est complète avec parfois des images de ponts osseux.

Cette évolution se fait dans un délai très variable de 1 à 20 ans.

- Signes rachidiens :

On distingue les atteintes du corps vertébral et celles de l'arc postérieur. Elles peuvent exister seules, s'associer entre elles, voire être totalement absentes.

- Signes articulaires et tendinopériostés :

Les signes d'arthrite périphérique sont non spécifiques. Il faut insister cependant sur les images d'ossification ou d'ankylose articulaire, bien particulières à la SA et qui s'observent aux cours des coxites.

Les ossifications sous-périostées peuvent s'observer au bassin (crêtes iliaques, branches ischiopubiennes), aux talons (calcanéite postérieure ou inférieure).

b. TDM et IRM :

- Tomodensitométrie des sacro-iliaques et du rachis :

La sensibilité du scanner des sacro-iliaques est supérieure à celle des radiographies pour la mise en évidence des lésions cartilagineuses et osseuses de la SA. Plus précis, le scanner permet de différencier les lésions mécaniques des lésions de sacro-iliite.

- L'IRM

C'est un outil très utile au diagnostic précoce et peut-être au suivi des SA traitées par biothérapies.

L'IRM permet de visualiser les lésions inflammatoires et structurales. La lésion élémentaire est une infiltration œdémateuse et hypervasculaire des berges des sacro-iliaques (os sous-chondral) : elle apparaît en hyposignal en pondération T1, en hypersignal en T2, STIR et T1 après injection de gadolinium, les autres lésions inflammatoires sont parfois notées : synovite,

enthésite ou capsulite, les atteintes rachidiennes aiguës caractéristiques sont les spondylites antérieures de Romanus ou postérieures (hyper-signaux en T2 pluri-étagés des coins antérieurs ou postérieurs des plateaux vertébraux avec hyposignal en T1), seules les atteintes multiples sont évocatrices. A un stade tardif (non inflammatoire) on observe des dépôts graisseux (hyposignal T1 et T2) des coins vertébraux, des érosions, des syndesmophytes, une ankylose.

4. Critères de diagnostic :

Afin de porter le diagnostic de SA et diminuer le délai diagnostique, le praticien peut s'aider des critères diagnostiques internationaux des spondylarthropathies, qu'il s'agit des critères de New York modifiés (Tableau 4), des critères d'Amor (Tableau 5), des critères ESSG (European Spondylarthropathy Study Group) (Tableau 6), ou dernièrement des critères ASAS (Tableau 7), chacun se référant à la notion de rachialgies inflammatoires.

TABLEAU 4 : CRITERES DE NEW YORK MODIFIES

1- Critères radiologiques :

- Sacro-iliite au moins de grade 2 si bilatérale.
- Sacro-iliite au moins de grade 3 si unilatérale.

2- Critères cliniques (au moins 1) :

- Lombalgies et raideur lombaire de plus de trois mois améliorées par l'activité physique et non soulagées par le repos.
- Limitation de la mobilité du rachis lombaire dans le plan sagittal et frontal.
- Limitation de l'expansion thoracique par rapport aux valeurs de sujets de même âge et même sexe.

La classification de New York (Tableau4) comporte parmi ses propres critères l'existence d'une sacro-iliite. Reconnaisant un délai de plusieurs années entre le début des symptômes et l'apparition de signes radiologiques [28], cette classification peut rendre délicat le diagnostic de spondylarthropathie en cas de stade précoce dit « pré radiographique ».

TABLEAU 5 : CRITERES D'AMOR

1- Signes cliniques ou histoire clinique de :	
- Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1
- Oligoarthritis asymétrique	2
- Douleur fessière sans précision	1
Douleur fessière à bascule	2
- Doigt ou orteil en saucisse	2
- Talalgie ou toute autre enthésopathie	2
- Iritis	2
- Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un an avant le début d'une arthrite	1
- Diarrhéé moins d'un mois avant une arthrite	1
- Présence ou antécédent de psoriasis, de balanite ou d'entérocolopathie chronique	2
2- Signes radiologiques :	
- Sacro-iliite (au moins grade 2 si bilatérale ou grade 3 si unilatérale)	3
3- Terrain génétique :	
- Présence de l'antigène HLA B27 ou antécédents familiaux de spondylarthropathie, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocolopathie chronique	2
4- Sensibilité au traitement :	
- Amélioration en 48h des douleurs par AINS ou rechute en moins de 48h des douleurs à leur arrêt	2

Il faut au moins six points pour répondre aux critères de classification selon Amor

TABLEAU 6: CRITERES ESSG (European Spondylarthropathy Study Group)

1- Critères majeurs :

- Synovites (passées ou présentes) asymétriques ou prédominant aux membres inférieurs
- ou Douleurs du rachis lombaire, dorsal ou cervical (passées ou présentes) avec présence de 3 des 5 critères suivants :
 - o Début avant 45 ans
 - o Début progressif
 - o Améliorées par l'exercice
 - o Raideur matinale
 - o Depuis plus de 3 mois

2- Critères mineurs :

- Antécédents familiaux de spondylarthrite, psoriasis, uvéite, arthrite réactionnelle ou entérocolopathie
- Psoriasis (antécédent ou en cours) objectivé par un médecin
- Infection génitale ou digestive (un mois avant arthrite)
- Entérocolopathie (antécédent ou en cours, de Crohn, ou rectocolite hémorragique)
- Douleurs des fesses à bascule
- Sacro-iliite radiologique (stade 2 à 4 si bilatérale, ou 3 à 4 si unilatérale)

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

Les critères ESSG (Tableau 6), tout comme les critères d'Amor (Tableau 5), sont les premiers à considérer le concept de spondylarthropathie et, contrairement aux critères de New York modifiés, autorisent la notion de spondyloarthrite sans signe radiologique de sacro-iliite. Cependant, la classification ESSG n'a qu'une faible sensibilité en cas de SA suspectée chez des patients sans signe radiographique associé. Quant à la classification d'Amor, élaborée en 1990, la définition de rachialgie inflammatoire n'est que partielle par rapport à celle évoquée plus haut, et la présence de l'allèle HLA B27 ainsi que les antécédents familiaux ne constituent qu'un seul et même item. De plus, pareillement aux critères ESSG, elle ne prend pas en compte l'apport de l'IRM dont les résultats

peuvent parfois s'avérer cruciaux pour le diagnostic de SA. Néanmoins, les critères de classification ESSG et d'Amor montrent des performances diagnostiques similaires [29].

Il est estimé qu'environ 5% des patients atteints de rachialgies chroniques présentent une spondylarthropathie [19].

Au vu de l'impact sur la thérapeutique et, par conséquent sur le pronostic fonctionnel, que peut avoir le diagnostic précoce de SA, il était important d'envisager de nouveaux critères diagnostics [30 ; 31].

Rudwaleit et al en 2004 [20], montrent qu'en cas de rachialgie inflammatoire, la probabilité d'être en présence d'une SA est d'autant plus grande qu'elle s'associe à plusieurs caractéristiques (clinique, biologique ou radiologique). Ainsi, la présence de 3 à 4 critères en plus de la rachialgie inflammatoire conduit à une probabilité de SA de plus de 90%. Les critères ayant le plus de poids dans le calcul de cette probabilité diagnostique sont l'uvéite antérieure aiguë (RR = 7,8), la présence de l'haplotype HLA B27 (RR = 9), la présence d'une sacro-iliite à l'IRM (RR = 9) [20], ou encore la présence d'une sacro-iliite radiographique de grade 3 minimum (RR = 20) [30].

Tenant compte de ces considérations, l'équipe des experts de l'ASAS propose, pour les patients de moins de 45 ans au début des symptômes avec des rachialgies d'au moins trois mois, les critères de classification de spondyloarthrite axiale. [31]

Cette nouvelle classification s'attachant à l'histoire clinique mais incluant également l'allèle HLA B27 et l'IRM, présente une sensibilité de 82,9% et une spécificité de 97,3%. Ne prenant en compte que le groupe présentant une sacroiliite radiologique, la sensibilité est de 66,2% et la spécificité de 97,3%. Cette classification apparaît plus performante que celle d'Amor ou de l'ESSG y compris si on remplace, dans ces derniers cas, la sacro-iliite radiographique par une sacro-iliite à l'IRM [31].

TABLEAU 7 : CRITERES DE CLASSIFICATIONS ASAS

SACROILIITE RADIOLOGIQUE

et

au moins une caractéristique de
spondylarthropathie

OU

HLA B27

et

au moins deux caractéristiques de
spondylarthropathie

Parmi les caractéristiques de spondylarthropathie sont pris en compte les items suivants:

- Rachialgies inflammatoires
- Arthrite
- Enthésite (talon)
- Uvéite
- Dactylite
- Psoriasis
- Maladie de Crohn ou entérocologie inflammatoire
- Histoire familiale de spondylarthropathie
- Bonne réponse aux AINS
- Allèle HLA B27
- Elévation de la CRP

5. Evaluation de l'activité de la maladie :

Il est indispensable d'évaluer périodiquement l'activité de la SA :

Au mieux par détermination du score d'activité validé de l'ASAS : ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) (Annexe 2) prenant en compte les paramètres suivants :

- Douleur rachidienne (EVA douleur)
- Durée de raideur matinale (EVA raideur)
- Nombre d'articulations périphériques douloureuses et/ou gonflées.
- Evaluation globale de l'activité par le patient (EVA activité)
- CRP (en mg/l) ou VS (en mm/h)

On distingue 4 niveaux d'activité selon le score ASDAS qui permet de guider les modifications thérapeutiques :

- Faible $< 1,3$
- Modérée $1,3 \leq \text{ASDAS} < 2,1$
- Elevée $2,1 \leq \text{ASDAS} < 3,5$
- Très élevée $\geq 3,5$

Par l'utilisation d'auto-questionnaires tel que le BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (Annexe 3), 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).

Un score supérieur ou égal à 4, à deux reprises et à un mois d'intervalle équivaut à une SA active [32].

6. Evaluation de la sévérité de la maladie :

Il est recommandé de définir la sévérité d'une SA par l'un des constats suivants :

1 – Il existe une manifestation sévère évidente :

Une arthrite destructrice et tout particulièrement une coxite.

Une pathologie sévère extra articulaire associée : maladie inflammatoire chronique intestinale sévère (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), uvéite à répétition, atteinte cardiaque (valvulopathie aortique ou mitrale, myocardiopathie, péricardite, bloc auriculo ventriculaire) sévère liée à la SA.

2 – Le médecin constate, à au moins 2 reprises à 3 mois d'intervalle malgré la prise d'AINS à la dose maximale recommandée ou tolérée, l'une des manifestations suivantes :

- Plus de 3 atteintes articulaires inflammatoires simultanées.
- Une activité de la SA (BASDAI supérieur ou égal à 4).
- Une incapacité fonctionnelle importante liée à la SA, en particulier un $BASFI \geq 4$ (Bath Ankylosing Spondylitis fonctionnal Index (Annexe 4)).

3 – Nécessité d'une prise permanente d'AINS à la dose maximale recommandée ou tolérée pour contrôler les symptômes.

7. Retentissement fonctionnel:

De par les douleurs et/ou l'enraidissement articulaire, les patients atteints de SA réduisent progressivement leurs activités physiques, professionnelles ou personnelles, ce qui est à l'origine d'un déconditionnement à l'effort voire des

répercussions psychologiques à type de troubles du sommeil et d'anxiété pouvant, à terme, conduire à une diminution significative de leur qualité de vie.

Dans ce cadre, l'outil le plus employé est le BASFI (Annexe 4). Il évalue les capacités fonctionnelles et les aptitudes physiques du patient lors des activités de la vie quotidienne. Il comporte dix questions posées au patient, correspondant individuellement à une échelle visuelle numérique graduée de 0 à 10 ou analogique de 0 à 100mm (avec une préférence pour l'échelle numérique), huit questions portent sur l'incapacité physique, les deux autres évaluent la capacité de faire face à la vie quotidienne. Il se calcule comme suit : Moyenne des questions 1 à 10.

VI. Evolution et pronostic :

La SA évolue généralement par poussées entrecoupées de rémissions et doit s'étaler quelques fois sur 20 ans pour voir une ankylose complète du rachis s'installer. Le rachis cervical est touché dans 50% des cas et ce, après 10 ans d'évolution. Mais l'évolution de la maladie est très variable d'un cas à l'autre. On retrouve des formes restant très longtemps localisées aux sacro-iliaques et au rachis lombaire sans s'étendre. D'autres, plus rares, brulent les étapes et provoquent un enraidissement de tout le rachis en une ou deux années d'évolution.

Avec l'avancée faite ces dernières années dans la prise en charge de la maladie, on peut dire que son pronostic est moins sévère qu'il y a trente ou quarante ans. Le pronostic fonctionnel des formes rachidiennes pures est meilleur. Celles-ci occasionnent rarement une impotence grave lorsqu'on a bien institué le traitement. Le pronostic fonctionnel des formes avec arthrite des membres est par contre moins bon et on peut avoir un plus grand degré d'invalidité par une atteinte des pieds ou des genoux gênant la marche, ou une ankylose coxo-fémorale bilatérale qui empêche complètement la marche.

Des facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés, ce sont :

- Le début juvénile.
- La résistance aux AINS.
- La présence d'une coxite.
- Un syndrome inflammatoire biologique important.

L'existence d'un ou de plusieurs d'entre eux impose de mettre en jeu un traitement intensif.

VII. Traitement :

L'objectif du traitement dans la SA est triple. Il vise à soulager le patient et maintenir son capital articulaire en:

- Limitant et réduisant l'activité de la maladie.
- Limitant et réduisant les incapacités fonctionnelles.
- Prévenant l'apparition de dommages structuraux.

1. Traitement symptomatique:

a. AINS:

Les AINS constituent le traitement de base de la SA. Ils apportent une amélioration franche sur les douleurs rachidiennes inflammatoires de la spondyloarthrite axiale à l'opposé d'une pathologie rachidienne d'origine dégénérative. Mais leur efficacité disparaît en moins de 48 heures après l'arrêt du traitement.

Les AINS sont efficaces sur les manifestations axiales, périphériques et enthésiques de la maladie, mais c'est toutefois sur les symptômes axiaux qu'ils sont les plus efficaces.

Il s'agit surtout d'un traitement symptomatique mais il pourrait peut être prévenir l'apparition des lésions osseuses ankylosantes sans que cela ait été formellement démontré.

Recommandations des experts [33]:

Les AINS sont recommandés comme traitement de première intention en dehors des contre-indications, pour le soulagement de la douleur et l'amélioration de la fonction de tous les jours des spondyloarthrites.

Les AINS devraient être utilisés au besoin pour contrôler les symptômes de la spondyloarthrite en phase d'activité.

Le traitement par les AINS peut être envisagé au long cours chez les patients ayant une activité clinique persistante et la dose modulée en fonction de l'état clinique.

Ils doivent être utilisés en recherchant la dose minimale efficace sans dépasser la dose maximale définie par leur AMM.

Il n'y a pas de différence significative d'efficacité entre les AINS de courte durée d'action et les AINS de libération prolongée, les agents COX2 sélectifs et non sélectifs.

En cas d'échec (intolérance ou inefficacité), il est recommandé de changer d'AINS car il existe des différences interindividuelles d'efficacité et de tolérance.

L'utilisation au long cours des AINS dans la SA peut augmenter le risque d'effet indésirable incluant la toxicité cardiovasculaire.

Le risque gastro-duodéal augmente avec la dose d'AINS et la durée du traitement. Chez les sujets ayant un risque gastro-intestinal élevé, l'association

AINS et agents gastroprotecteurs ou un inhibiteur sélectif de Cox2 devraient être utilisés.

b. Antalgiques :

Quel que soit le stade de la maladie ou la présentation clinique, les antalgiques comme le paracétamol et/ou les opioïdes pourraient être envisagés dans le traitement de la douleur chez les patients répondeurs partiels aux traitements de première ou de seconde intention. Ils peuvent être prescrits seuls ou en association à ces traitements. Exceptionnellement, le recours aux opioïdes forts peut s'avérer nécessaire [34].

c. Corticoïdes :

Il n'y a pas de données pour préconiser le recours aux corticoïdes par voie générale dans les formes axiales de la maladie. Ceux-ci pourraient être préconisés dans les formes périphériques sévères. Leur utilisation doit être limitée à de courtes périodes et aux posologies minimales efficaces.

Le recours aux corticoïdes par voie générale de manière prolongée expose aux complications usuelles de la corticothérapie systémique à l'instar de son utilisation dans les autres maladies inflammatoires chroniques.

Des études par bolus de corticoïdes chez des patients atteints de SA en poussée ont été réalisées. Une efficacité prolongée sur la douleur (plus de 10 mois) était alors observée après trois perfusions de 1 g de méthylprednisolone [35]. En pratique il semble que ces bolus puissent rendre ponctuellement service pour

passer le cap difficile chez certains patients, mais la durée de leur efficacité paraît très courte.

Les corticoïdes administrés en infiltration permettent d'obtenir un effet anti inflammatoire en minimisant les effets secondaires d'une corticothérapie générale. Ils peuvent être très utiles en cas d'arthrite périphérique résistante aux AINS, comme certaines enthésopathies. L'injection locale de ces médicaments au site de l'inflammation est souvent relativement efficace. La différence avec la voie générale peut être due, soit au type de produit injecté (forme retard), soit à une meilleure diffusion du produit au niveau du site inflammatoire. Pour avoir une meilleure efficacité, l'injection de corticoïdes doit se faire au plus proche du site inflammatoire. En moyenne, il ne faut pas dépasser trois à quatre infiltrations par articulation. Si la récurrence survient inéluctablement dans un délai de quelques jours ou semaines, il vaut mieux abandonner les infiltrations de corticoïdes après 2 à 3 tentatives itératives.

Une étude a été réalisée sur l'efficacité des injections de corticoïdes sur les sacro-iliites dans les spondylarthropathies : 81% des patients ont montré de bons résultats au traitement [36].

2. Traitement de fond :

a. Traitement de fond classique :

La sulfasalazine :

Il s'agit actuellement du seul traitement de fond classique qui a démontré formellement son efficacité au cours de la SA. Cette molécule était

utilisée depuis des dizaines d'années dans certaines maladies inflammatoires du tube digestif [37].

La sulfasalazine agit par des mécanismes multiples et mal élucidés : action immunosuppressive, action anti inflammatoire et action sur la synthèse des prostaglandines. Son efficacité est retrouvée chez des patients atteints essentiellement de formes périphériques, actives et récentes.

L'amélioration est constatée sur : le taux d'IgA circulant, la CRP, la douleur, la raideur matinale et la VS.

A cause des troubles digestifs et des réactions immuno-allergiques cutanées, rénales, hépatiques ou hématologiques qui surviennent surtout au début du traitement, les malades doivent faire des dépistages par des examens biologiques systématiques trois semaines après sa mise en place puis tous les mois durant les 6 premiers mois.

En cas de survenue d'agranulocytose, de réactions allergiques, d'hémolyse franche, d'hépatite ou de complications pulmonaires, il faut interrompre définitivement le traitement.

Les contre indications sont l'hypersensibilité reconnue aux salicylés et/ou au sulfamides, le déficit en G6PD (Glucose-6- Phosphate Déshydrogénase), la grossesse et l'allaitement, les prématurés et les nouveaux nés.

D'après les recommandations des experts en rhumatologie en 2006 [38], la sulfasalazine n'est pas recommandée pour le traitement des formes axiales de

la maladie. En cas d'atteinte périphérique associée, la sulfasalazine peut être envisagée.

Le Méthotrexate :

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique agissant comme un faux substrat inhibant compétitivement la dihydrofolate-réductase et bloquant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. La cellule s'accroît en taille et meurt. Tout cela entraîne un ralentissement de la prolifération cellulaire.

En rhumatologie, l'inhibition concerne les lymphocytes et les autres cellules qui prolifèrent pendant l'inflammation.

Le méthotrexate s'est révélé efficace dans le traitement du psoriasis. Il est apparu intéressant de l'utiliser dans les rhumatismes inflammatoires, une certaine efficacité a été constatée chez quelques patients souffrant de SA sévère, mais son efficacité n'est démontrée que pour les atteintes sévères [39].

D'après les recommandations d'experts en rhumatologie en 2006 [38], il n'est pas indiqué de prescrire le méthotrexate pour le traitement des formes axiales de la SA.

Les autres traitements testés :

Tous les traitements de fond classique de la polyarthrite rhumatoïde ont été utilisés dans la SA réfractaire aux AINS, avec des résultats assez décevants :

Les antipaludéens de synthèse, les sels d'or, le léflunomide (AravaR) et la D-pénicillamine.

b. Biothérapie : Les anti TNF α

Ils constituent la grande et vraie innovation thérapeutique puisqu'ils ont montré un effet spectaculaire sur toutes les atteintes et toutes les formes de la SA.

Ils en existent deux types :

- Les anticorps anti-TNF α :
 - L'infliximab (Remicade®) est un anticorps monoclonal chimérique, constitué d'une partie Fab murine dirigé spécifiquement contre le TNF α humain et d'une portion Fc d'une immunoglobuline IgG1 humaine. Remicade est administrée par voie intraveineuse à la dose de 3 mg /kg suivie par des perfusions supplémentaires de 3 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.
 - L'adalumimab (Humira®) est un anticorps monoclonal totalement humain.
- Les récepteurs du TNF α : l'etanercept (Enbrel®) est une protéine de fusion du récepteur P75 du TNF α . La dose recommandée est de 25 mg reconstituée dans 1 ml de solvant pour préparation injectable, administrée deux fois par semaine en injection sous cutanée.

Le traitement anti TNF α ne doit être envisagé qu'après l'échec du traitement symptomatique de première intention, qui se définit comme l'échec d'au moins 3 AINS différents employés à leur posologie maximale préconisée par l'AMM ou tolérée et pendant une durée minimale de 3 semaines par AINS.

Dans cette situation, les seuls médicaments ayant démontré leur efficacité sur la douleur, l'incapacité fonctionnelle et l'activité de la maladie sont les anti-TNF α , mais leur impact sur l'évolution de la maladie et les dommages structuraux n'est pas établi. Il reste des incertitudes sur leurs effets indésirables, notamment à long terme.

L'absence de données suffisantes dans la littérature ne permet pas de préciser la hiérarchie de prescription des 3 anti-TNF α disposant actuellement de l'AMM pour cette pathologie. Aucune étude publiée n'a comparé directement l'efficacité de ces 3 traitements. Le choix entre ces molécules doit prendre en compte pour chaque patient : les données de tolérance et d'efficacité et les pathologies associées, les modalités d'administration, les souhaits et les attentes du patient.

3. Rééducation fonctionnelle :

La rééducation au cours de la SA est indispensable [40]. Elle doit être associée dès que les phénomènes douloureux sont maîtrisés.

Elle a pour objectif de conserver ou améliorer la mobilité, la force et la forme physique, et de prévenir ou réduire les déformations.

Hygiène de vie :

Les conditions d'hygiène de vie comportent notamment le repos nocturne sur un plan dur et le plus à plat possible.

Exercices :

Il faut mettre en œuvre des exercices de posture et de gymnastique qui s'efforcent de maintenir le rachis en rectitude. Les exercices seront effectués

quotidiennement par le malade qui doit prendre conscience de l'importance de cette pratique. Les exercices en piscine sont vivement recommandés.

Il a été démontré que les exercices à la maison combinés aux exercices en groupe permettent d'améliorer les bénéfices [41].

Kinésithérapie respiratoire

Corsets plâtrés et attelles de postures :

Ils visent à diminuer les attitudes vicieuses.

Orthèses plantaires (semelles) :

Pour les talalgies.

4. Chirurgie orthopédique

Elle s'adresse aux ankyloses en mauvaises positions.

Chirurgie de hanche

Elle est en général limitée aux arthroplasties totales au pronostic toujours incertain chez des sujets souvent jeunes malgré l'utilisation de matériaux en céramique au coefficient de friction extrêmement faible. La réankylose est plus fréquente que dans d'autres types de coxites. Il en est de même des infections.

Chirurgie vertébrale

Elle est exceptionnellement indiquée : il s'agit d'ostéotomie du rachis ou du bassin visant à permettre au sujet de se déplacer sans l'aide d'une tierce personne.

B. Spondyloarthrite axiale et risque cardiovasculaire :

I. Morbi-mortalité cardiovasculaire au cours de la spondyloarthrite axiale:

L'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire au cours des spondylarthropathies (SpA) est une constatation récente. Ce sur risque est estimé entre 1,3 et 2,2 comparativement à la population générale.

Plusieurs études épidémiologiques récentes portant sur des séries de SpA et de SA confirment l'excès de mortalité d'origine cardiovasculaire par rapport à la population générale [42-48]. Le risque relatif (RR) de mortalité cardiovasculaire est estimé entre 1,29 et 2,13 et celui de la mortalité cérébro-vasculaire entre 1,72 et 2,2 chez ces patients [43-46]. D'après une méta-analyse récente, ce risque était très voisin à celui de la mortalité cardiovasculaire attribué à la dyslipidémie (RR= 1,08-2,27) [49]. D'autres études ont rapporté également un excès de morbidité cardiovasculaire dans la SA [46,49-51].

Ainsi, Symmons et al dans une étude portant sur 5392 patients de sexe masculin ayant une SA diagnostiquée entre 1990 et 2002 et appariés à 10772 contrôles [50], ont montré que le risque d'infarctus du myocarde était plus élevé chez les patient ayant une SA [OR= 1,44 (1,15-1,81)] et ceci, après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire classiques (âge, tabagisme, indice de masse corporelle, diabète, dyslipidémie). Han et al, dans une étude cas-témoin [51], ont étudié la prévalence des pathologies cardio-vasculaires dans une cohorte de SA et de rhumatisme psoriasique (RPso), comportant 1843 patients ayant une SA comparativement à des témoins sains. Ils ont rapporté une prévalence augmentée de pathologies coronariennes (RR= 1,2), d'athérosclérose (RR= 1,5), d'ischémie

des membres inférieurs (RR= 1,6), d'insuffisance cardiaque congestive (RR= 1,8) et d'accidents vasculaires cérébraux (RR= 1,7).

II. Facteurs liés à la spondyloarthrite axiale susceptibles d'influencer la survenue d'événements Cardiovasculaires :

Un profil lipidique athérogénique (augmentation du cholestérol total, du cholestérol LDL et baisse du cholestérol HDL) semble fréquent au cours de la SA [52–54], principalement caractérisé par un indice athérogène plus élevé [54], et une épaisseur de l'intima-média carotidienne augmentée [54,55].

D'autre part, une augmentation de la TA et une activité physique réduite, favorisée par l'ankylose vertébrale et articulaire, ont été rapportées dans la SA [56]. De même, dans une étude récente, les patients ayant une SA étaient plus souvent fumeurs que les témoins appariés [54].

L'hyperhomocystéinémie, habituellement incriminée dans le risque athéromateux, est fréquemment retrouvée chez les patients atteints de PR et au cours du lupus érythémateux systémique (LES) [57–59]. Une hyperhomocystéinémie a été retrouvée au cours des SpA et ne semble pas en relation avec la prise de méthotrexate ou de salazopyrine [60]. Son impact cardiovasculaire au cours des SpA n'a pas été étudié. D'autres études sont nécessaires pour déterminer la part attribuable de l'ensemble de ces facteurs de risque vasculaire classiques au cours des SpA.

Contrairement aux autres rhumatismes inflammatoires, au cours de la SA, le rôle des paramètres inflammatoires dans l'athérosclérose est discuté [61]. Ainsi, la majorité des études rapporte une association positive entre la présence d'un syndrome inflammatoire biologique (élévation de la vitesse de sédimentation (VS)

et/ou de la CRP et /ou du fibrinogène) avec le risque vasculaire étudié par les méthodes invasives et non invasives [62]. Jung-Yoon Ch et al. ont étudié les taux sériques du TNF α , de l'IL-6 et du monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) chez 28 patients atteints de SA et 27 témoins et ont noté que seul le taux d'IL6 était significativement plus élevé chez les patients, mais aucune corrélation n'a été trouvée entre ces trois cytokines et l'épaisseur intima média [63].

Il est actuellement bien établi que la formation des plaques d'athéromes est un véritable processus inflammatoire [61]. Des études épidémiologiques s'intéressant au risque d'athérosclérose dans la population générale, ont montré que la CRP est un facteur prédictif d'accidents cardiovasculaires [61,62]. L'élévation de la VS est également un facteur prédictif de survenue d'évènements cardiovasculaires chez des patients ayant une PR et suivis pendant plus de 15 ans par rapport à des témoins [64,65]. Cependant, l'existence d'une association entre les paramètres inflammatoires et l'athérosclérose au cours de la SA reste controversée. En effet, à l'inverse de la PR ou du LES, le syndrome inflammatoire est moins constant dans la SA, notamment dans sa forme purement axiale. Une élévation de la VS et de la CRP n'est observée que dans 40 à 50 % des cas selon les études [53]. D'autre part, les cytokines pro inflammatoires souvent augmentées au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment le TNF α , le TGF β et les interleukines 6, 10, 12, 15, et 18 interviennent également dans les différentes étapes du développement de la plaque d'athérome [66]. Une étude récente relate dans la SA une dysfonction et des lésions endothéliales plus importantes chez les patients ayant une SA active et qui se caractérisent par une diminution de la vasodilatation endothéliale, dépendante de l'endothélium [67].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent le traitement de base de la SA en particulier dans la prise en charge des douleurs rachidiennes et articulaires. Plusieurs études rapportent un excès de mortalité cardiovasculaire sous traitement anti-inflammatoire [68,69]. Ce sur risque cardiovasculaire sous AINS est lié à l'inhibition de la cyclo-oxygénase 2, affectant la synthèse de la prostacycline qui agit sur les médiateurs endogènes de l'activation plaquettaire, de l'hypertension artérielle et de l'athérogenèse. Toutefois, une méta-analyse récente comparant d'une part 7462 patients sous celecoxib à 4057 patients exposés à un placebo et d'autre part 19773 patients sous celecoxib à 13990 patients recevant un AINS non sélectif, a montré que les incidences cumulées d'évènements cardiovasculaires n'étaient pas significativement différentes entre les patients sous celecoxib et ceux sous placebo d'une part, ou ceux sous d'autres AINS d'autre part [70]. Les données au cours de la SA sont manquantes. Néanmoins, la prescription d'AINS doit être prudente en particulier chez les patients ayant des antécédents d'évènements vasculaires et impose une surveillance cardiovasculaire rigoureuse.

Les traitements de fond classiques : salazopyrine, méthotrexate, leflunomide : Prescrits comme traitement de fond dans les formes périphériques des SA, leur rôle dans l'augmentation du risque d'athérosclérose est controversé [71]. Ces produits semblent jouer plutôt un rôle protecteur puisque ils sont efficaces sur l'activité inflammatoire de la maladie. Ils normalisent les taux de cholestérol total et des triglycérides perturbés par l'inflammation biologique [71,72]. Par contre, ces traitements (du moins le méthotrexate et la salazopyrine) peuvent induire, par leur action inhibitrice sur le cycle de l'acide folique, une hyperhomocystéinémie, facteur de risque cardiovasculaire reconnu [73,74]. Cependant, dans la SA, une étude a analysé l'effet du méthotrexate sur les taux

sanguins d'homocystéine et n'a constaté aucune modification de l'homocystéinémie [75]. Il semble toutefois prudent d'associer systématiquement la prescription d'acide folique au méthotrexate pour réduire le risque d'hyperhomocystéinémie [73].

L'association entre le leflunomide et le risque cardiovasculaire n'est pas bien étudiée. En effet, outre son activité anti-inflammatoire, le leflunomide peut avoir, un effet néfaste puisqu'il augmente la tension artérielle [76] et un effet bénéfique par son effet hypoglycémiant et amaigrissant [77].

Le rôle bénéfique des anti-TNF α sur le risque vasculaire a été suggéré dans la PR [78,79]. Dans la SA, le nombre d'études évaluant les effets des biothérapies est restreint. Mathieu S et al. ont évalué l'épaisseur intima-média et la rigidité artérielle chez 60 patients suivis pour SA (22 patients sous anti-TNF α), comparés à 60 témoins [80]. Au début de l'étude une tendance vers l'athérosclérose infra clinique « trend towards increased subclinical atherosclerosis » a été notée dans les groupes sous et sans anti-TNF α , sans différence significative avec les témoins ($p=0.06$). Après 14 semaines de suivi, aucun changement dans les paramètres vasculaires étudiés n'a été noté malgré l'amélioration des scores d'activité de la maladie. D'autre part, Spanakis et al. rapportent une faible mais significative augmentation du cholestérol HDL chez 60 patients atteints de rhumatismes inflammatoires, dont 26 SA et 10 RPso après 6 mois d'infliximab [81]. Ils retrouvent également une augmentation du cholestérol total régressive au-delà d'un mois de traitement ainsi qu'une diminution du cholestérol LDL et du ratio LDL/HDL.

Très peu de données sont disponibles concernant les biothérapies en dehors des anti-TNF α , vu leur utilisation encore très limitée dans la SA [82].

III. Evaluation du risque cardiovasculaire :

L'EULAR (l'European league against rheumatism) conseille d'évaluer le risque CV en utilisant l'équation de SCORE. Score prend en compte, le sexe, l'âge, l'existence d'un tabagisme, le cholestérol total ou le ratio cholestérol total/HDL cholestérol [83].

En France, il est aussi possible d'évaluer le risque cardiovasculaire global par l'équation de Framingham [83]. L'équation de Framingham prend en compte l'âge, le sexe, le cholestérol total, le HDL-cholestérol, l'existence d'une HTA, d'un diabète ou d'un tabagisme [84]. Celle-ci donne un risque d'événement cardiovasculaire à dix ans alors que l'équation Score donne un risque de mortalité cardiovasculaire à dix ans. L'existence d'un risque d'évènements cardiovasculaires supérieur à 20 % à dix ans doit faire considérer le patient à haut risque cardiovasculaire avec un objectif pour le LDL cholestérol à 1 g/l (2,6mmol/l) comme en prévention secondaire [85].

IV. Prise en charge du risque cardiovasculaire dans la SA :

Le contrôle strict de l'activité de la maladie, notamment la normalisation du syndrome inflammatoire est toujours à rechercher et devrait permettre de diminuer la morbi- mortalité cardiovasculaire. La prise en charge consiste également dans la lutte contre tous les autres facteurs de risque cardiovasculaire classiques. Ainsi, l'AFSSAPS, recommande aux patients à risque d'athérosclérose d'observer un taux de LDL cholestérol inférieur à 1,9 g/l (4,9 mmol/l) [86]. Récemment, l'EULAR a établi des recommandations spécifiques à la prise en charge du risque d'athérosclérose au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques et en particuliers la SA.

Ces recommandations insistent sur l'évaluation du risque cardiovasculaire qui, désormais, doit faire partie intégrante de la prise en charge globale des patients suivis pour SA. Cette évaluation doit être répétée lorsqu'on envisage un changement de traitement anti- rhumatismal.

Le contrôle adéquat de l'activité de la maladie est nécessaire pour réduire le risque cardiovasculaire. La prescription d'AINS doit être prudente chez les sujets ayant une affection cardiovasculaire documentée ou en présence d'autres facteurs de risque. Le recours à la posologie minimale pour les corticoïdes est recommandé et enfin l'arrêt du tabac doit être préconisé [87].

C. Syndrome métabolique

I. Définition :

Ce concept a été évoqué pour la première fois en 1923 par un médecin suédois, KYLIN qui a décrit la coexistence de l'hypertension, du diabète et de l'hyperuricémie, il a proposé qu'un mécanisme commun soit responsable du développement de ces trois affections. VAGUE a quant à lui été le premier à lier l'adiposité tronculaire (obésité androïde) avec le développement du diabète, de l'hypertension, de la goutte et de l'athérosclérose [88]. En 1988, REAVEN GM a utilisé le terme syndrome X pour décrire un syndrome métabolique caractérisé par l'intolérance au glucose, l'insulino-résistance, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle et une maladie coronaire.

Plusieurs noms ont été attribués à ce syndrome dans le passé (syndrome d'insulino-résistance, syndrome pluri-métabolique ou syndrome cardiovasculaire métabolique [89.90] mais il est maintenant, connu universellement sous le nom de « syndrome métabolique ».

La première définition officielle du syndrome métabolique est apparue en 1999, elle émanait d'un groupe de travail de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (tableau 8) [91], et a été suivie par un grand nombre d'autres définitions.

Tableau 8 : Critères cliniques de définition du syndrome métabolique selon l'OMS

A- Insulino-résistance identifiée par un des critères suivants :

- 1- diabète type 2
- 2- hyperglycémie à jeun
- 3- intolérance au glucose

B- Plus 2 de ces critères :

- 1- HTA (PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 85 mmHg) ou traitement antihypertenseur.
- 2- Triglycérides \geq 150 mg/dl (\geq 1,7 mmol /L)
- 3- HDL cholestérol $<$ 35 mg/dl ($<$ 0,9 mmol/L) pour les hommes
et $<$ 39 mg/dl ($<$ 1 mmol/L) pour les femmes.
- 4- IMC $>$ 30 kg/m² ou rapport taille/hanche $>$ 0,9 chez les hommes
et $>$ 0,85 chez les femmes.
- 5- albuminurie \geq 20 mg/min ou albumine/créatine \geq 30 mg/g

Le groupe européen EGIR (European Group for the study of Insulin Resistance) a établi une nouvelle définition en apportant quelques modifications à la définition de l'OMS (tableau 9) [92].

Tableau 9 : Critères cliniques de définition du syndrome métabolique selon EGIR

A- Insulino-résistance identifiée par un des critères suivants :

- 1- diabète type 2
- 2- hyperglycémie à jeun (>110 mg/dl)

B- Plus 2 de ces critères :

- 1- HTA (PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 85 mmHg) ou traitement antihypertenseur.
- 2- Triglycérides \geq 180 mg/dl
- 3- HDL cholestérol < 40 mg/dl
- 4- Obésité abdominale mesurée par le tour de taille: Hommes > 94 cm
Femmes > 80 cm

La définition établie par le groupe de travail américain NCEP/ATP III (the National Cholesterol Education program- Adult Traitment Panel III) est largement utilisée (tableau 10) [93]. Elle est plutôt orientée sur des paramètres cliniques, sur l'hypertension artérielle et les lipides, et très évocatrice pour les cardiologues dans le but de prévenir les évènements cardiovasculaires, alors que la définition de l'OMS est plutôt orientée sur les troubles de la régulation glucidique, l'insulino-résistance et l'obésité et donc plus parlante pour les endocrinologues et les diabétologues pour prévenir le passage au diabète de type 2.

Enfin, l'AACE (American Association Of Clinical Endocrinologists) a proposé en 2003 une définition qui semble être un compromis entre la définition de l'OMS et celle de NCEP (tableau 11) [94].

Tableau 10 : Critères cliniques du syndrome métabolique selon NCEP/ATP III

Présence de 3 des critères suivants :

- Obésité abdominale mesurée par le tour de taille

Hommes	> 102 cm
Femmes	> 88 cm
- Triglycérides ≥ 150 mg/dl (≥ 1,7 mmol/L)
- HDL cholestérol

Hommes	< 40 mg/dl (< 1 mmol/L)
Femmes	< 50 mg/dl (< 1,3 mmol/L)
- Pression artérielle ≥ 130 / ≥ 85 mmHg
- Glycémie à jeun ≥ 110 mg/dl (≥ 6,1 mmol/L)

Tableau 11 : Critères cliniques du syndrome métabolique selon AACE

Présence d'une glycémie à jeun ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/L) auquel doit s'ajouter l'un quelconque des critères suivants :

- | <u>Facteurs de risque</u> | <u>Valeurs</u> |
|---|-----------------------------|
| - Obésité ou surpoids | IMC ≥ 25 kg/m ² |
| - Triglycérides | ≥ 150 mg/dl (≥ 1,7 mmol /L) |
| - HDL cholestérol | |
| Hommes | < 40 mg/dl (< 1 mmol/L) |
| Femmes | < 50 mg/dl (< 1,3 mmol/L) |
| - Pression artérielle | ≥ 130 / 85 mmHg |
| - Autres caractéristiques de l'insulino-résistance. | |

Toutefois, les critères cliniques diffèrent quelque peu entre les organisations [91, 93]. Pour NCEP/ATP III, la présence de 3 des 5 critères mentionnés au tableau (10) suffit pour établir un diagnostic du syndrome métabolique. Il utilise le tour de taille pour évaluer le niveau de l'adiposité. Dans cette définition, une démonstration explicite de la résistance à l'insuline n'est pas nécessaire. En revanche, pour l'OMS la résistance à l'insuline est un élément indispensable au diagnostic.

En plus de la résistance à l'insuline et deux autres facteurs de risque nécessaires au diagnostic du syndrome métabolique, la microalbuminurie a été également ajoutée comme un critère.

La résistance à l'insuline est comprise dans les critères de l'OMS et de l'AACE comme facteur de risque pour le syndrome métabolique. La mesure de l'insulino-résistance, qui ne relève pas de la routine dans la pratique quotidienne, nous donne des informations supplémentaires mais elle ajoute aussi du temps et du coût pour le diagnostic. La définition de NCEP/ATP III semble donc plus appropriée sur le plan clinique.

Toutefois, les définitions ne diffèrent pas seulement par les composantes proposées mais également, par les valeurs de normalité utilisées pour définir chaque composante. Ces divergences constituent une source de confusion et limitent l'évaluation et les comparaisons des populations présentant un syndrome métabolique, limitant ainsi les analyses cliniques et épidémiologiques.

Afin de standardiser les définitions et aboutir à un consensus, la Fédération Internationale du Diabète (FID) a demandé en 2005, à son groupe

de travail sur l'épidémiologie de rassembler des experts du monde entier (en endocrinologie, en cardiologie, en santé publique, en épidémiologie, en génétique, en métabolisme et en nutrition) en vue de formuler une nouvelle définition globale du syndrome métabolique [95].

Ce consensus a abouti à la création d'un ensemble de critères pouvant être utilisé aussi bien pour des études épidémiologiques que dans la pratique clinique à l'échelle mondiale, notamment en incluant pour la première fois des définitions du seuil d'obésité spécifiques aux différents groupes de population (tableaux 12 et 13).

Tableau 12: Critères cliniques du syndrome métabolique selon la FID

A – Obésité abdominale mesurée par le tour de taille (propre à la population).

B – Plus deux des facteurs suivants :

1– Taux élevé de triglycérides (TG \geq 150 mg /dl (1,7 mmol/L) ou traitement spécifique de ce trouble lipidique.

2– Faible taux de cholestérol HDL: < 40 mg /dl (1,03 mmol/L) pour les hommes et < 50 mg /dl (1,3 mmol/L) pour les femmes ou traitement spécifique de ce trouble lipidique.

3– Hypertension \geq 130 / 85 mmHg ou traitement d'une hypertension diagnostiquée précédemment.

4– Glycémie veineuse à jeun \geq 100 mg/dl (5,6 mmol/L) ou diabète type 2 diagnostiqué précédemment.

Tableau 13: Valeurs du tour de taille selon l'origine la population

<u>Pays / Population</u>	<u>Tour de taille</u>	
	Homme	Femme
- Européens	≥ 94	≥ 80
- Asie de sud*	≥ 90	≥ 80
- Chinois	≥ 90	≥ 80
- Japonais	≥ 90	≥ 80
- Amérique de sud et Amérique centrale : on utilise les recommandations de la population sud-asiatique en attendant d'avoir des données spécifiques.		
- Afrique sub-saharienne : on utilise les recommandations de la population européenne en attendant d'avoir des données spécifiques.		
- Moyen Orient et l'est de la méditerranéen : on utilise les recommandations de la population européenne en attendant d'avoir des données spécifiques.		

II. Epidémiologie :

Le syndrome métabolique est fréquent et sa prévalence augmente en général tant dans les pays pauvres que dans les pays développés [96].

La diversité de définitions est à l'origine d'une grande variabilité des taux de prévalence du syndrome métabolique.

La définition de NCEP/ATP III a été le plus souvent utilisée. Sur cette base, les données de la Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) indiquent que la prévalence du SM aux Etats-Unis est de 22 %. Au sein de cette population, certains groupes ethniques présentent un risque plus élevé que d'autres ainsi les mexicains américains présentaient un taux de prévalence de 31,9% [88].

En France, il n'existe pas de données sur la population générale. Néanmoins, trois études de cohortes de la population différentes utilisant la définition du NCEP/ATP III, ont permis de connaître la prévalence du syndrome métabolique en France et à partir de trois régions: ce sont les études DESIR, MONICA et SYMPHONIE (Tableau 14).

COHORTE	HOMMES	FEMMES
DESIR (30-60 ans) Tous	16,00%	11,00%
Traités (diabète et HTA exclus)	10,00%	7,00%
MONICA (35-65) Lille Strasbourg Toulouse	26% 22% 16%	26% 24% 13%
SYMPHONIE IPC Ile de France (40-70 ans) traités (HTA, diabète exclus)	10%	6%

Tableau 14 : Etudes cohortes DESIR, MONICA et SYMPHONIE

La prévalence du syndrome métabolique varie de 10 à 20% en France.

On note par ailleurs un gradient Nord=Sud avec une prévalence plus élevée selon qu'on est originaire du Nord de la France que du sud [96].

La prévalence augmente avec l'âge (de moins de 10% avant 30 ans à plus de 40 % après 60 ans), elle varie aussi avec le sexe.

La raison majeure de la prévalence accrue de ce syndrome est peut être le taux rapidement en hausse de l'obésité observé dans la population générale. On estime que > 1 milliard d'adultes présentent un surpoids et 300 millions de personnes dans le monde sont obèses [97]. Une tendance alarmante à l'augmentation de l'obésité a été observée aux États-Unis où elle est passée de 12,8 % entre 1962 et 1964 à 32 % entre 1988 et 1992 [98]. Cette tendance a également été observée au Canada où le taux d'obésité a plus que doublé entre 1985 et 1998, augmentant de 5,6 % à 14,8 %, respectivement [99]. En 2004, 5,5 millions de Canadiens, représentant près d'un quart de la population, étaient obèses, avec un chiffre additionnel de 8,6 millions de Canadiens qui présentaient un surpoids [99]. La situation chez les enfants et les adolescents est particulièrement préoccupante, le nombre d'enfants obèses ayant triplé au cours des 25 dernières années, pour atteindre actuellement un taux d'obésité de 8 % [101].

Le régime alimentaire et l'inactivité sont deux des principaux facteurs de cette tendance croissante à l'obésité observée au Canada et dans les autres régions du monde.

III. Physiopathologie :

Jusqu'à présent, on n'a pas élucidé la pathogenèse de ce syndrome. Par conséquent, il est possible que ce syndrome représente un groupe de facteurs de risque qui ne sont pas associés. Ou bien, certains avanceront qu'il existe un mécanisme sous-jacent commun que l'on n'a pas entièrement élucidé.

L'hypothèse la plus universellement acceptée pour ce qui est de la pathogenèse du syndrome métabolique est le développement d'une insulino-résistance [102]. En raison de la surabondance du tissu adipeux viscéral, il existe un excès d'acides gras libres circulants qui créent une insulino-résistance dans les tissus sensibles tels que le foie et le muscle. Cette relation entre l'adiposité viscérale et la sensibilité à l'insuline a été démontrée chez les êtres humains [103].

Dans une étude de 22 femmes en bonne santé, une diminution de la sensibilité à l'insuline de façon linéaire avec l'augmentation de la graisse abdominale centrale a été observée. Cette observation illustre comment certains sujets ayant un poids corporel normal -mais un taux accru de graisse viscérale centrale - peuvent être « métaboliquement obèses ». Dans le passé, on pensait que le tissu adipeux était un organe inerte. Cependant, on reconnaît actuellement que le tissu adipeux viscéral est métaboliquement actif, sécrétant de nombreuses cytokines. Par exemple, on a démontré que des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine 6, le TNF- α et la protéine C réactive, sont produites par le tissu adipeux viscéral et qu'elles peuvent contribuer à l'état d'insulino-résistance [104,105]. De plus, il y a une régulation négative de l'adiponectine, une cytokine anti-inflammatoire, à partir du tissu adipeux viscéral chez les patients atteints du syndrome métabolique [106]. Cela explique l'association bien documentée entre ce

syndrome et l'inflammation [107]. L'impact combiné d'un taux accru d'acides gras libres circulants, d'une inflammation accrue et d'une hyper-insulinémie contribue probablement au développement de la dyslipidémie athérogène et de l'hypertension observées dans cette affection [102].

IV. Syndrome métabolique et risque cardiovasculaire :

De nombreuses études [108–111] ont montré que les sujets atteints de SM présentent un risque accru de développer une maladie CV athéroscléreuse. Le degré de risque varie, selon la population étudiée et la définition utilisée. Si on utilise les critères du NCEP/ATP III, le risque accru de morbidité et de mortalité CV se situe dans un éventail de 1,5 à 4,65 [112]. Par exemple, dans l'analyse du NHANES III, il est apparu que le SM est associé à un risque deux fois plus élevé d'infarctus du myocarde (IDM) et d'accident vasculaire cérébral (AVC) [111]. Cette constatation ne devrait pas susciter une grande surprise, étant donné que de nombreuses composantes du syndrome sont des facteurs de risque CV indépendants bien connus.

Une détermination dans quelle mesure le SM et le score de risque de Framingham permettaient de prédire la survenue de maladies CV en les comparant a été tentée. Bien que le syndrome métabolique puisse être un meilleur prédicteur du diabète futur, dans la plupart des études publiées, on a constaté qu'il n'était pas un aussi bon prédicteur des événements coronariens futurs [113–115]. Lorsque Wannamethee et ses collègues [113] l'ont ajouté au score de risque de Framingham, il n'a pas fourni une valeur prédictive additionnelle. De plus, l'analyse

effectuée dans la San Antonio Heart Study a permis de constater qu'il était associé à un taux de 34 % de prédiction faussement positive de maladie CV [114].

V. Prise en charge du syndrome métabolique :

Le principal objectif dans la prise en charge clinique d'un patient atteint du syndrome métabolique est de réduire son risque futur de maladie athéroscléreuse et de diabète. Pour ce faire, il faut cibler les facteurs de risque sous-jacents modifiables du SM (obésité, absence d'activité physique et alimentation athérogène) par une modification des habitudes de vie.

Les lignes directrices suivantes sont tirées de la déclaration scientifique de l'American Heart Association et du National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) sur le diagnostic et la prise en charge du SM [116].

Étant donné que l'on estime que l'obésité centrale est un facteur important dans le développement du SM, la réduction pondérale est une priorité absolue chez ceux ayant un large tour de taille et un indice de masse corporelle (IMC) élevé. L'objectif initial devrait être une réduction pondérale de 7 à 10 % sur une période de 6 à 12 mois. Ces mesures ont démontré qu'elles amélioraient la morbidité et la mortalité liées à l'obésité [117]. La perte pondérale devrait être réalisée par le biais d'un juste équilibre entre le régime alimentaire (réduction de l'apport calorique de 500–1000 calories par jour) et l'activité physique. L'objectif final est d'atteindre un IMC < 25 kg/m² et un tour de taille < 102 cm chez les hommes et < 88 cm chez les femmes. Une fois que l'on est parvenu à la perte pondérale initiale, les efforts devraient être concentrés sur le maintien de la perte de poids à long terme.

Il est extrêmement important d'aborder le problème de la sédentarité, étant donné que l'exercice physique contribue à la perte pondérale et à des effets bénéfiques sur les facteurs de risque métaboliques. Et surtout, l'activité physique réduit le risque global de maladie CV athéroscléreuse [118]. Les recommandations actuelles sont d'effectuer une activité physique d'intensité modérée pendant au moins 30 minutes par jour, 7 jours sur 7. Les sujets à haut risque d'événements cardiaques devraient initialement faire de l'exercice dans un contexte où ils sont supervisés, tels qu'un programme de réadaptation cardiaque.

Outre une réduction de l'apport calorique total, on recommande également un régime alimentaire anti-athérogène à faible teneur en acide gras trans, en sodium et en sucres simples. Environ 25 à 35 % des calories totales devraient provenir des graisses et < 7 % de ces graisses devraient être des graisses saturées. On devrait encourager la consommation d'une grande quantité de légumes, de grains entiers et de fruits.

De paire avec la modification des habitudes de vie, tous les patients devraient être étroitement surveillés, afin de déceler les facteurs de risque de cette pathologie.

Les lignes directrices publiées sur la prise en charge de l'hypertension, du diabète et de la dyslipidémie devraient être suivies et une pharmacothérapie devrait être amorcée selon les indications.

D. Syndrome métabolique et spondyloarthrite axiale

L'espérance de vie des malades atteints de spondyloarthrite axiale peut être réduite. La notion de mortalité CV accrue au sein de ce groupe de spondylarthropathies est un fait récent. Cette morbi-mortalité est secondaire d'une part à une prévalence accrue de certains facteurs de risque conventionnels et au risque spécifique de cette pathologie rhumatismale et d'autres part aux thérapeutiques utilisées.

Le syndrome métabolique qui est caractérisé par une agrégation de facteurs de risque cardiovasculaire, est également à l'origine d'une accentuation de la morbidité et de la mortalité d'origine CV.

Plusieurs études ont recherché l'association entre le SM et la SA. La première a porté sur 54 patients atteints de SA et une population témoin saine faite de 70 personnes. L'analyse statistique a montré très clairement la prévalence accrue du SM dans le groupe de patients avec SA [119]. Plusieurs études se sont succédées par la suite prouvant cette forte prévalence [120-126], ce qui fait actuellement que la surveillance, la détection et la prise en charge des caractéristiques du syndrome métabolique sont fortement recommandées.

PARTIE PRATIQUE :

NOTRE ETUDE

A. Objectifs de l'étude :

L'objectif de notre travail était de déterminer la prévalence du syndrome métabolique au cours de la spondyloarthrite axiale, d'identifier les facteurs associés à sa présence, et d'évaluer l'influence des thérapeutiques antirhumatismales sur sa survenue.

B. Matériels et méthodes :

I. Population :

Notre étude a inclus 103 patients atteints de SA retenue selon les critères de New York modifié ou les critères ASAS, vus en consultation ou hospitalisés au service de rhumatologie CHU Hassan II de Fès, durant la période s'étalant du Septembre 2012 à Mars 2014.

Critères d'exclusion : Maladie inflammatoire autre que la SA, pathologie tumorale maligne, atteinte du système nerveux central, insuffisance rénale chronique, et hépatopathie.

II. Méthodes:

Il s'agit d'une étude transversale descriptive et analytique, au cours de la période entre Septembre 2012 et Mars 2014 menée dans le service de rhumatologie au CHU Hassan II de Fès.

1. Données sociodémographiques des patients :

identité, âge, sexe, lieu de résidence (milieu urbain ou rural), niveau d'instruction (analphabète, primaire, secondaire, supérieur),

activité professionnelle, Ethnie, ATCD (HTA, diabète, cardiopathie, tabac, dyslipidémie, alcool ou autre) ont été recueillis.

2. Caractéristiques de la SA:

Nous avons analysé : la durée d'évolution, les critères de diagnostic (New York modifié ou ASAS), les manifestations axiales, périphériques et enthésiques, l'activité de la maladie (BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ASDAS : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)), sa sévérité (Age jeune de début, coxite, uvéite, atteinte respiratoire, résistance aux AINS, Syndrome inflammatoire important), et son retentissement fonctionnel (ASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index).

Une maladie était considérée comme active si BASDAI ≥ 4 .

Concernant l'ASDAS:

- Activité faible si ASDAS $< 1,3$
- Activité modérée si $1,3 \leq \text{ASDAS} < 2,1$
- Activité élevée si $2,1 \leq \text{ASDAS} < 3,5$
- Activité très élevée si ASDAS $\geq 3,5$

Un retentissement fonctionnel était présent si BASFI ≥ 4 .

Nous avons également noté les traitements utilisés : AINS, corticothérapie, DMARDS (MTX, salazopyrine, léflunomide, Nivaquine), et agents biologiques (Infliximab, Adalimumab, Etanercept).

3. Evaluation du syndrome métabolique :

Nous avons utilisé 3 définitions pour évaluer la présence du SM:

Selon la définition NCEP/ATP III qui reste la plus utilisée dans la littérature, un SM est retenu si présence de 3 des critères suivants :

Tableau 10 : Critères cliniques du syndrome métabolique selon NCEP/ATP III

Présence de 3 des critères suivants :

- Obésité abdominale mesurée par le tour de taille	
Hommes	> 102 cm
Femmes	> 88 cm
- Triglycérides	≥ 150 mg/dl (≥1,7 mmol/L)
- HDL cholestérol	
Hommes	< 40 mg/dl (<1 mmol/L)
Femmes	< 50 mg/dl (<1,3 mmol/L)
- Pression artérielle	≥ 130 / ≥ 85 mmHg
- Glycémie à jeun	≥ 110 mg/dl (≥ 6,1 mmol/L)

Selon la définition IDF, le diagnostic est retenu si présence d'obésité abdominale plus 2 autres facteurs de risque :

Obésité abdominale : Tour de taille (variable selon l'ethnie et la région) : Europe : ≥80 cm (F) or ≥94 cm (M).

Autres facteurs de risque :

- TG élevé ≥150 mg/dl
- HDL-cholestérol abaissé < 40 (H) ou < 50 (F) mg/dl
- Pression artérielle élevée ≥130/85 mm Hg
- Glycémie à jeun ≥100 mg/dl

Selon l'AACE (tableau 11) un SM est retenu si présence d'une glycémie à jeun ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/L) auquel doit s'ajouter l'un quelconque des critères suivants :

- Obésité ou surpoids : IMC ≥ 25 kg/m²
- Triglycérides : ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol /L).
- HDL cholestérol : Hommes < 40 mg/dl (< 1 mmol/L)

Femmes < 50 mg/dl ($< 1,3$ mmol/L)

- Pression artérielle : $\geq 130 / 85$ mmHg.
- Autres caractéristiques de l'insulino-résistance.

4. L'analyse statistique :

Les données étaient saisies et codées sur Excel puis analysées à l'aide du logiciel SPSS v20 en 3 étapes, en collaboration avec l'unité d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès :

- La première étape consiste à une description globale de la population étudiée et des différentes données.
- la deuxième étape : une analyse univariée.
- La troisième étape consiste à une analyse multivariée afin d'identifier les facteurs associés à la présence du SM, et d'évaluer l'influence des thérapeutiques antirhumatismales sur sa survenue.

Les résultats étaient rapportés sous forme de graphiques et de tableaux commentés.

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

C. Résultats

I. Description de la population étudiée :

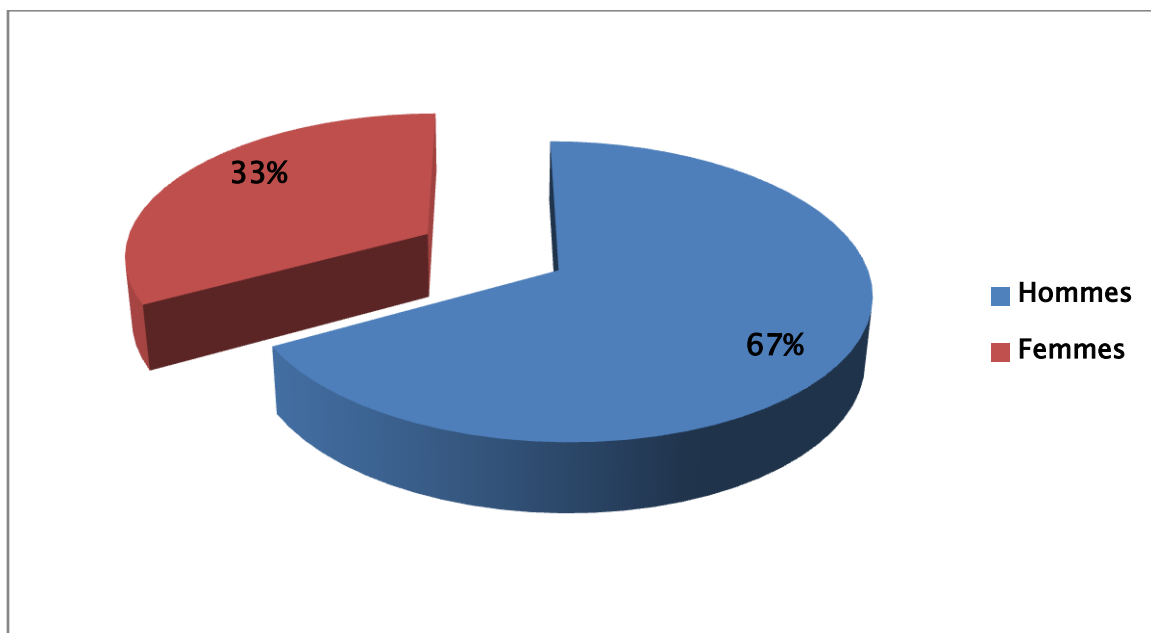
1. Données sociodémographiques :

Durant la durée de l'étude, 103 patients atteints de SA ont été inclus

1.1. Répartition selon le sexe :

Une prédominance masculine a été constatée dans notre échantillon avec 69 hommes (soit 67%) et 34 femmes (soit 33%), et un sexe-ratio (H/F)=2.

(Graphique 1)



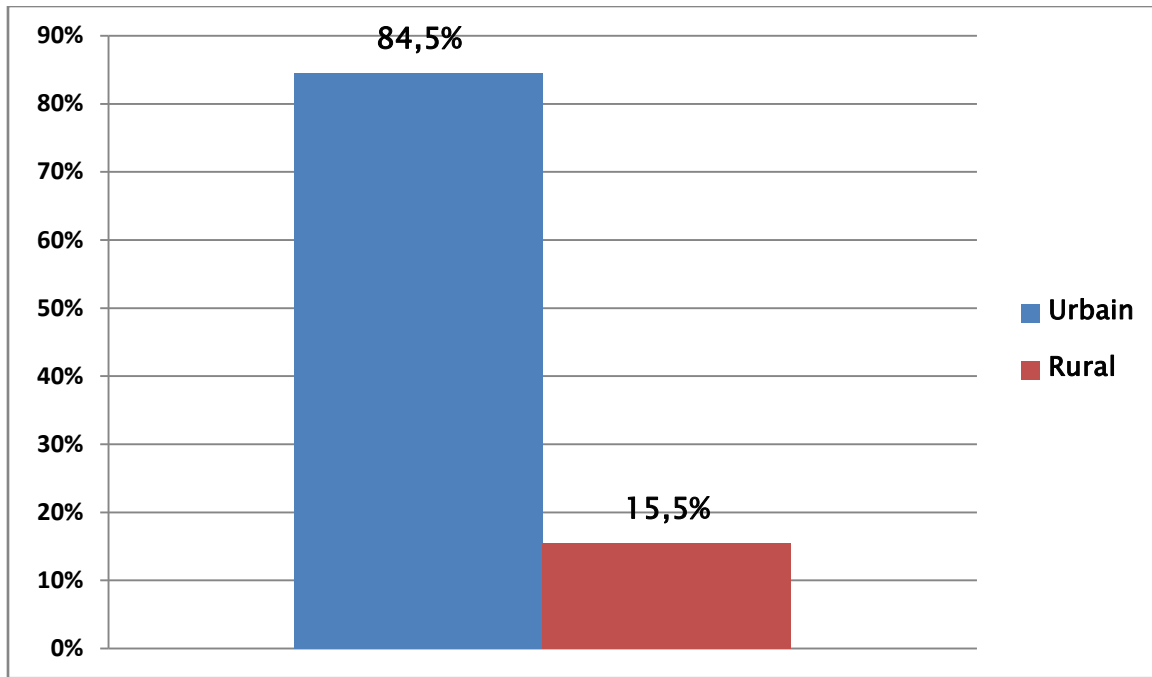
Graphique 1 : Répartition des patients selon le sexe

1.2. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen était de 38.62 ± 13.33 [16 – 65] ans.

1.3. Répartition selon le milieu de résidence :

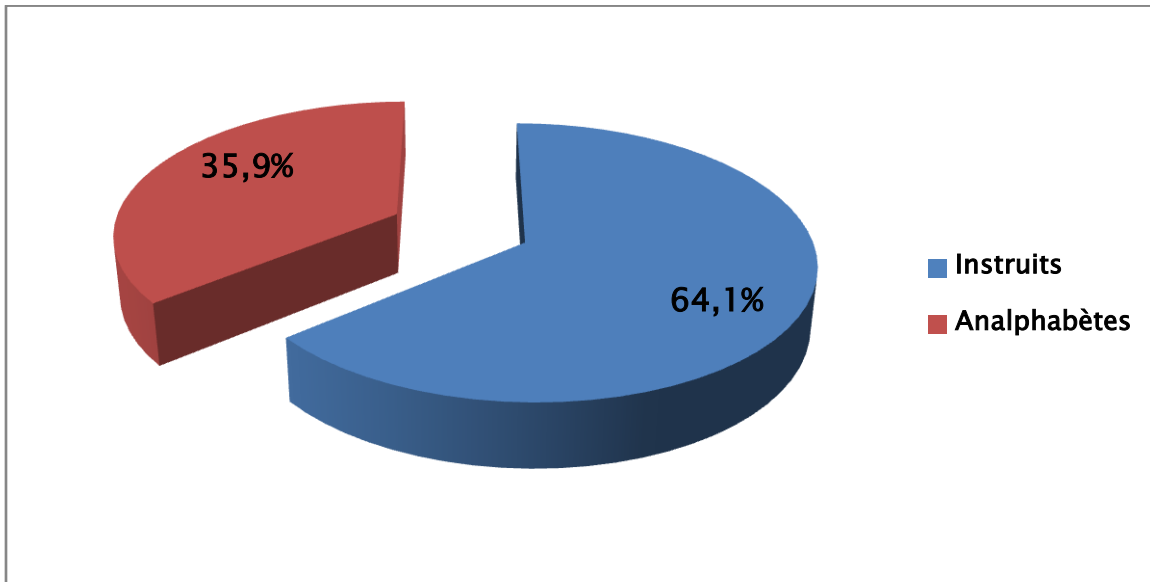
La majorité des patients résidaient en milieu urbain 87 patients (soit 84.5%) et seulement 15.5% étaient issus du milieu rural. (Graphique 2)



Graphique 2 : Répartition des patients selon le milieu de résidence

1.4. Répartition selon le niveau éducationnel :

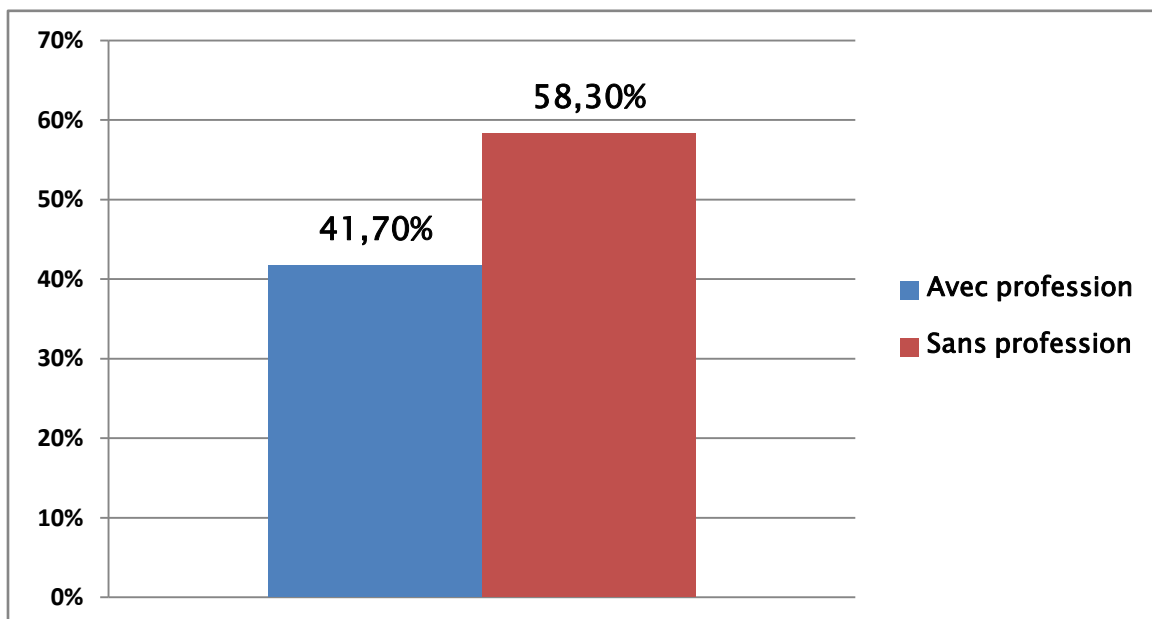
La majorité de nos patients étaient instruits 64.1%, et 35.9% étaient analphabètes. (Graphique3)



Graphique 3 : Répartition des patients selon le niveau éducationnel.

1.5. Répartition selon l'activité professionnelle :

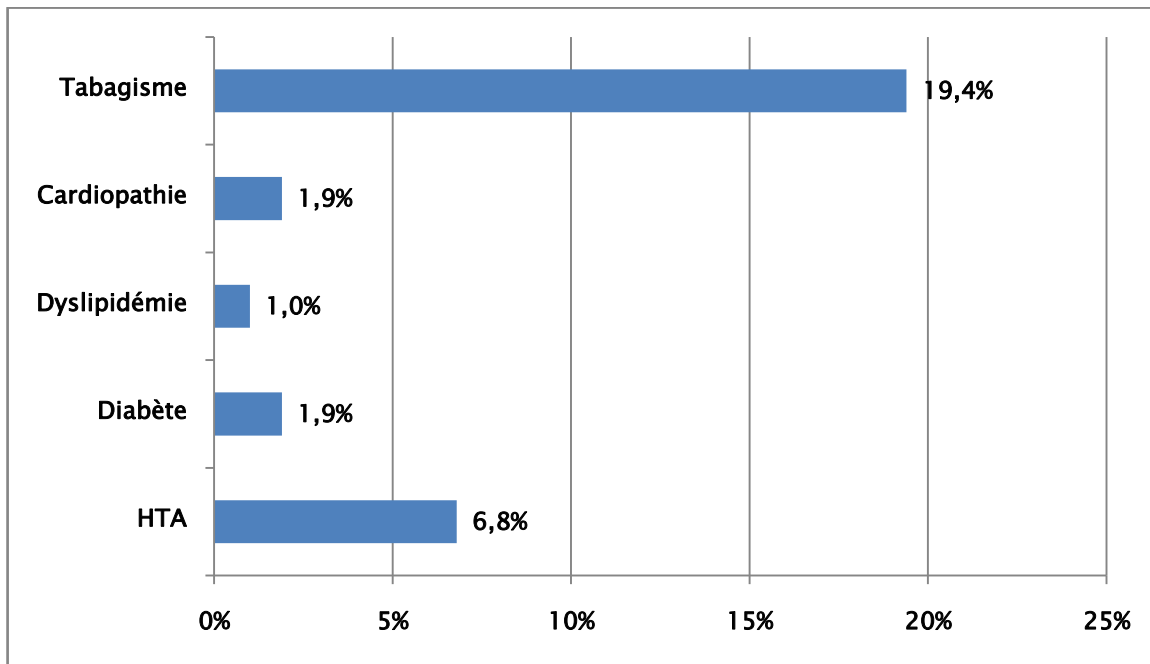
60 patients (soit 58,30%) étaient sans profession alors que 43 patients en avaient (soit 41,70%). (Graphique 4)



Graphique 4 : Répartition des patients selon l'activité professionnelle.

1.6. Les Antécédents des patients :

Grâce aux données anamnestiques, nous avons pu déterminer les antécédents des patients. Le tabagisme était l'ATCD le plus présent dans notre population, alors que l'HTA, le diabète, la dyslipidémie, et les cardiopathies sont beaucoup moins fréquentes. (Graphique 5)



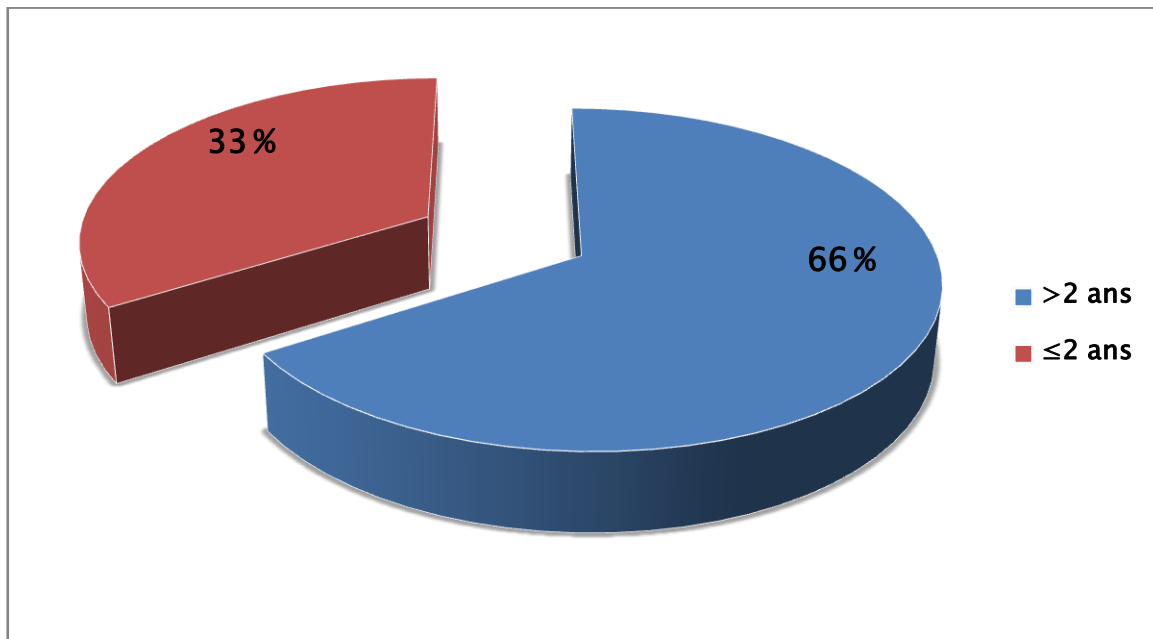
Graphique 5 : Répartition des patients selon les différents ATCDs.

2. Caractéristiques de la spondyloarthrite axiale :

2.1. Durée d'évolution :

La durée moyenne de l'évolution de la maladie était de 7.11 ± 7.01 [0-32] ans.

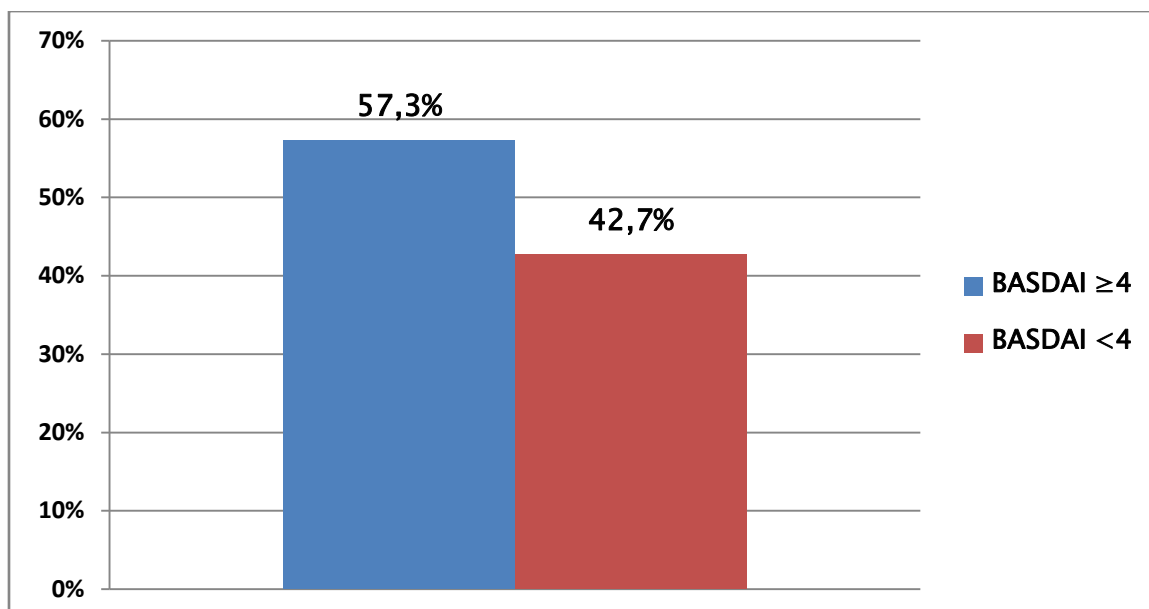
68 patients avaient une durée d'évolution supérieure à 2 ans soit 66% de la population étudiée, et seulement 35 patients avaient une durée d'évolution ≤ 2 ans (soit 34%). (Graphique 6)



Graphique 6 : Répartition des patients selon la durée d'évolution.

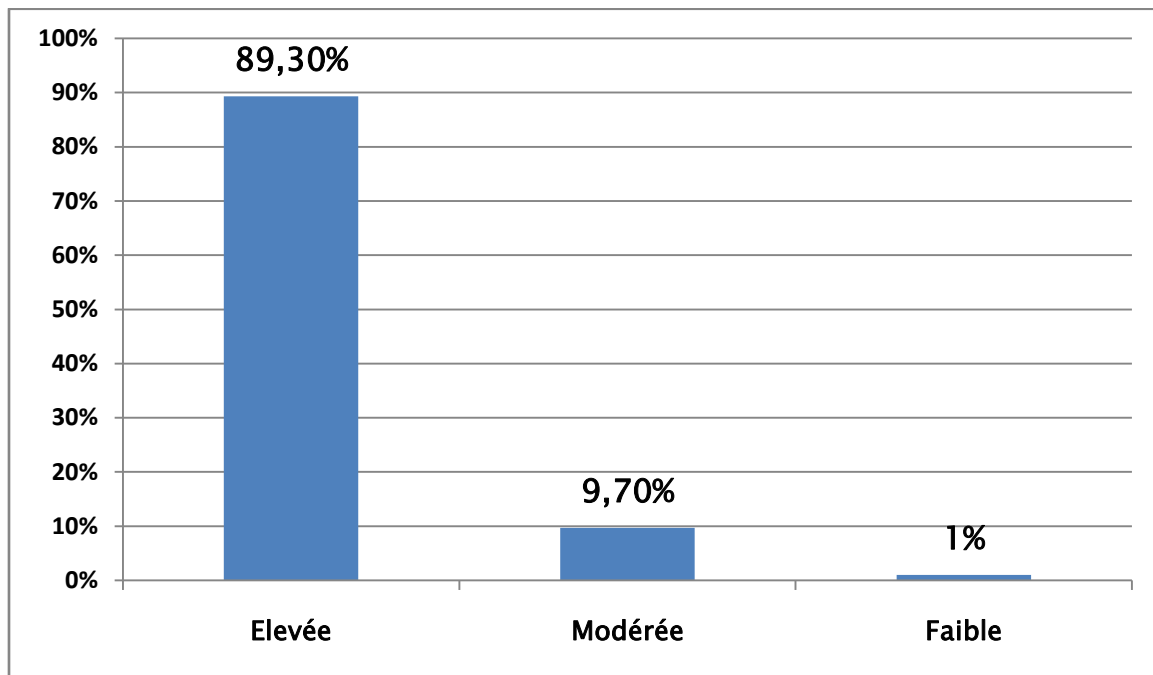
2.2. Activité de la maladie :

Selon le score BASDAI nous avons trouvé dans notre population d'étude 59 patients qui avaient une maladie active avec un $BASDAI \geq 4$ (soit 57.3%). (Graphique 7)



Graphique 7 : Répartition des patients selon l'activité de la SA (BASDAI).

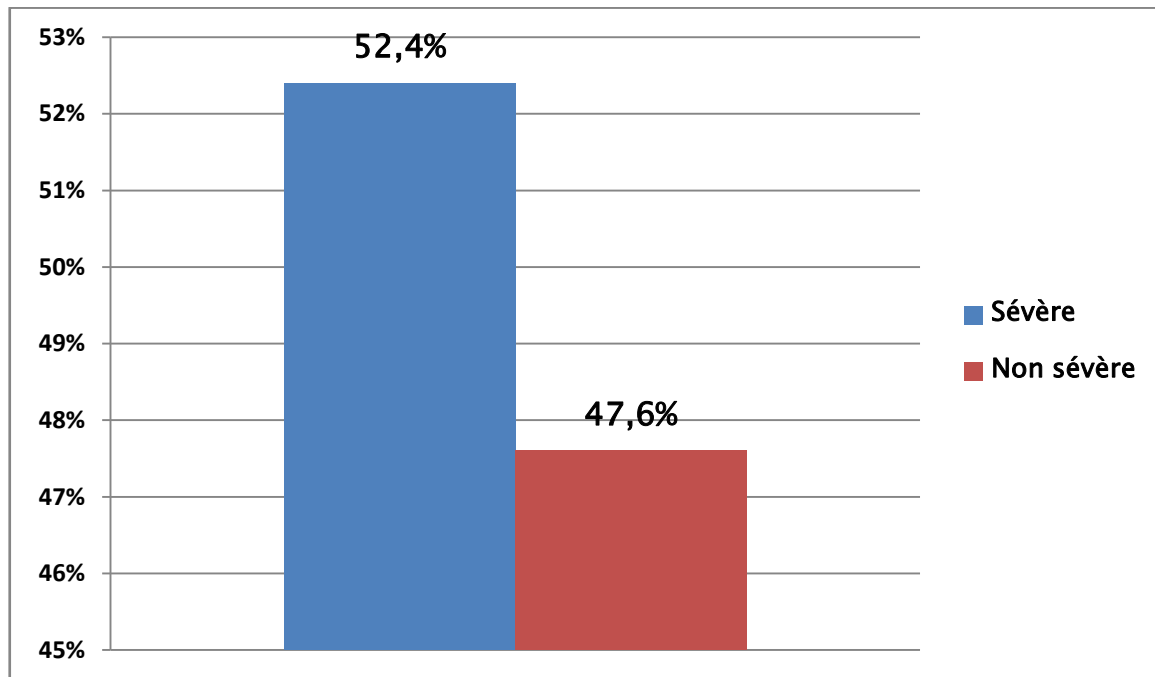
Selon le score ASDAS nous avons noté une activité élevée chez 92 patients (soit 89.3%), une activité modérée chez 10 patients (soit 9.7%), et seulement un seul patient avec une activité faible. (Graphique 8).



Graphique8 : Répartition des patients selon l'activité de la maladie (ASDAS)

2.3. Sévérité de la SA :

Dans notre étude nous avons noté que la majorité des malades avaient une SA sévère (54 patients soit 52.4%), alors que 49 patients (soit 47.6%) présentaient une maladie non sévère. (Graphique 9).

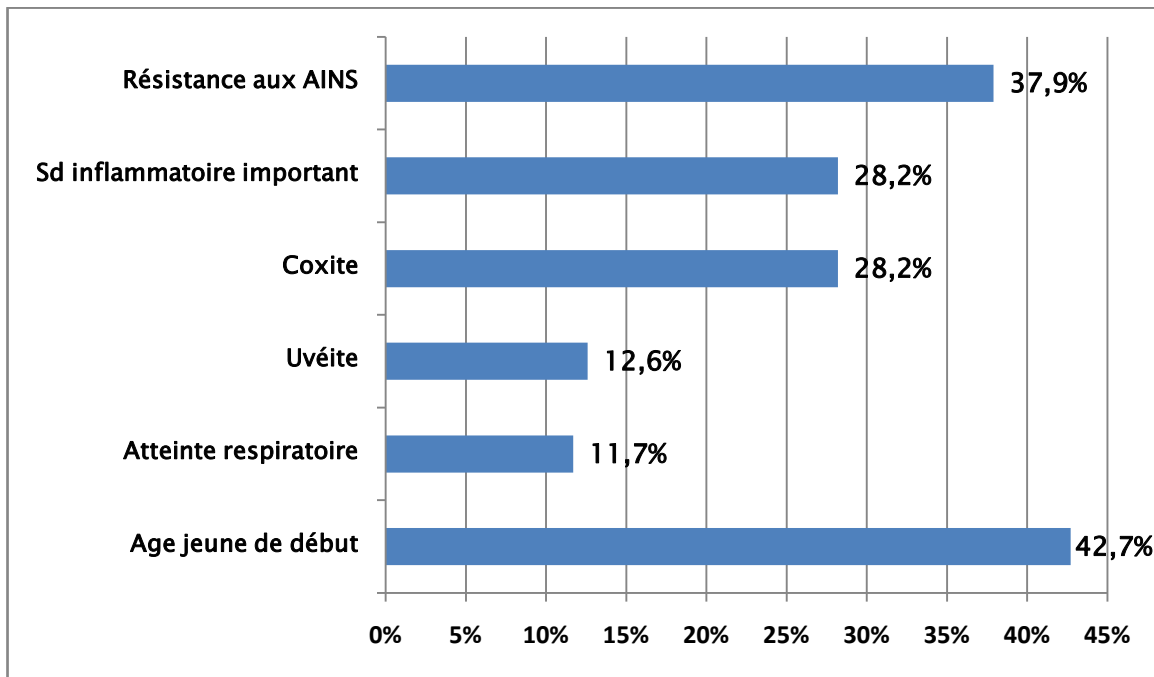


Ghraphique9 : répartition des patients selon la sévérité de la maladie

Facteurs de sévérité :

Les patients avec âge jeune de début étaient au nombre de 44 soit un pourcentage de 42.7%, l'atteinte respiratoire était présente chez 12 patients soit 11.7%, l'uvéite chez 13 patients soit 12.6%, une coxite ainsi qu'un syndrome inflammatoire important étaient présents chez 29 patients soit 28.2%, les patients qui présentent une résistance aux AINS étaient au nombre de 39 soit 37.9%. (Graphique 10)

En conclusion l'âge jeune de début, la coxite, le syndrome inflammatoire important et la résistance aux AINS étaient les facteurs de sévérité les plus marqués dans notre population.

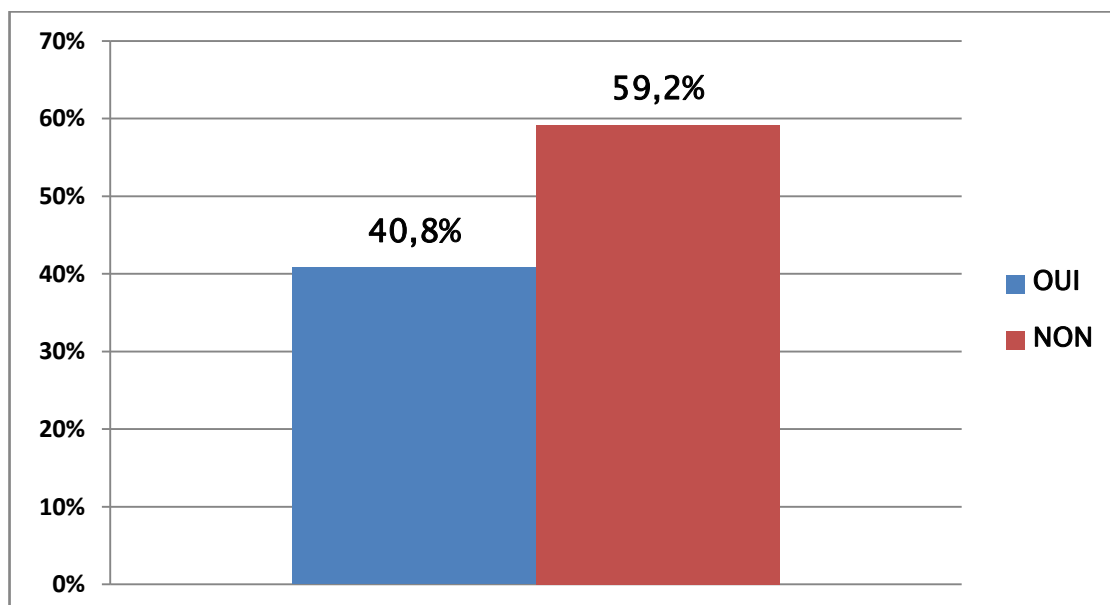


Graphique10 : Répartition selon les facteurs de sévérité

2.4. Le retentissement fonctionnel :

Le BASFI moyen était de $3,7 \pm 2,28$ [0-10] sur une échelle de 0 à 10.

42 patients (40,8%) avaient un $BASFI \geq 4$. (Graphique 11).



Graphique 11 : Répartition des patients selon le retentissement fonctionnel (BASFI ≥ 4).

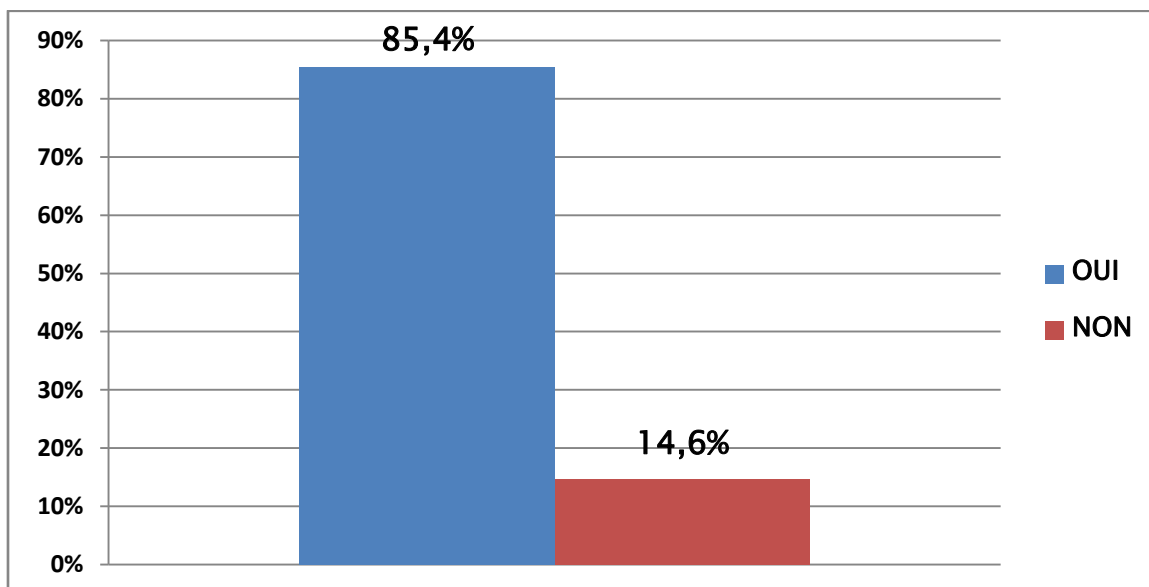
2.5. Uricémie :

La moyenne du taux sérique d'acide urique chez notre population était de $45,70 \pm 14,8$ [18-110] mg/l.

2.6. Traitements utilisés:

a. AINS :

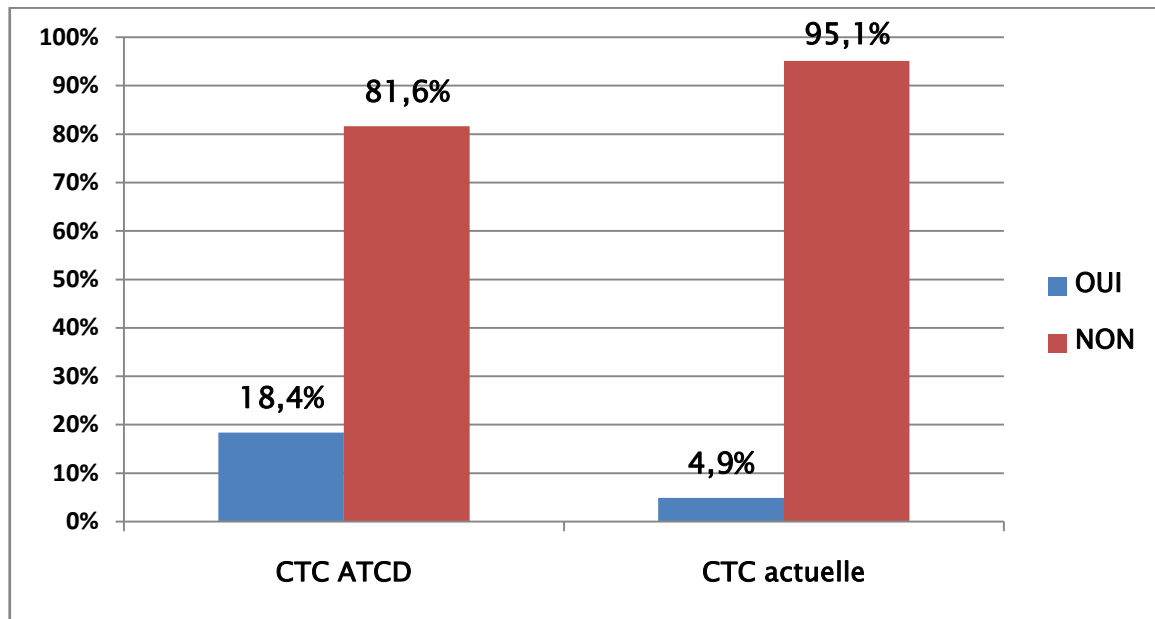
Durant notre étude 85.4% des patients recevaient des AINS soit 88 patients. (Graphique 12)



Graphique 12 : Répartition des patients selon la prise ou non d'AINS.

b. corticothérapie :

Les patients avec ATCD de prise de corticothérapie étaient au nombre de 19 soit 18.4%, alors que les patients recevant de la corticothérapie au moment de l'inclusion étaient au nombre de 5 soit 4.9%. (Graphique 13)

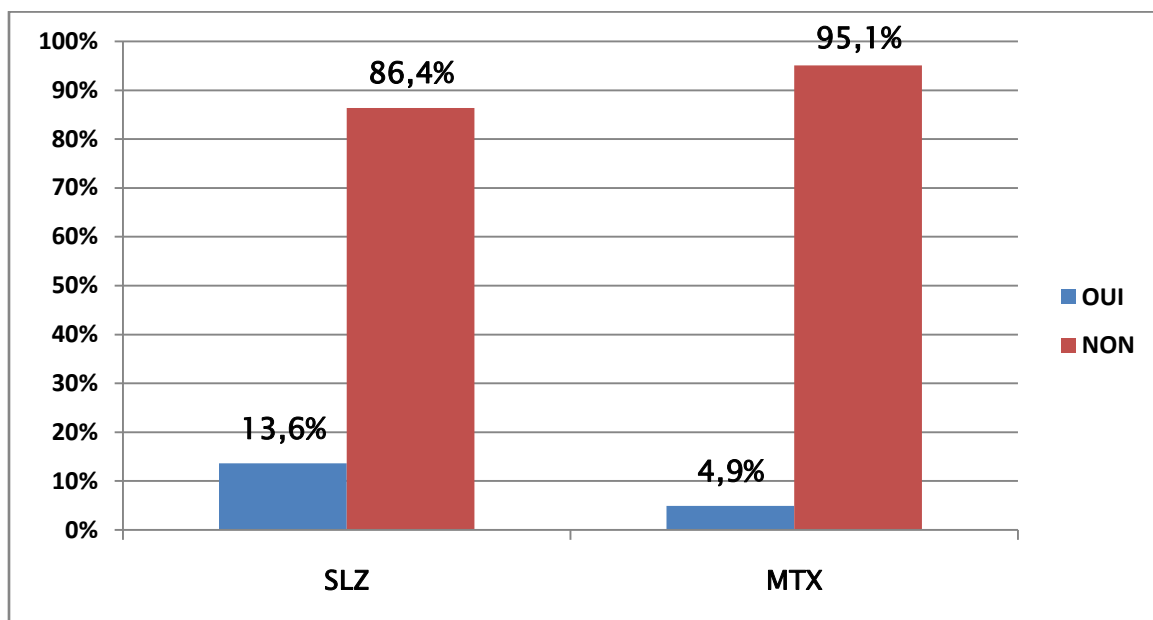


Graphique 13: Répartition selon l'ATCD et la prise actuelle de corticoïde.

c. DMARDS :

Durant notre étude les patients sous SLZ étaient au nombre de 14 soit 13.6%, alors que les patients sous MTX étaient seulement au nombre de 5 soit 4.9%.

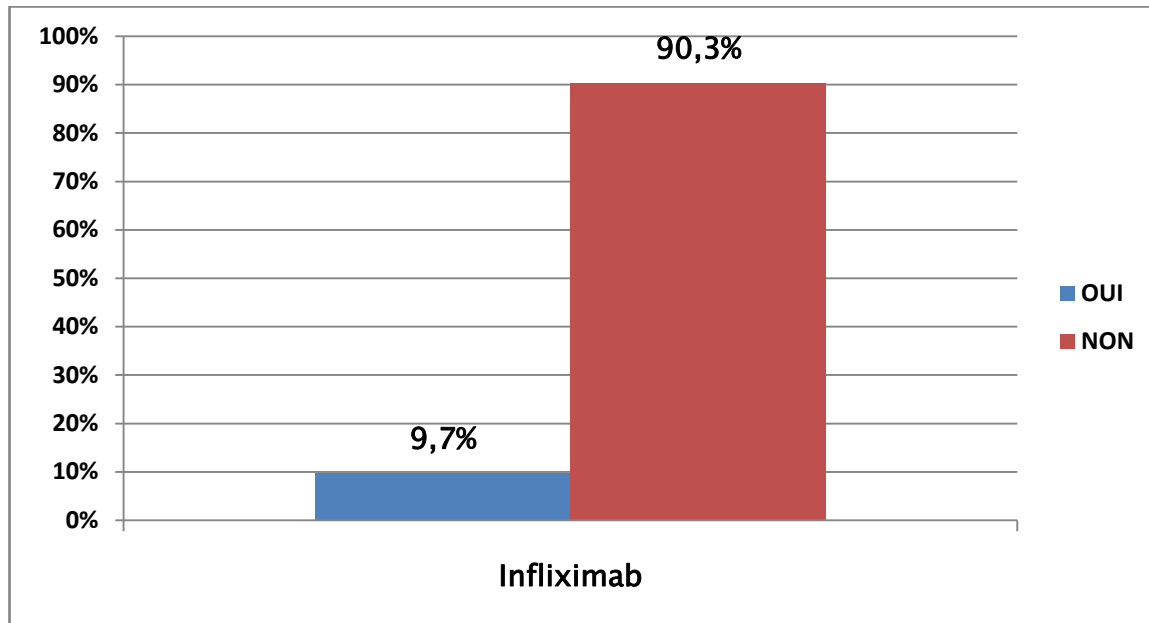
(Graphique 14)



Graphique 14 : Répartition des patients selon DMARDS utilisé

d. Biothérapie :

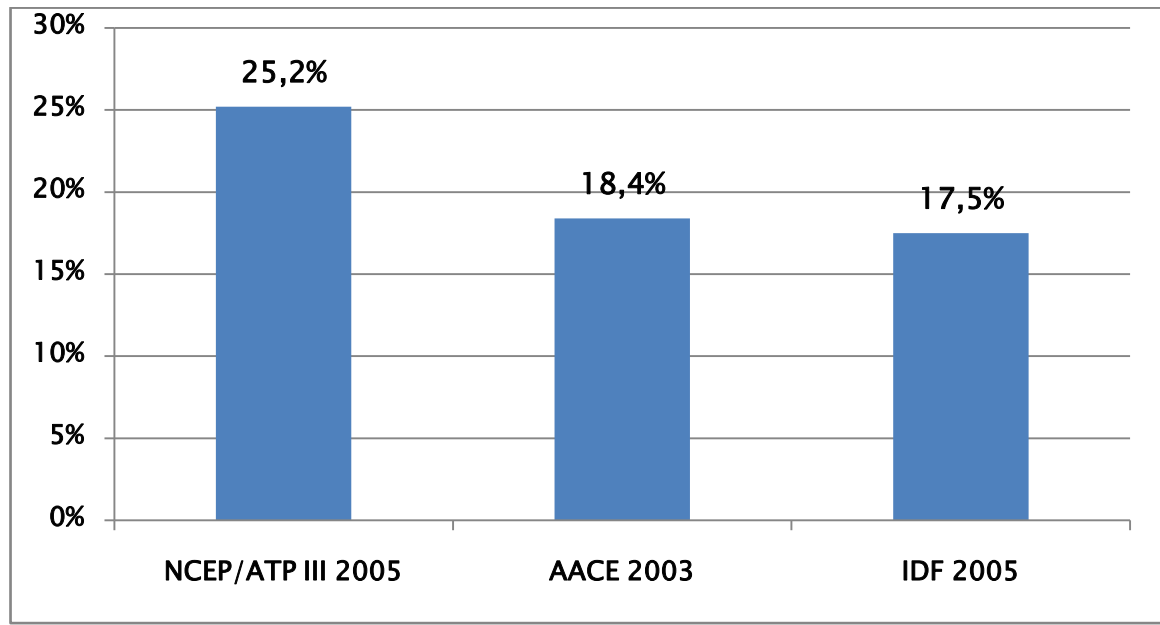
Dans notre population, 10 patients soit 9.7% étaient mis sous biothérapie (Infliximab). (Graphique 15)



Graphique 15 : Répartition des patients selon la prise ou non d'Infliximab

II. Prévalence du syndrome métabolique :

La prévalence du syndrome métabolique variait avec la définition utilisée, on a trouvé 26 patients (soit 25.2%) selon la définition NCEP/ATPIII 2005, 19 selon AACE 2003 (soit 18.4%) et 18 selon IDF 2005 (soit 17.5%). (Graphique 16)



Graphique 16 : prévalence du syndrome métabolique au cours de la SA en pourcentage.

III. Etude analytique : Facteurs associés au syndrome métabolique :

1. Analyse univariée :

Les résultats présentés concernent le SM selon la définition NCEP/ATP III 2005 qui est la plus utilisée dans la littérature. Cette analyse consiste à déterminer parmi les paramètres recueillis, ceux qui sont associés à la présence du SM.

1.1. Analyse des paramètres sociodémographiques :

Dans notre échantillon on a constaté que la prévalence du SM augmentait avec l'âge des patients, ainsi l'âge moyen des sujets ayant un SM était de 43.38 ans, alors qu'il était de 37.1 ans chez les sujets n'ayant pas de SM. Cette association était statistiquement significative ($p=0.03$).

Le SM était associé dans notre étude au sexe féminin, 38.2% des femmes soit 13 femmes avaient développé un SM, alors que seulement 18.8% des hommes soit

13 hommes l'avaient développé. Cette association était statistiquement significative ($p=0.03$).

Les patients qui résidaient en milieu rural (soit 37.5%) avaient plus de risque de développer un SM par rapport aux patients qui résidaient en milieu urbain (soit 23%) avec un $p<0.001$.

Les patients analphabètes avaient plus de SM que les patients instruits, sans que cela soit statistiquement significatif ($p=0.15$).

L'absence d'activité professionnelle a constitué un facteur associé à la présence du SM : 20 patients sans profession (soit 33.3%) avaient un SM, alors que seulement 6 patients en activité professionnelle l'avaient eu (soit 14%) ($p=0.02$).

Le tableau A résume les caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée atteinte de SA selon la présence ou non du SM:

Tableau A : Analyse des caractéristiques sociodémographiques chez nos patients selon la présence ou non du SM en analyse univariée

Paramètres sociodémographiques		SM présent (n = 26)	SM absent (n = 77)	P
Age moyen (ans)		43.38	37.1	0.03
Sexe	Féminin n(%)	13 (38.2%)	21 (61.8%)	0.03
	Masculin n(%)	13 (18.8%)	56 (81.2%)	
Résidence	Milieu rural n(%)	6 (37.5%)	10 (62.5%)	< 0.001
	Milieu urbain n(%)	20 (23%)	67 (77%)	
Niveau éducationnel n(%) :				0.15
Analphabète :		12 (32.4%)	25 (67.6%)	
Instruit :		14 (21.2%)	52 (78.8%)	
Activité professionnelle n(%)	OUI	6 (14%)	37 (86%)	0.02
	NON	20 (33.3%)	40 (66.7%)	

SM= Syndrome métabolique n= Nombre de patient.

1.2. Analyse des caractéristiques de la SA :

Le tableau B résume l'association entre les caractéristiques de la SA et le SM en analyse univariée.

Tableau B : Analyse de l'association entre les caractéristiques de la SA et le SM en analyse univariée

Caractéristiques de la SA			SM présent n = 26	SM absent n = 77	p
Durée d'évolution (ans)	Moyenne		5.91	7.52	0.31
	≤ 2 ans		11 (31.4%)	24 (68.6%)	0.21
	>2 ans		15 (22.1%)	53 (77.9%)	
Activité de la maladie	BASDAI	BASDAI ≥4	17 (28.8%)	42 (71.2%)	0.23
		BASDAI <4	9 (20.5%)	35 (79.5%)	
	ASDAS(CRP)	Faible	0	1 (1.3%)	0.68
Modérée	2 (7.7%)	8 (10.4%)			
Elevée	24 (92.3%)	68 (88.3%)			
Sévérité de la maladie	OUI		15 (27.8%)	39 (72.2%)	0.34
	NON		11 (22.4%)	38 (77.6%)	
VS 1ere heure (mm)			41.27	36.84	0.50
CRP (mg/l)			34.46	29.35	0.56
Uricémie (mg/l)			52.19	43.51	0.009
Retentissement fonctionnel	BASFI ≥4		12 (28.6%)	30 (71.4%)	0.72
	BASFI <4		14 (23%)	47 (77%)	
AINS n (%)	OUI		22 (25%)	66 (75%)	0.55
	NON		4 (26.7%)	11 (73.3%)	
Corticothérapie orale	OUI		0 (0%)	5 (100%)	0.22
	NON		26 (26.5%)	72 (73.5%)	
Salazopyrine	OUI		7 (50%)	7 (50%)	0.02
	NON		19 (21.3%)	70 (78.7%)	
methotrèxate	OUI		1 (20%)	4 (80%)	0.62
	NON		25 (25.5%)	73 (74.5%)	
Infliximab	OUI		2 (20%)	8 (80%)	0.51
	NON		24 (25.8%)	69 (74.2%)	

- La durée d'évolution :

La durée moyenne d'évolution de la SA chez nos patients ayant un SM était moins élevée (5.91 ans) par rapport aux patients sans SM (7.52 ans), mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs ($p=0.31$).

De même, les patients ayant une durée d'évolution ≤ 2 ans (11 patients soit 31,4 %) avaient plus de SM par rapport aux patients ayant une durée d'évolution >2 ans (15 patients soit 22.1%), et ces résultats aussi n'étaient pas statistiquement significatifs ($p=0,21$).

- L'activité de la maladie :

✓ Les patients ayant une SA active (BASDAI ≥ 4) (28.8% soit 17 patients) avaient plus de risque de développer un SM par rapport aux patients ayant un BASDAI < 4 (20.5% soit 9 patients). Cette association n'était pas statistiquement significative ($p=0.23$).

✓ 92.3% soit 24 patients ayant un SM avait une activité élevée de leur maladie selon le score ASDAS (CRP), mais cette association n'était pas statistiquement significative ($p=0.68$).

- La sévérité de la maladie :

On a noté plus de SM chez les patients avec une SA sévère (15, 27.8%), sans que cela soit statistiquement significatif ($p=0.34$).

Tableau C : Analyse des facteurs de sévérité selon la présence ou non du SM

Facteurs de sévérité		SM présent n = 26	SM absent n = 77	p
Age jeune de début n(%)	OUI	6 (13.6%)	38 (86.4%)	0.01
	NON	20 (33.9%)	39 (66.1%)	
Atteinte respiratoire n(%)	OUI	6 (50%)	6 (50%)	0.04
	NON	20 (22%)	71 (78%)	
Uvéite n(%)	OUI	6 (46.2%)	7 (53.8%)	0.07
	NON	20 (22.2%)	70 (77.8%)	
Coxite n(%)	OUI	6 (20.7%)	23 (79.3%)	0.34
	NON	20 (27%)	54 (73%)	
Sd inflammatoire imp n(%)	OUI	7 (24.1%)	22 (76.9%)	0.73
	NON	19 (26%)	55 (74%)	
Résistance aux AINS n(%)	OUI	9 ; 23.1%	30 ; 76.9%	0.44
	NON	17 ; 26.6%	47 ; 73.4%	

- Caractéristiques biologiques :

La VS moyenne chez les patients atteints de SA avec présence du SM était plus élevée (41.27 mm la 1ère heure) que chez les patients sans SM (36.84 mm). De même pour la CRP, sa valeur moyenne chez les patients avec SM était de 34.46 mg/l, contre 29.35 mg/l chez les patients sans SM. Cette association n'était pas statistiquement significative avec des p respectivement de p= 0.50 ; p=0.56.

Dans notre population étudiée, on a noté une valeur moyenne d'acide urique plus élevée chez les malades ayant une SA avec présence du SM (52.19 mg/l) en comparaison avec les malades ayant une SA sans présence du SM (43.51 mg/l). Cette association entre une uricémie élevée et la présence du SM était significative (p=0.009).

- Le retentissement fonctionnel :
 - ✓ Les patients ayant une SA avec un retentissement fonctionnel (BASFI \geq 4) (28.6% soit 12 patients) avaient plus de risque de développer un SM par rapport aux patients ayant un BASFI < 4 (23% soit 14 patients). La moyenne du BASFI chez les patients ayant un SM était plus élevée (3.84) par rapport aux patients sans SM (3.65). Cette association n'était pas statistiquement significative (p=0.72).
- Analyse des paramètres thérapeutiques :

Il n'existait pas de différence significative entre le SM et la prise d'AINS ou de corticothérapie orale.

Pour le traitement de fond, seule la prise de salazopyrine était associée à une présence importante du SM soit 50% des patients (7patients) contre seulement 21.3% des patients (19 patients) ne recevant pas ce traitement. Cette association était statistiquement significative (p=0.02).

Pour le méthotrexate, la présence du SM était moindre chez les patients prenant ce traitement (1 ; 20%) par rapport aux patients ne le prenant pas, mais avec un p non significatif (p= 0.62). De même pour l'infliximab, parmi 10 patients recevant ce traitement, seulement 2 patients soit 20% ont eu un SM, alors que 24 patients parmi 93 (soit 25.8%) ne recevant pas ce traitement l'avaient, mais cette association n'était pas statistiquement significative (p=0.51).

Tableau D: Les facteurs associés à la présence du SM chez nos patients atteints de SA en analyse univariée:

Variables		SM présent (n : 26)	SM absent (n : 77)	P
Age moyen (ans)		43.38	37.1	0.03
Sexe	Féminin n(%)	13 (38.2%)	21 (61.8%)	0.03
	Masculin n(%)	13 (18.8%)	56 (81.2%)	
Résidence	Milieu rural n(%)	6 (37.5%)	10 (62.5%)	< 0.001
	Milieu urbain n(%)	20 (23%)	67 (77%)	
Activité professionnelle n(%)	OUI	6 (14%)	37 (86%)	0.02
	NON	20 (33.3%)	40 (66.7%)	
Age jeune de début n(%)	OUI	6 (13.6%)	38 (86.4%)	0.01
	NON	20 (33.9%)	39 (66.1%)	
Atteinte respiratoire n(%)	OUI	6 (50%)	6 (50%)	0.04
	NON	20 (22%)	71 (78%)	
Uricémie moyenne (mg/l)		52.19	43.51	0.009
Salazopyrine	OUI	7 (50%)	7 (50%)	0.02
	NON	19 (21.3%)	70 (78.7%)	

2. analyse multivariée :

En ajustant sur les facteurs confondants, l'analyse multivariée par méthode de régression logistique a retenu deux facteurs prédictifs de survenue du syndrome métabolique au cours de la spondyloarthrite axiale : l'atteinte respiratoire et l'uricémie élevée, et deux facteurs protecteurs : l'activité professionnelle et l'âge jeune de début de la maladie.

Les patients atteints de SA et ayant une atteinte respiratoire avaient 6.25 fois plus de risque de développer un SM. L'uricémie élevée multiplie le risque d'avoir un SM par 1.07. (Tableau E)

L'activité professionnelle et l'âge jeune de début de la SA sont retenus comme des facteurs protecteurs, avec des OR respectivement de 0.14 et 0.17. (Tableau E)

Tableau E: Les facteurs associés à la présence du SM retenus dans l'analyse multivariée chez nos patients atteints de SA :

Variables	Odds Ratio (OR)	Intervalle de confiance (IC)	P
Activité professionnelle	0.14	[0.03 ; 0.54]	0.004
Age jeune de début	0.17	[0.04 ; 0.64]	0.009
Atteinte respiratoire	6.25	[1.40 ; 27.77]	0.016
Uricémie élevée	1.07	[1.02 ; 1.11]	0.002

DISCUSSION

A. Prévalence du syndrome métabolique au cours de la spondyloarthrite axiale

La prévalence du syndrome métabolique au cours de la spondyloarthrite axiale dans notre étude était de 25.2 % selon la définition NCEP/ATP III. Elle varie entre 11 % et 46 % selon les différentes études rapportées dans la littérature (Tableau F).

Tableau F: Prévalence du syndrome métabolique au cours de la spondyloarthrite axiale selon les différentes séries:

Série	Nombre des patients atteints de SA	Prévalence du SM selon NCEP/ATP III
Papadakis et al 2006 [119]	54	37 %
Malescia et al 2007 [120]	24	46 %
Papadakis et al 2009 [121]	63	34.9 %
Mok et al 2011 [122]	122	11 %
Mengat et al 2011 [123]	110	13.6 %
Batmaz et al 2011 [124]	50	12 %
Madeshwaran et al 2014 [125]	50	33 %
Notre série	103	25.2 %

La série de Mok et al 2011 [122] a rapporté la moindre fréquence du SM (11 %) par rapport aux autres séries, alors que la plus grande fréquence (46 %) a été rapportée dans la série de Malescia et al 2007 [120]. Ceci pourrait être expliqué par

la différence des paramètres sociodémographiques et du mode de vie de la population étudiée.

B. Syndrome métabolique et paramètres sociodémographiques :

Dans notre étude, l'âge avancé était significativement associé en analyse univariée à la présence du SM chez nos patients atteints de SA. De même pour l'étude de Papadakis et al 2009 et celle de Mengat et al 2011 [121, 123], qui ont également noté cette association. Ceci pourrait être expliqué par la relation entre l'âge avancé et les différents composants du syndrome métabolique.

Notre étude a objectivé aussi une relation significative entre le sexe féminin, la résidence en milieu rural et la présence du SM. Ceci peut être dû à la tendance élevée de l'obésité chez les femmes. Ceci n'a pas été confirmé en analyse multivariée, et aucune étude n'a rapporté ces associations.

L'analyse multivariée de notre étude a retrouvé que l'activité professionnelle était un facteur protecteur contre le SM. L'activité professionnelle représente en elle-même une activité physique qui protégerait des différents composants du SM, en contribuant à la perte pondérale et surtout en réduisant le risque global de maladie cardiovasculaire. Aucune étude n'a rapporté cette association.

La présence du SM n'était pas liée au niveau d'éducation, ni au tabagisme. Papadakis et al 2009 ainsi que Mengat al 2011 n'ont pas trouvé aussi d'association entre le tabagisme et le SM [121, 123].

C. Syndrome métabolique et caractéristiques de la spondyloarthrite axiale :

D'après l'étude de Malesci et al 2007 et celle de Batmaz et al 2011 [120, 124], il n'existe pas de corrélation entre la durée d'évolution de la SA et la présence du SM, concordant avec les résultats de notre étude. Par contre Papadakis et al 2009 [121] ont retrouvé dans leur étude que les patients ayant un SM ont une SA plus ancienne, ceci pouvant amener à penser que l'inflammation chronique (une durée d'évolution de la SA plus longue) expose plus à développer un SM.

Dans notre série aucune relation n'a été retrouvée avec l'activité de la SA (selon les scores BASDAI et ASDAS), le retentissement fonctionnel (selon le score BASFI) et la présence d'un syndrome inflammatoire (VS et CRP). Le même constat a été noté dans les séries de Malesci et al 2007, Mengat et al 2011 et Batmaz et al 2011 concernant l'activité de la maladie (selon le score BASDAI) et le retentissement fonctionnel (BASFI) [120, 123, 124], et dans les séries de Papadakis et al 2006 et Papadakis et al 2009 concernant le syndrome inflammatoire [119, 121].

Par contre la présence du SM était statistiquement associé à un BASDAI élevé selon les séries Papadakis et al 2006 et Papadakis et al 2009, et à un BASFI élevé selon seulement la série de Papadakis et al 2006. Cette association pourrait être expliquée par le rôle du processus inflammatoire systémique dans le développement de ce syndrome. Les cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine 6, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et la protéine C réactive, sont produites par le tissu adipeux viscéral et elles peuvent contribuer à l'état d'insulino-résistance. De plus, il y a une régulation négative de

l'adiponectine, une cytokine anti-inflammatoire, à partir du tissu adipeux viscéral chez les patients atteints du syndrome métabolique.

Dans notre étude l'analyse multivariée a démontré que parmi les facteurs de sévérité de la SA, l'atteinte respiratoire était associée au SM comme un facteur de risque. Ceci pourrait être dû à la sédentarité importante qui peut être causée par cette atteinte et par conséquent une prévalence élevée du SM. Par contre l'âge jeune de début de la SA était impliqué dans notre étude comme un facteur protecteur, cela est probablement dû à la prédominance des sujets jeunes dans notre population. Aucune étude n'a rapporté ces associations

L'étude de la relation entre la présence du SM et l'uricémie dans notre série a montré dans l'analyse univariée que les patients ayant un taux élevé d'acide urique sanguin ont développé plus de syndrome métabolique et ce de façon significative. L'analyse multivariée a montré que l'hyperuricémie était un facteur de risque de survenue du SM dans notre population atteinte de SA. Ainsi Madeshwaran et al ont également trouvé une association significative entre SM et le taux élevé d'acide urique [125], mais son rôle dans la pathogénie de ce syndrome reste à élucider.

Sur le plan thérapeutique, Mengat et al [123] n'ont retrouvé aucune association entre SM et la prise d'AINS ou de corticoïdes, notre étude confirme ce résultat.

Parmi les traitements de fond utilisés dans notre série, seule la prise de salazopyrine était associée en analyse univariée de façon significative à la présence du SM, ce résultat n'a pas été retrouvé en analyse multivariée. Pour les autres DMARDS et les biothérapies, il n'y avait pas d'association significative avec le SM. Aucune étude n'a rapporté ces associations.

CONCLUSION

Notre étude suggère que la prévalence du syndrome métabolique au cours de la spondyloarthrite axiale est élevée et varie selon la définition utilisée. La présence d'une atteinte respiratoire et l'hyperuricémie semblent être des facteurs prédictifs de développement de ce syndrome, alors que l'activité professionnelle et l'âge jeune de début de la maladie semblent être des facteurs protecteurs contre sa survenue.

Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur le dépistage des troubles métaboliques chez les patients avec une spondyloarthrite axiale, les rhumatologues doivent être conscients de la prévalence élevée du SM au cours de la SA et vigilants vis-à-vis de la détection des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels, afin qu'ils puissent offrir une prise en charge adéquate et complète de leurs patients atteints de SA.

D'autres études à grande échelle seront nécessaires pour vérifier ces résultats.

RESUMES

RESUME

Introduction :

Le syndrome métabolique (SM) est un véritable problème de santé publique responsable d'une mortalité cardiovasculaire.

L'objectif de cette étude consistait à déterminer la prévalence du syndrome métabolique au cours de la spondyloarthrite axiale (SA), les facteurs associés à sa présence et d'évaluer l'influence des thérapeutiques antirhumatismales sur sa survenue.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique menée dans le service de rhumatologie au CHU Hassan II de Fès.

Ils ont été inclus les patients avec SA remplissant les critères de New York modifiés ou les critères ASAS. Le SM était recherché en utilisant 3 définitions (NCEP/ATP III 2005, IDF 2005 et AACE 2003). La saisie des données et leur traitement ont été faits à l'aide du logiciel SPSS v20. Une analyse univariée ainsi qu'une régression logistique ont été utilisées pour identifier les facteurs associés au syndrome métabolique.

Résultats :

La prévalence du syndrome métabolique au cours de la spondyloarthrite axiale varie en fonction de la définition utilisée : 25.2% selon la définition NCEP/ATPIII 2005, 18.4% selon AACE 2003 et 17.5% selon IDF 2005.

La présence du SM était associée à un âge avancé ($p=0.03$), au sexe féminin ($p=0.03$), à la résidence en milieu rural ($p < 0.001$), à la présence d'une atteinte respiratoire ($p=0.04$), à un taux élevé de l'uricémie ($p=0.009$), et à la prise de salazopyrine ($p=0.02$). Par contre le SM était moins fréquent chez les patients ayant un âge jeune de début de la maladie ($p=0.01$), et les patients en activité professionnelle ($p=0.02$).

L'analyse multivariée par méthode de régression logistique avait retenu deux facteurs prédictifs de survenue du syndrome métabolique au cours de la spondyloarthrite axiale qui sont l'atteinte respiratoire (OR=6.25; IC95%=[1.40-27.77]; $p=0,01$) et l'uricémie élevée (OR=1.07; IC95%=[1.02-1.11]; $p=0,03$), et deux facteurs protecteurs qui sont l'activité professionnelle (OR=0.14; IC95%=[0.03-0.54]; $p=0,004$) et l'âge jeune de début de la maladie (OR=0.17 ; IC95%=[0.04-0.64]; $p=0,009$).

Conclusion :

Notre étude suggère que le syndrome métabolique est fréquent chez nos patients atteints de spondyloarthrite axiale. L'hyperuricémie et l'atteinte respiratoire étaient associées de façon significative à un risque accru du SM, alors que l'activité professionnelle et l'âge jeune de début étaient retenus comme facteurs protecteurs.

ABSTRACT

Introduction:

The metabolic syndrome (MS) is a serious public health problem responsible for cardiovascular mortality.

The objective of this study was to determine the prevalence of metabolic syndrome in the axial spondyloarthritis (AS), the factors associated with its presence, and to evaluate the influence of antirheumatic therapy on its occurrence.

Materials and methods:

This is a descriptive and analytical cross-sectional study conducted in the rheumatology department of the university hospital Hassan II of Fez.

This study included patients with AS fulfilling the modified New York criteria or ASAS. The MS was searched using 3 definitions (NCEP / ATP III 2005, IDF 2005 AACE 2003). Data entry and processing were made using SPSS v20 software. A univariate analysis and a logistic regression were used to identify factors associated with metabolic syndrome.

Results:

The prevalence of metabolic syndrome in the axial spondyloarthritis varies depending on the definition used: 25.2% according to the definition NCEP/ATPIII 2005, 18.4% according to AACE 2003 and 17.5% according to IDF 2005.

The presence of MS was associated with older age ($p = 0.03$), with female gender ($p = 0.03$), with the rural residence ($p < 0.001$), with the presence of respiratory disease ($p = 0.04$), with a higher rate of serum uric acid ($p = 0.009$) and with taking sulfasalazine ($p = 0.02$). By contrast the MS was less common in patients with young age of onset of the disease ($p = 0.01$), and patients in professional activity ($p = 0.02$).

Multivariate analysis by logistic regression method was identified two predictors of occurrence of metabolic syndrome in the axial spondyloarthritis which are respiratory involvement (OR = 6.25, 95% CI = [1.40–27.77]; $p = 0.01$) and high uric acid levels (OR = 1.07, 95% CI=[1.02–1.11], $p = 0.03$), and two protective factors which are professional activity (OR = 0.14, 95% CI = [0.03–0.54]; $p = 0.004$), and the young age of onset of the disease (OR = 0.17, 95% CI = [0.04–0.64], $p = 0.009$).

Conclusion:

Our study suggests that the metabolic syndrome is common among our patients with axial spondyloarthritis, hyperuricemia and respiratory illness were significantly associated with an increased risk of MS, while the professional activity and the young age of onset of the disease were identified as protective factors.

ص خلم

مقدمة:

تعتبر متلازمة الإستقلاب مشكلة خطيرة من مشاكل الصحة العامة لكونها مسؤولة عن وفيات بأمراض القلب و الأوعية الدموية.

تهدف هذه الدراسة الكشف عن معدل انتشار متلازمة الإستقلاب في إلتهاب الفقار المحوري، تحديد العوامل المرتبطة مع وجودها و تقييم تأثير العلاج المضاد للروماتيزم على حدوثها.

المواد و الأساليب:

و تتمثل هذه الدراسة في بحث من الطراز الأفقي ذو غاية وصفية و تحليلية، أنجز في مصلحة طب المفاصل بالمركز الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس.

شملت هذه الدراسة مرضى إلتهاب الفقار المحوري مع تحقيق معايير نيويورك المعدلة و معايير ASAS. تم البحث عن متلازمة الإستقلاب باستخدام ثلاثة تعاريف (III TPA/ NCEP 2005 ، IDF 2005 ، ACE 2003) ، و قد تم إدخال البيانات و معالجتها باستخدام برنامج SPSS V20 ، مع استخدام التحليل أحادي المتغير و الإنحدار اللوجستيكي لتحديد العوامل المرتبطة بمتلازمة الإستقلاب.

النتائج:

اختلف معدل انتشار متلازمة الاستقلاب في إلتهاب الفقار المحوري باختلاف التعريف المستعمل ، و قد بلغ: 25.2% وفقا لتعريف III TPA/ NCEP 2005 ، 18.4% وفقا لتعريف ACE 2003 و 17.5% وفقا لتعريف FDI 2005 .

و قد ارتبط وجوده ا مع كبر السن ($p=0.03$) ، مع الجنس الأنثوي ($p=0.03$) ، مع الإقامة القروية ($p<0.001$) ، مع وجود إصابة في الجهاز التنفسي ($p=0.04$) ، مع ارتفاع معدل حمض اليوريك في الدم ($p=0.009$) ، ومع استخدام salazopyrine ($p=0.02$) ، غير أن معدل الإصابة بهذه المتلازمة كان منخفضا عند المرضى الذين أصيبوا بالمرض في سن مبكرة ($p=0.01$) ، و الذين يمارسون نشاطا مهنيا ($p=0.02$).

و قد كشف التحليل متعدد المتغيرات باستخدام طريقة الإنحدار اللوجيستكي عن إثنتين من العوامل التي تنبؤ بالإصابة بمتلازمة الإستقلاب في إلتهاب الفقار المحوري ، و هما إصابة الجهاز التنفسي
(OR=1.07; ارتفاع معدل حمض اليوريك في الدم ، و ارتفاع معدل حمض اليوريك في الدم (OR=6.25; IC95%= [1.40-27.77]; p=0,01)
(OR=0,03) و عاملين وقائيين يحميان من هاته الإصابة و هما النشاط المهني IC95%= [1.02-1.11]; p=0,03)
(OR=0.17 ; و الإصابة بالمرض في سن مبكرة (OR=0.14; IC95%= [0.03-0.54]; p=0,004)
.IC95%= [0.04-0.64]; p=0,009)

الخلاصة:

تشير دراستنا إلى أن متلازمة الإستقلاب شائعة لدى مرضانا المصابين بإلتهاب الفقار المحوري ، و إلى أن ارتفاع معدل حمض اليوريك في الدم بالإضافة إلى إصابة الجهاز التنفسي ارتبطت بشكل كبير مع زيادة خطر الإصابة بهاته المتلازمة، في حين أن النشاط المهني و الإصابة بالمرض في سن مبكرة اعتبرت من العوامل الوقائية.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

Prévalence du syndrome métabolique au cours de la spondyloarthrite axiale Fiche d'exploitation

Numéro du dossier : _____ **DE :** _____ **DS :** _____
Données générales du patient : Téléphone : _____
 - Identité : - IP : _____ - Nom et prénom : _____ - Age : _____
 - Sexe : Homme Femme
 - Niveau éducationnel : analphabète, primaire, secondaire, études supérieures.
 - Profession : _____ - Ethnie : _____
 - ATCD :
 - HTA : _____ - Diabète : _____
 - Cardiopathie : _____ - Dyslipidémie : _____
 - Tabac : _____ - Alcool : _____
 - Autres tares associées : _____

Caractéristiques du RIC (SPA) du patient:

* durée d'évolution: ≤ 1an > 1an Nombre d'année : _____
 * critères diagnostiques : New york modifié : _____ , ASAS : _____
 * Manifestations axiales : DMS : _____ DMA : _____ DTA : _____
 AT : _____ , IS : _____ DDS : _____
 * Manifestations périphériques : IA : _____ IS : _____
 * manifestation enthésiques : _____
 * activité : BASDAI : _____ ASDAS : _____
 * retentissement fonctionnel : BASFI : _____
 * Facteurs de sévérité : Coxite _____ Uvéite _____ Atteinte respiratoire : _____
 Résistance aux AINS : _____
 Age jeune de début : _____
 Syndrome inflammatoire important : VS _____ CRP : _____
 * DMARDS synthétiques reçus : _____

	Dose	Date de début	Date d'interruption	Motif d'arrêt (inefficacité, intolérance digestive, mauvaise observance du patient, cytolyse hépatique, rupture de stock, autres ;...)
MTX				
Salazopyrin				
Léflunomide				
Nivaquine				

* agents biologiques :

	Date de 1 ^{ère} perfusion	Dose	Arrêt	Cause
Infliximab (Rémicade)				
Etanercept (Enbrel)				
Adalimumab (Humira)				
Autres				

* corticothérapie orale : Molécule : _____ , dose moyenne : _____
 Date de début : _____ , arrêt : _____
 Durée : _____
 * Autres : AINS : molécule : _____ , dose : _____
 Date de début : _____ date d'arrêt : _____ durée : _____

Syndrome métabolique (SM) au cours de la SA:

- Paramètres étudiés:
 * TA: _____ sans ou sous traitement
 * Tour de taille : _____
 * Glycémie : _____
 * Cholestérol total / HDLc / LDLc : _____
 * TG : _____ * Acide urique : _____

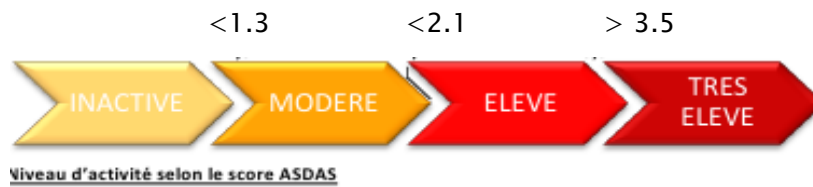
Annexe 2

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

Calcul:

ASDAS (CRP) = 0.1216 (BASDAI 2 (cm)) + 0.1106 (EVA activité (cm)) + 0.0736 (BASDAI 3 (cm)) + 0.0586 (BASDAI 6 (cm)) + 0.5796 Ln(CRP(mg/L)+1).

ASDAS (ESR) = 0.0796 (BASDAI 2 (cm)) + 0.1136 (EVA activité (cm)) + 0.0866 (BASDAI 3 (cm)) + 0.0696 (BASDAI 6 (cm)) + 0.293.



Annexe 3

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

En vous référant à la dernière semaine, cochez la case la plus représentative de votre réponse

BASDAI (Bath Ankylosing Score Disease Activity Index)

- 1- Où situez-vous votre degré global de fatigue ?
- 2- Où situez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches, dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?
- 3- Où situez-vous votre degré global de douleur/gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches ?
- 4- Où situez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou à la pression ?
- 5- Où situez-vous votre degré global de raideur matinale à votre réveil ?
- 6- Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ?

ABSENT

EXTREME

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Calcul :

- . Moyenne des réponses 5 et 6 = ____
- . Moyenne des cinq valeurs = ____ (valeurs 1 à 4 et moyenne 5+6)

Interprétation :

- . Spondylarthrite active si BASDAI \geq 4/10
- . Réponse positive au traitement si amélioration de 50% ou de 2 points par rapport au BASDAI initial

Annexe 4

BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functionnal Index)

En vous référant à la dernière semaine, cochez la case la plus représentative de votre réponse

BASFI (Bath Ankylosing Score Functional Index)

- 1- Pouvez-vous mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou de tout autre moyen extérieur ?
- 2- Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un moyen extérieur ?
- 3- Pouvez-vous atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur ?
- 4- Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accoudoirs sans utiliser vos mains ou toute autre aide ?
- 5- Pouvez-vous vous relever de la position « couché sur le dos » sans aide ?
- 6- Pouvez-vous rester debout sans soutien pendant dix minutes sans ressentir de gêne ?
- 7- Pouvez-vous monter 12 à 15 marches, en ne posant qu'un pied sur chaque marche, sans vous tenir à la rampe ou utiliser tout autre soutien ?
- 8- Pouvez-vous regarder par-dessus votre épaule sans vous retourner ?
- 9- Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique (ex : mouvements de kinésithérapie, jardinage ou sports) ?
- 10- Pouvez-vous avoir des activités toute la journée, que ce soit au domicile ou au travail ?

SANS AUCUNE DIFFICULTE

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

IMPOSSIBLE

CALCUL :

Moyenne des dix valeurs = ____

BIBLIOGRAPHIE

- 1- www.rhumato.info : Pr Abdellah El Maghraoui -La spondylarthrite ankylosante: centre de rhumatologie et rééducation fonctionnelle, hopital militaire d'instruction Mohammed V Rabat.
- 2- Braun J, sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet, 2007 ; 369 : 1379-1390.
- 3- Professeurs Jean Roudier et Alain Schiano, Docteurs Sandrine Guis et Patrice Alcaraz - Maladies et Grands Syndromes- Spondylarthrite ankylosante : rééducation fonctionnelle (282) Juin 2006.
- 4- Société marocaine de rhumatologie : recommandations des bonnes pratiques médicales, ALD N°27 : Spondylarthrites graves, septembre 2010.
- 5- Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HLA 27. Lancet. 1973;1:904-7.
- 6- Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. N Engl J Med. 1973; 288:704-6.
- 7- Brandt J, Bollow M, Häberle J, Rudwaleit M, Eggens U, Distler A, Sieper J, Braun J. Studying patients with inflammatory back pain and arthritis of the lower limbs clinically and by magnetic resonance imaging: many, but not all patients with sacroiliitis have spondyloarthropathy. Rheumatology (Oxford). 1999;38:831-6.
- 8- Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2003;23:61-6.

- 9- Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54:569–78.
- 10- Brandt HC, Spiller I, Song IH, Vahldiek JL, Rudwaleit M, Sieper J. Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1479–84.
- 11- Khan MA. Update: the twenty subtypes of HLA-B27. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:235–8.
- 12- Colbert RA, DeLay ML, Klenk EI, Layh-Schmitt G. From HLA-B27 to spondyloarthritis: a journey through the ER. *Immunol Rev.* 2010;233:181–202.
- 13- Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum.* 1984;27:241–9.
- 14- Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, Sieper J. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60:717–27.
- 15- Pathologie de l'appareil locomoteur – rhumatologie DCEM3-SPA- Internat n° 297 – 2011.

- 16- Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dijkmans B, Dougados M, Khan MA, Leirisalo-Repo M, van der Linden S, Maksymowych WP, Mielants H, Olivieri I, Rudwaleit M. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:784–8.
- 17- Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot JM, Duché A, Dernis-Labous E, Le Blévec G, Saraux A, Perdriger A, Guis S, Claudepierre P, Sibilia J, Amor B, Dougados M, Breban M. The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families. *Groupe Français d'Etude Génétique des Spondylarthropathies. Arthritis Rheum.* 2000;43:1356–65.
- 18- Underwood MR, Dawes P. Inflammatory back pain in primary care. *Br J Rheumatol.* 1995;34:1074–7.
- 19- Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:535–43.
- 20- DOUGADOS M., *La spondylarthrite ankylosante en 100 questions*, édition 2005.
- 21- Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies : a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*, 2008 ; 67 : 955–959.
- 22- Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006; 20: 451–471.

- 23- A. El maghraoui, extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis : prevalence, characteristics and therapeutic implications, *European Journal of Internal Medicine*, vol 22, no 6, pp. 554–560, 2011.
- 24- El Maghraoui A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*, 2004 ; 71 : 291–295.
- 25- Ghozlan I, Ghazi M, Nouijai A et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone*, 2009 ; 44 : 772–776.
- 26- El Maghraoui A, Chaouir S, Abid A et al. Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing. *Clin Rheumatol*, 2004 ; 23 : 123–128.
- 27- El Maghraoui A. Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*, 2005 ; 72 : 496–502.
- 28- Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, Deicher H. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol*. 1988;15:1109–14.
- 29- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1218–27.
- 30- Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005;52:1000–8.

- 31- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Rousou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777–83.
- 32- Cohen JD, Cunin P, Farrenq V, Oniankitan O, Carton L, Chevalier X, Claudepierre P. Estimation of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index cutoff for perceived symptom relief in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 2006;33:79–81.
- 33- Société marocaine de rhumatologie : ALD N°27 : Spondylarthrites graves, 2 ème partie : recommandations thérapeutiques et suivi, septembre 2010, item 3 item 4.
- 34- Société marocaine de rhumatologie : ALD N°27 : Spondylarthrites graves, 2 ème partie : recommandations thérapeutiques et suivi, septembre 2010, item 2.
- 35- Claudepierre Pascal, Spondylarthrite ankylosante, Traité de thérapeutique rhumatologique, sous la direction de BARDIN T. et ORCEL P., édition Médecine-Sciences Flammarion, 2ème édition, 2007, 512–522.
- 36- Maugars Y, Mathis C, Berthelot J.M, Charlier C, Prost A, Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies : a double-blind study, *British Journal of Rheumatology*, 1996, n° 35, 767–770.

- 37- Maksymowych W.P, Breban M, Braun J, Ankylosing spondylitis and current disease-controlling agents : do they work ?, Best Practice and Research Clinical Rheumatology, 2002, vol. 16, n° 4, 619–630.
- 38- Lavie F., Pavy S, Dernis E, Goupille P., Cantagrel A, Tebib J, Claudepierre P, Flipo R.M, Le Loet X, Maillefert J.F, Mariette X, Saraux A, Schaeffer T, Wendling D, Comed, Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis : Development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion, Joint Bone Spine, 2007, n° 74, 346–352.
- 39- Breban M., La spondylarthrite, éditions John Libbey eurotext, 2004, 223 p.
- 40- Beaudreuil J., CLERC-WEYL D., GALLOU J.J., Rééducation de la spondylarthrite ankylosante, L'actualité rhumatologique, 2005, 371–384.
- 41- Wang C.Y., CHIANG P.Y., LEE H.S., WEI J.C.C., The effectiveness of exercise therapy for ankylosing spondylitis : a review, Int. J. of Rheum. Dis., 2009, n° 12, 207–210.
- 42- Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis—cardiac manifestations. Clin Exp Rheumatol 2002;20 (Suppl 28):S11–5.
- 43- Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1993;52:174–6.
- 44- Radford EP, Doll R, Smith PG. Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X-ray therapy. N Engl J Med 1977;111:572–6.
- 45- Kaprove RE, Little AH, Graham DC, Rosen PS. Ankylosing spondylitis: survival in men with and without radiotherapy. Arthritis Rheum 1980; 23:57–61.
- 46- Heeneman S, Daemen MJ. Cardiovascular risks in spondyloarthritides. Curr Opin Rheumatol 2007; 19:358–62.

- 47- Prati C, Claudepierre P, Pham T, et al. Mortality in spondylarthritis. *Joint Bone Spine* 2011 ;78 :466–70.
- 48- Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA, Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondylarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013[Epub ahead of rint]
- 49- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007 ;370 :1829–39.
- 50- Symmons DP, Goodson NJ, Cook MN, Watson DJ. Men with ankylosing spondylitis have an increased risk of myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2004; 50:S477.
- 51- Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2167–72.
- 52- Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007.26:710–4.
- 53- Peters MJ, Van der horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular Risk Profile of Patients with Spondylarthropathies, particularly Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34:585–92.

- 54- Charalampos Papagoras, Theodora E. Markatseli, Ioanna Saougou, Yannis Alamanos, Anastasia K. Zikou, Paraskevi V. Voulgari, Dimitrios N. Kiortsis, Alexandros A. Drosos. Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2013;03:019 .
- 55- Mathieu S, Gossec L, Dougados M, et al. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis : a systematic review and méta analysis. *Arthritis Care RES (hoboken)* 2011;63:557-63
- 56- Van Halm VP, van Denderen JC, Peters MJ et al. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1473-7.
- 57- Berglund S, Södergren A, Wållberg Jonsson S, Rantapää Dahlqvist S. Atherothrombotic events in rheumatoid arthritis are predicted by homocysteine – a six-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:822-5.
- 58- Von Feldt JM, Scalzi LV, Cucchiara AJ, et al. Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2220-7.
- 59- Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Mediavilla JD, et al. Correlation of asymptomatic hyperuricaemia and serum uric acid levels with arterial stiffness in women with systemic lupus erythematosus without clinically evident atherosclerotic cardiovascular disease. *Lupus*. 2010;19: 591-8.
- 60- Bafllkan BM, Sivas F, Aktekin LA, Do€an YP, Ozoran K, Bodur H. Serum homocysteine level in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2009;29:1435-9.

- 61- Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109 : 2–10.
- 62- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1387–97.
- 63- Jung-Yoon C, Myoung-Yong L, Insoo R, Moo-Yong R, Sung-Hoon P, Seong-Kyu K. No differences of carotid intima-media thickness between young patients with ankylosing spondylitis and healthy controls. *Joint Bone Spine* 2008, 75 548–53.
- 64- Maradit-Kremers H, Crowson CS, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 402–11.
- 65- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:76–80.
- 66- Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;108:2957–63.
- 67- Poddubny? DA, Rebrov AP. Endothelial dysfunction in patients with Bechterew's disease. *Klin Med*. 2007;85: 66–9.
- 68- Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta analysis. *Lancet* 2004;364:2021–9.
- 69- Deray G. Renal and cardiovascular effects of non-steroidal anti inflammatory and selective cox 2 inhibitors. *Presse Med* 2004;33:483–9.

- 70- White WB, West CR, Borer JS, et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2007;99:91-8.
- 71- Rho YH, Oeser A, Chung CP, Milne GL, Stein CM. Drugs Used in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Relationship between Current Use and Cardiovascular Risk Factors. *Arch Drug Inf* 2009;2 : 34-40.
- 72- Van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006;8: 151.
- 73- Lazzerini PE. Hyperhomocysteinemia: a cardiovascular risk factor in autoimmune diseases ? *Lupus*. 2007;16: 852-62.
- 74- Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:143-50.
- 75- Saiki O, Takao R, Naruse Y, Kuhara M, Imai S, Uda H. Infliximab but not methotrexate induces extra-high levels of VLDL-triglyceride in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1997-2004.
- 76- Rozman B, Praprotnik S, Logar D, et al. Leflunomide and hypertension. *Ann Rheum Dis* 2002;61:567-9.
- 77- Coblyn JS, Shadick N, Helfgott S. Leflunomide-associated weight loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1048-51.
- 78- Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:765-6

- 79- Pham T, Fautrel B, Dernis E, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNF alpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine*. 2007 74638–46.
- 80- Mathieu S, Joly H, Baron G, et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology* 2008; 47:1203–7.
- 81- Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, et al. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheumatol* 2006; 33: 2440–6.
- 82- Villa-Forte A. Anticytokine therapy in non-rheumatoid arthritis indications in 2009. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:251–5.
- 83- ANAES Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global. 2004.
- 84- D'agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham heart study. *Circulation* 2008;117:743–53.
- 85- Agence française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. 2005.
- 86- Recommandations AFSSAPS pour la prise en charge des patients présentant des risques cardiovasculaires.
<http://afssaps.sante.fr:htm/10/filcoprs/050304.ht>

- 87- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–31.
- 88- Allard M., Moé G. Le syndrome métabolique : un problème croissant *Cardiologie conférences scientifiques vol XI;10 ; 2006.*
- 89- Reaven GM, Banting lecture 1988. rôle of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37 : 1595–1607.
- 90- Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern med* 1989; 149 :1514–1520.
- 91- World Health Organisation. Definition, Diagnosis and Classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1999.
- 92- EGIR : The European Group for the Study of Insulin Resistance. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002 ; 28 : 364–76.
- 93- NCEP : Third Report of The National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*. . 2002;106:3143–3421.

- 94- Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* . 2003;9:237–52.
- 95- Backgrounder 1 : the IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online], 2005. available from : (www.idf.org/webdata/IDF_metasyndrome_definition.pdf).
- 96- D. Lameira, S. Lejeune, J.J. Mourad Le syndrome métabolique : son épidémiologie et ses risques *Annales de dermatologie* 135, supplément 4 ; 2008 : S249–S253.
- 97- World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health.
Onlinepublication:<http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>. Accessed January 7, 2007.
- 98- Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960–1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(1):39–47.
- 99- Katzmarzyk PT. The Canadian Obesity Epidemic, 1985–1998. *CMAJ* 2002;166: 1039–1040.
- 100- Tjepkema M. Measured Obesity. Adult obesity in Canada: Measured height and weight. Nutrition: Findings from the Canadian Community Health Survey. Component of Statistics Canada Catalogue no. 82–620–MWE2005001. Online www.statcan.ca/english/research/82_620-MIE/2005001/pdf/aobesity.pdf.

- 101- Shields M. Overweight Canadian children and adolescents. Nutrition: Findings from the Canadian Community Health Survey Issue no 1. Component of Statistic Canada Catalogue no. 82-620-MWE2005001. Online: www.statcan.ca/english/research/82-620-MIE/2005001/pdf/aobesity.pdf.
- 102- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
- 103- Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996;45:633-638.
- 104- Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:278-301.
- 105- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347-55.
- 106- Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:29-33.
- 107- Sutherland J, McKinnley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metabolic Syndr Rel Disord* 2004;27:2057-66.
- 108- Iribarren C, Go A, Husson G, et al. Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(9):1799-1807.
- 109- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;228:2709-2716.

- 110- Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245–1250.
- 111- Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109: 42–46.
- 112- Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med* 2006;38: 64–80.
- 113- Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome versus Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2644–2650.
- 114- Stern MP, Williams K, Gonzalez–Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004;27:2676–2681.
- 115- McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11 year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005;28:385–390.
- 116- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735–2752.
- 117- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation Technical Report Series 894, Geneva, Switzerland; 2000.

- 118- Franklin BA, Kahn JK, Gordon NF, Bonow RO. A cardioprotective “polypill”? Independent and additive benefits of life style modification. *Am J Cardiol* 2004; 94:162–166.
- 119- J.A. Papadakis , E.K. Spanakis, G.E. Vrentzos, G. Katsikas, P.I. Sidiropoulos, E.S. Ganotakis, D.T. Boumpas, PREVALANCE OF METABOLIC SYNDROME IN A MEDITERRANEAN COHORT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS PATIENTS, XIV international Symposium on Atherosclerosis, Rome, Italy, 2006 we-p 13;350.
- 120- Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007.26:710–4.
- 121- Papadakis JA, Sidiropoulos PI.,Karvounaris SA. et al.High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNF alpha treatment: correlation with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:292–8.
- 122- Mok CC., Ko GT.,Ho LY. Et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patientswith chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res* 2011;63:195–202.
- 123- M Mengat, S Rostom, N Mawani, J Hakkou, R Bahiri, N Hajjaj-Hassouni. Prévalence du syndrome métabolique chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante congrès français d rhumatologie, dec 2011, ma 134,

- 124- Ibrahim Batmaz, Mehmet Karakoc, Mustafa Akif Sariyildiz, Selma Yazici, Mehmet Tahtasiz, Zuhail Atilgan, Remzi Cevik, Kemal Nas Metabolic Syndrome in Patients With Ankylosing Spondylitis Volume1, Number 5, December 2011, pages 215–219.
- 125- Madeshwaran M, Sriram S, Tamilselvam T.N, Therese Mary Db, Rajeswari. Metabolic syndrome in primary ankylosing spondylitis. indian journal of rheumatology 9 (2014) S7 eS67.