

Année: 2020

Thèse N°: 262

# LES UVÉITES ASSOCIÉES AUX SPONDYLOARTHrites

## THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2020*

**PAR :**

**Madame Yassmine BENSAOUD**

*Née le 08 Mars 1995 à Kénitra*

*Médecin Interne du CHU Ibn Sina- Rabat*

Pour l'Obtention du Diplôme de

## Docteur en Médecine

**Mots Clés** : Uvéite - Spondyloarthrites - Traitement

**Membres du Jury** :

**Monsieur Abdellah AMAZOUZI**

Professeur d'Ophtalmologie

**Monsieur Lahsen ACHEMLAL**

Professeur de Rhumatologie

**Madame Hanan RKAIN**

Professeur de Physiologie

**Madame Latifa TAHIRI**

Professeur de Rhumatologie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

|                                                                   |                            |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <i>Doyen</i>                                                      | Professeur Mohamed ADNAOUI |
| <i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i> | Professeur Brahim LEKEHAL  |
| <i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>     | Professeur Toufiq DAKKA    |
| <i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>  | Professeur Younes RAHALI   |
| <i>Secrétaire Général</i>                                         | Mr. Mohamed KARRA          |

\* Enseignants Militaires

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale  
Anesthésie - Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique,

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMFA  
Gynécologie Obstétrique

\* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

#### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

#### Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAoui Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAoui Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

#### Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

#### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAoui CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp.Ar-razi Salé  
Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

\* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

#### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

#### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDA GHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

#### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*  
Chirurgie Thoracique

\* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

#### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURLARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUÏLE Yamina  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. OUIJILAL Abdelilah  
 Pr. RAÏSS Mohamed  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

#### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

\* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KHARMAZ Mohamed  
 Pr. MOUGHIL Said  
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
 Pr. TARIB Abdelilah\*  
 Pr. TIJAMI Fouad  
 Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

#### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. ALLALI Fadoua  
 Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 Pr. BAHIRI Rachid  
 Pr. BARKAT Amina  
 Pr. BENYASS Aatif  
 Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 Pr. HAJJI Leila  
 Pr. HESSISSEN Leila  
 Pr. JIDAL Mohamed\*  
 Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 Pr. SBIHI Souad  
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Rhumatologie  
 Ophtalmologie  
 Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Biophysique  
 Cardiologie (mise en disponibilité)  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 Pr. BENCHEIKH Razika  
 Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine  
 Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 Pr. DOGHMI Nawal  
 Pr. FELLAT Ibtissam  
 Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
 Pr. JROUNDI Laila  
 Pr. KARMOUNI Tariq  
 Pr. KILI Amina  
 Pr. KISRA Hassan  
 Pr. KISRA Mounir  
 Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 Pr. MANSOURI Hamid\*  
 Pr. OUANASS Abderrazzak  
 Pr. SAFI Soumaya\*  
 Pr. SOUALHI Mouna

Rhumatologie  
 Hématologie  
 O.R.L.  
 Biophysique  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Médecine Interne  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Pneumo - Phtisiologie

\* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leïla  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. RABHI Monsef \*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TABERKANET Mustafa \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIQUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

\* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

#### Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufik\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

\* Enseignants Militaires

Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Anatomie Pathologique

### Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMD Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSCHIR Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha \*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAUDI Rachid \*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane \*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire

\* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed \*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed \*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim \*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua \*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan \*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali \*

#### AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

#### MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
 Pr. BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss \*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSI Samira \*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale \*  
 Pr. HERRAK Laila  
 Pr. JANANE Abdellah \*  
 Pr. JEAIDI Anass \*  
 Pr. KOUACH Jaouad\*  
 Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
 Pr. MAKRAM Sanaa \*  
 Pr. OULAHYANE Rachid\*  
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
 Pr. SEKKACH Youssef\*  
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie  
 Pneumologie  
 Urologie  
 Hématologie Biologique  
 Gynécologie-Obstétrique  
 Microbiologie  
 Pharmacologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 CCV  
 Médecine Interne  
 Gynécologie-Obstétrique

\* Enseignants Militaires

#### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L.  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L.  
O.R.L.

#### **JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
O.R.L.  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

#### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

\* Enseignants Militaires

## NOVEMBRE 2019

|                                  |                                             |
|----------------------------------|---------------------------------------------|
| Pr. AATIF Taoufiq *              | Néphrologie                                 |
| Pr. ACHBOUK Abdelhafid *         | Chirurgie Réparatrice et Plastique          |
| Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *   | Radiothérapie                               |
| Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah * | Gynécologie-obstétrique                     |
| Pr. BASSIR RIDA ALLAH            | Anatomie                                    |
| Pr. BOUATTAR TARIK               | Néphrologie                                 |
| Pr. BOUFETTAL MONSEF             | Anatomie                                    |
| Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *  | Chirurgie Générale                          |
| Pr. BOUZELMAT Hicham *           | Cardiologie                                 |
| Pr. BOUKHRIS Jalal *             | Traumatologie-orthopédie                    |
| Pr. CHAFRY Bouchaib *            | Traumatologie-orthopédie                    |
| Pr. CHAHDI Hafsa *               | Anatomie Pathologique                       |
| Pr. CHERIF EL ASRI Abad *        | Neurochirurgie                              |
| Pr. DAMIRI Amal *                | Anatomie Pathologique                       |
| Pr. DOGHMI Nawfal *              | Anesthésie-réanimation                      |
| Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir         | Pharmacie Galénique                         |
| Pr. EL ANNAZ Hicham *            | Virologie                                   |
| Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi * | Gynécologie-obstétrique                     |
| Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *     | Chirurgie Générale                          |
| Pr. EL KAOUI Hakim *             | Chirurgie Générale                          |
| Pr. EL WALI Abderrahman *        | Anesthésie-réanimation                      |
| Pr. EN-NAFAA Issam *             | Radiologie                                  |
| Pr. HAMAMA Jalal *               | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale   |
| Pr. HEMMAOUI Bouchaib *          | O.R.L                                       |
| Pr. HJIRA Naoufal *              | Dermatologie                                |
| Pr. JIRA Mohamed *               | Médecine Interne                            |
| Pr. JNENE Asmaa                  | Physiologie                                 |
| Pr. LARAQUI Hicham *             | Chirurgie Générale                          |
| Pr. MAHFOUD Tarik *              | Oncologie Médicale                          |
| Pr. MEZIANE Mohammed *           | Anesthésie-réanimation                      |
| Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *       | Chirurgie Cardio-vasculaire                 |
| Pr. MOUZARI Yassine *            | Ophthalmologie                              |
| Pr. NAOUI Hafida *               | Parasitologie-Mycologie                     |
| Pr. OBTEL Majdouline             | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. OURRAI Abdelhakim *          | Pédiatrie                                   |
| Pr. SAOUAB Rachida *             | Radiologie                                  |
| Pr. SBITTI Yassir *              | Oncologie Médicale                          |
| Pr. ZADDOUG Omar *               | Traumatologie Orthopédie                    |
| Pr. ZIDOUH Saad *                | Anesthésie-réanimation                      |

\* Enseignants Militaires

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

|                                 |                                        |
|---------------------------------|----------------------------------------|
| Pr. ABOUDRAR Saadia             | Physiologie                            |
| Pr. ALAMI OUHABI Naïma          | Biochimie-chimie                       |
| Pr. ALAOUI KATIM                | Pharmacologie                          |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. ANSAR M'hammed              | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BARKIYOU Malika             | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed             | Génétique Humaine                      |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz         | Applications Pharmaceutiques           |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie-chimie                       |
| Pr. DAKKA Taoufiq               | Physiologie                            |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes      | Pharmacologie                          |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine           | Biologie moléculaire/Biotechnologie    |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine        | Biologie                               |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  | Chimie Organique                       |
| Pr. REDHA Ahlam                 | Chimie                                 |
| Pr. TOUATI Driss                | Pharmacognosie                         |
| Pr. YAGOUBI Maamar              | Environnement,Eau et Hygiène           |
| Pr. ZAHIDI Ahmed                | Pharmacologie                          |

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

\* Enseignants Militaires



# *DEDICACES*

*À  
Allah*

*Tout puissant Qui m'a inspiré  
Qui m'a guidé dans le bon chemin  
Je vous dois ce que je suis devenue  
Louanges et remerciements  
Pour votre clémence et miséricorde*

*À ma chère maman*

*Mme Mziouqa Zoubida*

*Je dédie ce travail à ma raison d'être, ma raison de vivre, à qui je donnerai ma  
vie, à la personne*

*qui m'a toujours soutenue et encouragée durant ce long parcours d'études,  
pour son dévouement son abnégation,  
et les sacrifices qu'elle a consentie pour notre éducation ; notre instruction et  
notre bien-être mes sœurs et moi.*

*J'espère être à la hauteur de tes espérances  
et ne jamais te décevoir. Tu es mon guide dans la vie, ma lumière qui illumine  
mon chemin.*

*Je te rends hommage par ce modeste travail, en guise de ma reconnaissance et  
mon affection éternelles.*

*Qu'Allah Tout Puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie ma  
chère maman.*

*À mon cher papa*

*MR Bensaoud Taibi*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect,  
mon amour éternel et ma considération pour toi papa et pour les sacrifices  
que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être. Tu es mon IDOL  
dans la vie.*

*Je te remercie pour tout le soutien, l'amour et la tendresse  
que tu me portes depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction  
m'accompagne toujours.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de tes vœux  
tant formulés, le fruit de tes innombrables sacrifices,  
bien que je ne t'en acquitterai jamais assez.*

*Puisse Dieu, le Très Haut, t'accorder santé mon cher papa*

*À ma chère sœur NADA, son mari cher YOUSSEF  
et mes petits choux JIDOU et RAYOUNA*

*Les mots ne suffisent guère pour exprimer  
l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi grande et douce sœur  
Ndiwa, merci de m'avoir apporté énormément d'aide dans ce travail.*

*Merci d'être toujours à mes côtés Youssef et toi, par votre présence,  
par votre amour dévoué, vos conseils sincères et votre tendresse.*

*Je tiens à vous remercier aussi pour le soutien que vous m'avez apporté durant  
tout mon parcours.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.*

*Que DIEU vous garde et bénisse votre petite famille.*

*À ma chère sœur MANAL, son mari cher YASSIR  
et mon petit prince ZIADOU*

*Je ne pourrais d'aucune manière exprimer  
ma profonde affection et mon amour pour toi ma chère sœur Minilo. Ton aide,  
ta générosité extrêmes, ton support et tes conseils ont été  
pour moi une source de courage, de confiance et de patience.*

*Je prie dieu le tout puissant pour qu'il vous donne, Yassir et toi  
plein de bonheur dans votre vie, de réussite et de santé.*

*Je vous dédie ce modeste travail en témoignage  
de ma sincère affection...*

*À ma chère sœur SARAH, son mari cher MOHAMED  
et mon petit prince YAZOU*

*Parce qu'il est impossible de trouver les mots qui peuvent exprimer mon amour,  
et mon attachement pour toi chère BESTY SASSA.*

*Je te remercie sœurlette, pour ton soutien  
tes encouragements, tes conseils aussi bien dans ma vie personnelle que  
professionnelle.*

*je te dédie ce travail,  
pour tous les moments de joie, de folie et de taquinerie  
qu'on a partagé ensemble.*

*Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments  
de fraternité, d'amour et d'attachement.*

*Je tiens à vous remercier SIMO et toi pour le soutien, l'affection et les conseils  
que vous m'avez apportés.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite à coté de mon  
copyright YAZOO.*

*Que DIEU vous garde et bénisse votre petite famille.*

*Aux deux familles BENSAOUD et MZIOUQA*

*Je vous remercie pour votre bienveillance, votre générosité.*

*Je vous dédie ce modeste travail  
en témoignage de mon affection et ma reconnaissance.*

*À mes chers cousins MERYEM, MOHCINE, MOUNIA, SANAE et  
NORA.*

*Pour l'amour que je vous préserve, l'affection et les beaux souvenirs, délires et  
aventures qui nous ont unis, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie  
pleine de santé, de bonheur et de beaucoup d'autres folies.*

*À mes chères Nezha, Samya, Amal, Mounia, Sara, Soundouss*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments  
que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite  
une vie pleine de santé et de bonheur.*

*À la mémoire de mon oncle Hassan et mes grands-parents décédés,*

*Seul Dieu sait l'amour que je garde pour vous, Vous êtes à jamais gravés dans  
ma mémoire. Je vous dédie ce modeste travail en témoignage  
de ma sincère affection.*

*Que vos prières continuent à veiller sur moi et  
qu'Allah tout Puissant vous accorde le Paradis.*

*À ma chère Soukaina (SOUKA),*

*Tu as été une véritable sœur pour moi, une meilleure amie en or, une personne de confiance avec qui j'ai passé des moments inoubliables Tu es toujours là pour moi. Une présence chaleureuse, bienveillante, qui sait me faire du bien avec tes conseils de sœur, je ne pourrai jamais me passer de toi ma chère et je n'oublierais jamais ton encouragement et ton soutien le long de nos études. Les expressions me trahissent, et ne peuvent exprimer mon amour pour toi. Je te dédie ce travail en témoignage du soutien inconditionnel que tu présentes pour moi.*

*À ma chère Hajar,*

*Tu es l'une des personnes les plus rares par leur gentillesse. Je n'oublierai jamais ton soutien inconditionnel pour moi aux moments les plus difficiles, toutes les épreuves que nous avons vécues et qui nous ont rapprochées. Que ce travail soit l'expression de mon estime pour toi et que Dieu te protège, t'accorde santé, succès et plein de bonheur dans ta vie.*

*À mes amis Ilyas, Marwa, Aabla, Ghita, Islam, Loubna, Houda, Romaissae,  
ikram, Asmae, Yasmine, Nada, Imane, Zineb, Zineb, Kenza, Salma, Meryem,  
Amine, Yahya, Marouane.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments  
que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite  
une vie pleine de santé et de bonheur.*

*À toute la promotion Black Friday*

*À LAMIR et à tous les internes CHU Ibn Sina*

*À tous mes amis à la faculté de médecine*

*À tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de  
citer.*

*À Tous Mes enseignants tout au long de mes études.*

*À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail*



# *REMERCIEMENTS*

*À notre Maître et président de thèse,*

*Monsieur AMAZOUZI Abdellah,*

*Professeur d'ophtalmologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie  
de Rabat.*

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse et de juger  
ce travail. Qu'il me soit permis, monsieur, de vous exprimer toute ma  
reconnaissance, mon respect et mon estime.*

*Veillez croire, monsieur, à l'expression de mes sentiments les plus  
distingués.*

*À notre Maitre et rapporteur de thèse,*

*Monsieur ACHEMLAL Lahsen,*

*Professeur de rhumatologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie  
de Rabat.*

*Vous nous avez honorée en acceptant de diriger cette thèse.*

*Nous vous portons un grand estime*

*pour votre engagement, votre rigueur*

*et votre passion pour la recherche scientifique.*

*Vos conseils et vos orientations m'ont été très précieux, nous espérons être  
digne de votre confiance*

*Pour votre disponibilité, votre promptitude  
et vos qualités humaines et professionnelles,  
recevez, cher maitre, nos plus sincères remerciements  
et nos profonds respect et considération*

*À notre Maître et Membre du Jury,*

*Madame RKAIN Hanan,*

*Professeur de physiologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie  
de Rabat.*

*Je vous remercie, madame, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire  
partie de mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, madame, de vous exprimer toute ma reconnaissance,  
mon respect et mon estime.*

*Veuillez croire, madame, à l'expression de mes sentiments les plus distingués.*

*À notre Maître et Membre du Jury,*

*Madame TAHIRI Latifa,*

*Professeur de rhumatologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie  
de Rabat.*

*Je vous remercie, madame, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire  
partie de mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, madame, de vous exprimer toute ma reconnaissance,  
mon respect et mon estime.*

*Veuillez croire, madame, à l'expression de mes sentiments les plus distingués.*

*À DRHAMZA TOUFIK*

*Spécialiste en rhumatologie*

*Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour vos efforts, votre soutien, votre sérieux, votre rigueur au travail, votre sens critique et vos nobles qualités humaines.*

*Trouvez dans ce travail l'expression de nos sincères remerciements et notre profond respect.*



*LISTE DES  
ABREVIATIONS*

|                 |                                                               |
|-----------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>ACR</b>      | :American College of Rheumatology                             |
| <b>AINS</b>     | :Anti-inflammatoires non stéroïdiens                          |
| <b>AMM</b>      | :Autorisation de mise sur le marché                           |
| <b>ASAS</b>     | :Assessment of Spondyloarthritis international Society        |
| <b>ASDAS</b>    | :Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score                |
| <b>ASI</b>      | :Atteinte sacro-iliaque                                       |
| <b>ASpiMRI</b>  | :Ankylosing spondylitis spinal MRI                            |
| <b>ATCD</b>     | : Antécédants                                                 |
| <b>AxSpa</b>    | :SpA axiale                                                   |
| <b>BASDAI</b>   | :Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index           |
| <b>BASFI</b>    | :Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index                 |
| <b>BASMI</b>    | :Bath Ankylosing Spondylitis Mobility Index                   |
| <b>BBS</b>      | :Besnier-Boeck-Schaumann                                      |
| <b>BK</b>       | :Bacille de koch                                              |
| <b>CCL</b>      | : chimiokine ligand                                           |
| <b>CCR</b>      | : chimiokine recepteur                                        |
| <b>Cmv</b>      | :Cytomégalo­virus                                             |
| <b>CRP</b>      | :Proteine c Reactive                                          |
| <b>Cs DMARD</b> | :Conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug |
| <b>DAS</b>      | :Disease activity score                                       |
| <b>DKK-1</b>    | : Dickkoft1                                                   |
| <b>EBV</b>      | : Epstein-barr virus                                          |
| <b>ECA</b>      | :Enzyme de conversion de l'angiotensine                       |
| <b>ESSG</b>     | :European Spondyloarthritis Study Group                       |
| <b>EULAR</b>    | :European League Against Rheumatism                           |

|                 |                                                   |
|-----------------|---------------------------------------------------|
| <b>EVA</b>      | :Echelle Visuelle Analogique                      |
| <b>FEVG</b>     | :Fraction d'éjection du VG                        |
| <b>HAQ</b>      | :Health assessment questionnaire                  |
| <b>HAS</b>      | :Haute autorité de santé                          |
| <b>HIV</b>      | :Virus de l'immunodéficience humaine              |
| <b>HLA B 27</b> | :Antigène humain leucocytaire B 27                |
| <b>HSV</b>      | : Herpès –simplex virus                           |
| <b>IC</b>       | :Intervalle de confiance                          |
| <b>IL</b>       | :Interleukine                                     |
| <b>IUSG</b>     | : International Uveitis Study Group               |
| <b>IV</b>       | :Intra-veineuse                                   |
| <b>JAK</b>      | :Inhibiteurs des Janus kinases                    |
| <b>LMNH</b>     | :Les lymphomes malins non hodgkiniens             |
| <b>MDA</b>      | :Minimal disease activity                         |
| <b>MICI</b>     | :Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin |
| <b>mSASSS</b>   | :Modified Stokes AS Spinal Score                  |
| <b>MTP</b>      | :Métatarsophalangienne                            |
| <b>MTX</b>      | :Méthotrexate                                     |
| <b>NFS</b>      | :Numération formule sanguine                      |
| <b>OCT</b>      | :Tomographie par cohérence optique                |
| <b>OD</b>       | :Odds ratio                                       |
| <b>PASI</b>     | :Psoriasis area and severity index                |
| <b>PR</b>       | :Polyarthrite rhumatoïde                          |
| <b>RA</b>       | :Arthrite réactionnelle                           |
| <b>RASSS</b>    | :Radiographic AS Scoring System                   |

|                   |                                                                    |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>RBSMR</b>      | :Registre des Biothérapies de la Société Marocaine de Rhumatologie |
| <b>RP</b>         | :Rhumatisme psoriasique                                            |
| <b>SA</b>         | :Spondylarthrite ankylosante                                       |
| <b>SASSS</b>      | :Le Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score                       |
| <b>SC</b>         | :Sous -cutané                                                      |
| <b>SEP</b>        | : sclérose en plaque                                               |
| <b>SFR</b>        | :Société française de rhumatologie                                 |
| <b>SI</b>         | :SACRO-iliite                                                      |
| <b>SMR</b>        | :Société marocaine de rhumatologie                                 |
| <b>Spa</b>        | :Spondyloarthrites                                                 |
| <b>SPARCC</b>     | :Spondyloarthritis research consortium of Canada                   |
| <b>SPECT / Ct</b> | :Single photon emission computed tomography                        |
| <b>SSZ</b>        | : Salazopyrine                                                     |
| <b>STIR</b>       | : Short time T recovery                                            |
| <b>SUN</b>        | :Standardization of Uveitis Nomenclature                           |
| <b>TINU</b>       | : tubulointestinal nephritis and uveitis                           |
| <b>UAA</b>        | :Uvéite aigue antérieure                                           |
| <b>VS</b>         | :Vitesse de sedimentation                                          |
| <b>VZV</b>        | : Varicelle –zona virus                                            |
| <b>Wnt</b>        | :Wingless                                                          |



*LISTE DES  
ILLUSTRATIONS*

# LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Caractéristiques des spondylarthropathies.....                                                                                                                                                                                           | 4  |
| Figure 2 : Sous types de Spondylarthropathies .....                                                                                                                                                                                                 | 4  |
| Figure 3 : Rôles du HLA B27 dans l'initiation des SpA.....                                                                                                                                                                                          | 8  |
| Figure 4 : Les Stades de la spondylarthrite ankylosante. ....                                                                                                                                                                                       | 13 |
| Figure 5 : Hypothèses concernant les processus inflammatoires au niveau de l'enthèse. ....                                                                                                                                                          | 14 |
| Figure 6 : Physiopathologie du stade II (inflammation et érosion osseuse) de la spondylarthrite ankylosante.....                                                                                                                                    | 15 |
| Figure 7 : raideur du rachis avec distance doigt sol importante .....                                                                                                                                                                               | 22 |
| Figure 8 :Cyphose dorsale objectivée par distance occiput-mur importante. ....                                                                                                                                                                      | 22 |
| Figure 9 : orteil en saucisse.....                                                                                                                                                                                                                  | 23 |
| Figure 10 : Radiographie du bassin objectivant une sacro-iliite de stade 4 avec ankylose des sacro-iliaques .....                                                                                                                                   | 28 |
| Figure 11 : Radiographie des sacro-iliaques objectivant une sacro-iliite de stade 3 avec condensation des berges et érosion en timbre-poste. ....                                                                                                   | 28 |
| Figure 12 : Histoire naturelle des spondylarthrites selon Rudwaleit .....                                                                                                                                                                           | 30 |
| Figure 13 : syndesmophytes lombaires. ....                                                                                                                                                                                                          | 32 |
| Figure 14 : Syndesmophytes reliant les coins vertébraux. ....                                                                                                                                                                                       | 32 |
| Figure 15 : Fusion des articulations postérieures interapophysaires au rachis cervical (incidence de profil).....                                                                                                                                   | 32 |
| Figure 16 : radiographie du talon de profil montrant une enthésopathie calcanéenne inférieure .....                                                                                                                                                 | 33 |
| Figure 17 : Aspect TDM de sacro-iliite gauche chez une patiente avec aspect douteux à la radiographie standard (condensation et érosions de la berge iliaque).....                                                                                  | 34 |
| Figure 18 : sacro-iliite droite (hypersignal en séquences STIR).....                                                                                                                                                                                | 36 |
| Figure 19 : schéma du scoring selon le mSASSS d'un segment rachidien antéro-inférieur d'une spondylite typique avec de haut en bas : une vertèbre normale = 0, une érosion = une sclérose = un squaring = 1, un syndesmophyte = 2, un pont =3 ..... | 37 |
| Figure 20 : Coupe longitudinale de l'enthèse distale du tendon quadricipital (Calcifications)                                                                                                                                                       | 37 |

|                                                                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 21 : Coupe longitudinale d'aspect normal de l'enthèse proximale du ligament patellaire .....                                                                      | 39  |
| Figure 22 : Coupe longitudinale de l'enthèse distale : hypoéchogénicité de l'enthèse avec irrégularité de la corticale.....                                              | 39  |
| Figure 23 : Coupe longitudinale de l'enthèse du ligament calcanéen montrant une érosion osseuse (flèche) (bursite rétrocalcanéenne; .....                                | 39  |
| Figure 24 : Coupe longitudinale de l'enthèse distale du tendon quadricipital montrant des calcifications.....                                                            | 39  |
| Figure 25 : BASDAI .....                                                                                                                                                 | 51  |
| Figure 26 : ASDAS .....                                                                                                                                                  | 52  |
| Figure 27 : BASFI.....                                                                                                                                                   | 53  |
| Figure 28 : Structure des Anti-TNF .....                                                                                                                                 | 73  |
| Figure 29 : Etapes préalables recommandées avant l'instauration initiale hospitalière d'un TRT anti-TNF .....                                                            | 83  |
| Figure 30 : Check list des contre-indications et précautions d'emploi du traitement anti-TNF alpha .....                                                                 | 84  |
| Figure 31 : Algorithme du traitement de la SpA.....                                                                                                                      | 91  |
| Figure 32 : schéma général de la prise en charge thérapeutique d'une spondylarthrite selon les recommandations 2018 de la société française de rhumatologie (SFR). ..... | 92  |
| Figure 33 : Coupe transversale du globe oculaire .....                                                                                                                   | 98  |
| Figure 34 : Coupe horizontale de l'uvée .....                                                                                                                            | 100 |
| Figure 35 : Vascularisation de l'uvée.....                                                                                                                               | 101 |
| Figure 36 : A:uvéite antérieure, B:uvéite intermédiaire, C:uvéite postérieure, D:Panuvéite (4). .....                                                                    | 106 |
| Figure 37 : Iridocyclite aigue .....                                                                                                                                     | 116 |
| Figure 38 : Précipités rétro cornéens granulomateux.....                                                                                                                 | 116 |
| Figure 40 : Périphérie de la rétine inférieure : hyalite et « œufs de fourmis ».....                                                                                     | 116 |
| Figure 39 : Synéchies irido-cristalliniennes responsables de déformation pupillaire.....                                                                                 | 116 |
| Figure 41 : Chorioretinite dans le cadre de VKH, photo du fond d'œil et angiographie à la fluorescéine .....                                                             | 116 |

|                                                                                                                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 42 : Arbre de classification étiologique des uvéites. ....                                                                                                                     | 125 |
| Figure 43 : Évaluation du retentissement fonctionnel d'une uvéite.....                                                                                                                | 127 |
| Figure 44 : Démarche générale de prise en charge des uvéites.....                                                                                                                     | 128 |
| Figure 45 : Algorithme de DUET (Dublin uveitis evaluation tool) sur les patients atteints d'uvéite aiguë antérieure vu par l'ophtalmologiste et quand l'adresser au rhumatologue..... | 137 |
| Figure 46 : Algorithme thérapeutique proposé devant une uvéite rhumatismale de type B27. (234) .....                                                                                  | 143 |
| Figure 47 : Prévalence de l'uvéite antérieure aiguë, psoriasis et MICI au cours des spA du RBSMR .....                                                                                | 152 |
| Figure 48 : Répartition des patients selon la tranche d'âge (n=27).....                                                                                                               | 154 |
| Figure 49 : Répartition des patients selon le sexe (n=27) .....                                                                                                                       | 155 |
| Figure 50 : Répartition selon la couverture sociale et le RAMED (n=27).....                                                                                                           | 155 |
| Figure 51 : Répartition des patients selon le statut marital (n=27) .....                                                                                                             | 156 |
| Figure 52 : Répartition des patients selon la profession (n=27).....                                                                                                                  | 157 |
| Figure 53 : Profil HLA B27 (n=27) .....                                                                                                                                               | 158 |
| Figure 54 : Répartition des patients selon l'existence d'une histoire familiale de spA .....                                                                                          | 159 |
| Figure 55 : Répartition des uvéites selon la présence ou non de sacro-iliite radiologique ....                                                                                        | 160 |
| Figure 56 : Répartition de sacro-iliite radiologique selon la localisation chez les patients spA ayant une uvéite.....                                                                | 161 |
| Figure 57 : Répartition de sacro-iliite radiologique selon les stades de FORESTIER chez les patients spA ayant une uvéite.....                                                        | 161 |
| Figure 58 : Répartition selon la prise d'antalgique et d'AINS (n=27).....                                                                                                             | 162 |
| Figure 59 : Répartition selon l'antalgique ou l'AINS utilisé .....                                                                                                                    | 163 |
| Figure 60 : Répartition selon la durée de prise de l'antalgique.....                                                                                                                  | 163 |
| Figure 61 : Répartition selon l'utilisation de la corticothérapie (n=27).....                                                                                                         | 164 |
| Figure 62 : Répartition selon la prise de DMARD (n=27).....                                                                                                                           | 165 |
| Figure 63 : Répartition selon les classes de cs DMARD les plus utilisés.....                                                                                                          | 165 |
| Figure 64 : Répartition selon la mise sous biothérapies (n=27).....                                                                                                                   | 166 |
| Figure 65 : Répartition selon la biothérapie utilisée (n=27).....                                                                                                                     | 166 |
| Figure 66 : Répartition des patients ayant présentés une uvéite paradoxale selon le type de la                                                                                        |     |

|                                                                                                            |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| biothérapie utilisée. ....                                                                                 | 167 |
| Figure 67 : La prescription de la corticothérapie topique dans notre série et celle de Lyon 2019<br>.....  | 171 |
| Figure 68 : Comparaison de la prise de cs DMARD entre notre série, Germany 2018 et Lyon<br>2019.....       | 172 |
| Figure 69 : Comparaison de la prise de la biothérapie entre notre série , lyon 2019 et Paris 2018<br>..... | 173 |

# LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 1 : Hypothèses pouvant expliquer le rôle de l'HLA B27 dans la SpA.....                                                     | 7   |
| Tableau 2 : Incidence (/100 000) des spondylarthropathies et des sous-types.....                                                   | 18  |
| Tableau 3 : Prévalence (%) de la spondylarthropathie.....                                                                          | 19  |
| Tableau 4 : Répartition des sous-types de SpA dans les séries de la littérature.....                                               | 20  |
| Tableau 5 : Classification radiographique des sacro-iliites en 5 grades .....                                                      | 28  |
| Tableau 6 : Classification de New York .....                                                                                       | 29  |
| Tableau 7 : comparaison de deux méthodes (mSASSS et RASSS) de scoring des lésions radiologiques vertébrales.....                   | 33  |
| Tableau 8 : Critères de New York modifiés (1984) pour la spondylarthrite ankylosant .....                                          | 42  |
| Tableau 9 : Critères d'Amor 1990.....                                                                                              | 42  |
| Tableau 10 : Critère de l'European Spondylarthropathy Study Group 1991.....                                                        | 43  |
| Tableau 11 : Critères ASAS 2009 des formes axiales. ....                                                                           | 44  |
| Tableau 12 : Critères ASAS 2009 des formes périphériques dont l'âge du diagnostic est inférieur à 45 ans .....                     | 44  |
| Tableau 13 : Comparaison entre signes d'atteinte inflammatoire et dégénérative des articulations sacro-iliaques .....              | 47  |
| Tableau 14 : Bath Mobility Index (BASMI) .....                                                                                     | 54  |
| Tableau 15 : L'Ankylosing Spondylitis Quality of Life .....                                                                        | 55  |
| Tableau 16 : Scores radiographiques BASRI, SASSS et mSASSS .....                                                                   | 57  |
| Tableau 17 : Facteurs prédictifs de progression radiographique de la spondyloarthrite axiale.....                                  | 61  |
| Tableau 18 : indications des anti-TNF alpha .....                                                                                  | 72  |
| Tableau 19 : Modalités d'utilisation des principaux anti-TNF alpha.....                                                            | 75  |
| Tableau 20 : Etudes évaluant les effets des bioDMARD sur la progression radiographique de la spA axia.....                         | 76  |
| Tableau 21 : Treat to target, recommandation 2017 .....                                                                            | 96  |
| Tableau 22 : Recommandations de l'IUSG pour les critères anatomiques des uvéites .....                                             | 105 |
| Tableau 23 : Recommandation de l'IUSG pour les critères utilisés dans la description, chaque épisode étant évalué séparément ..... | 105 |

|                                                                                                                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 24 : Quantification du tyndall cellulaire en chambre antérieure selon le SUN .....                                                                                           | 113 |
| Tableau 25 : Etiologies des pseudo-uvéïtes .....                                                                                                                                     | 114 |
| Tableau 26 : Critères d'analyse des lésions du fond d'œil au cours des uvéïtes postérieures.<br>.....                                                                                | 115 |
| Tableau 27 : Signes fonctionnels et physiques des différentes uvéïtes.....                                                                                                           | 117 |
| Tableau 28 : Bilan paraclinique selon le type anatomaclinique de l'uvéïte.....                                                                                                       | 120 |
| Tableau 29 : Critères d'analyse de l'œdème maculaire en OCT.....                                                                                                                     | 122 |
| Tableau 30 : Orientation étiologique selon le type anatomo-pathologique de l'uvéïte.....                                                                                             | 123 |
| Tableau 31 : Exemples de manifestations extraophtalmiques à rechercher chez un patient<br>présentant une uvéïte .....                                                                | 124 |
| Tableau 32 : Étiologies des uvéïtes. ....                                                                                                                                            | 124 |
| Tableau 33 : Évolution de l'activité d'une uvéïte selon le SUN (Standardization of Uveitis<br>Nomenclature).....                                                                     | 129 |
| Tableau 34 : pourcentage de l'uvéïte selon les sous-types de spA .....                                                                                                               | 131 |
| Tableau 35 : Données démographiques des uvéïtes associées aux spondylarthrites, à travers les<br>principales études ou revues de la littérature. ....                                | 134 |
| Tableau 36 : Récapitulatif des caractéristiques cliniques de l'uvéïte associée aux<br>spondylarthrites. À partir des données de méta-analyse du tableau 35.....                      | 135 |
| Tableau 37 : Uvéïte à hypopion au cours d'une uvéïte psoriasique.....                                                                                                                | 135 |
| Tableau 38 : Bouchon de fibrine en cours de résolution sous traitement local intensif.....                                                                                           | 135 |
| Tableau 39 : caractéristiques démographiques et cliniques des patients SpA dans RBSMR                                                                                                | 150 |
| Tableau 40 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients SpA avec Uvéïte dans<br>RBSMR .....                                                                           | 151 |
| Tableau 41 : Facteurs favorisant la survenue de l'uvéïte antérieure aiguë : Analyse univariée<br>et et Multivariée. ....                                                             | 153 |
| Tableau 42 : comparaison du sexe prédominant et de l'âge de diagnostic des uvéïtes chez les<br>spondyloarthritiques entre notre série et les différentes séries de littérature ..... | 169 |
| Tableau 43 : comparaison de la prévalence des uvéïtes chez les spondyloarthritiques entre notre<br>série et les différentes séries de littérature .....                              | 169 |
| Tableau 44 : comparaison des facteurs favorisant la survenue des uvéïtes chez les                                                                                                    |     |

|                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| spondyloarthritiques entre notre série et les différentes séries de littérature ..... | 170 |
| Tableau 45 : comparaison des facteurs favorisant la survenue des uvéites chez les     |     |
| spondyloarthritiques entre notre série et les différentes séries de littérature ..... | 170 |



# *SOMMAIRE*

|                                               |          |
|-----------------------------------------------|----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>                     | <b>1</b> |
| I. GENERALITES .....                          | 2        |
| II. SPONDYLOARTHRITES .....                   | 3        |
| A. Concept de spondyloarthrites .....         | 3        |
| B. Etiopathogénie-physiopathologie .....      | 5        |
| 1. Les facteurs génétiques .....              | 5        |
| 1.1. L'antigène HLA B27 .....                 | 6        |
| 1.2. Interleukine 23 .....                    | 8        |
| 1.3. Gène ARTS1 (ERAP1).....                  | 9        |
| 1.4. Cluster de l'interleukine 1 .....        | 9        |
| 2. Les facteurs environnementaux.....         | 10       |
| 2.1. L'environnement bactérien.....           | 10       |
| 2.2. Le tabagisme .....                       | 12       |
| 2.3. Vitamine D et ensoleillement .....       | 12       |
| C. Epidémiologie .....                        | 17       |
| 1. Age de début.....                          | 17       |
| 2. Sex-ratio .....                            | 17       |
| 3. Incidence et prévalence .....              | 18       |
| 3.1. Incidence.....                           | 18       |
| 3.2. Prévalence.....                          | 19       |
| 4. Répartition selon les sous -types .....    | 20       |
| D. Diagnostic positif .....                   | 21       |
| 1. Diagnostic clinique.....                   | 21       |
| 1.1. Syndrome pelvi-rachidien.....            | 21       |
| 1.2. Syndrome articulaire périphérique .....  | 23       |
| 1.3. Syndrome enthésitique périphérique ..... | 24       |
| 1.4. Manifestations extra-articulaires .....  | 24       |
| 2. Diagnostic paraclinique .....              | 27       |
| 2.1. Imagerie .....                           | 27       |
| 2.1.1. Radiographie standard .....            | 27       |

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.2. La tomodensitométrie .....                                                     | 34 |
| 2.1.3. IRM .....                                                                      | 35 |
| 2.1.4. Autres techniques d'imagerie .....                                             | 37 |
| 2.2. Examens biologiques .....                                                        | 40 |
| 2.2.1. Syndrome inflammatoire : NFS, VS, CRP .....                                    | 40 |
| 2.2.2. HLA B 27 .....                                                                 | 40 |
| E. Critères de classification .....                                                   | 41 |
| F. Diagnostic différentiel .....                                                      | 45 |
| 1. Formes débutantes .....                                                            | 45 |
| 2. Devant une sacro-iliite .....                                                      | 45 |
| 3. Devant des syndesmophytes .....                                                    | 47 |
| G. Formes étiologiques .....                                                          | 48 |
| 1. Spondyloarthrite ankylosante .....                                                 | 48 |
| 2. Atteintes rhumatismales réactionnelles et syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter .... | 48 |
| 3. Atteintes survenant au cours du rhumatisme psoriasique .....                       | 49 |
| 4. Atteintes associées aux maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ... | 49 |
| 5. SAPHO (synovite, acné, pustulose, hyperostose et ostéite) .....                    | 49 |
| 6. Spondyloarthrites indifférenciées .....                                            | 50 |
| H. Evaluation de la maladie .....                                                     | 50 |
| 1. Critères d'activité clinique .....                                                 | 50 |
| 1.1. Indices d'activité .....                                                         | 50 |
| 1.1.1. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) .....              | 50 |
| 1.1.2. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) .....                    | 51 |
| 1.1.3. Autres .....                                                                   | 52 |
| 1.2. Indices métriques et de mobilité .....                                           | 54 |
| 1.3. Indices évaluant la qualité de vie .....                                         | 54 |
| 1.4. Indices évaluant la réponse au traitement .....                                  | 55 |
| 1.4.1. ASAS .....                                                                     | 55 |
| 1.4.2. BASDAI 50 .....                                                                | 56 |
| 2. Critères d'activité radiologique .....                                             | 57 |

|                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1. Radiographie standard .....                                                                                                    | 57 |
| 2.2. Scores IRM .....                                                                                                               | 58 |
| 2.3. Scores échographiques .....                                                                                                    | 59 |
| I. PRONOSTIC .....                                                                                                                  | 60 |
| J. TRAITEMENT .....                                                                                                                 | 62 |
| 1. Objectifs et principes généraux .....                                                                                            | 62 |
| 2. Moyens thérapeutiques.....                                                                                                       | 62 |
| 2.1. Prise en charge non pharmacologique .....                                                                                      | 62 |
| 2.1.1. Education thérapeutique du patient.....                                                                                      | 62 |
| 2.1.2. Traitement physique.....                                                                                                     | 63 |
| 2.1.2.1. Rééducation.....                                                                                                           | 63 |
| 2.1.2.2. Les auto-exercices .....                                                                                                   | 65 |
| 2.1.2.3. L'activité professionnelle.....                                                                                            | 65 |
| 2.1.2.4. L'activité sportive .....                                                                                                  | 65 |
| 2.1.3. Prise en charge médico-psychologique.....                                                                                    | 66 |
| 2.1.4. L'arrêt du tabac .....                                                                                                       | 66 |
| 2.2. Prise en charge pharmacologique .....                                                                                          | 66 |
| 2.2.1. Traitement symptomatique .....                                                                                               | 66 |
| 2.2.1.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens .....                                                                                  | 66 |
| 2.2.1.2. Antalgiques.....                                                                                                           | 68 |
| 2.2.1.3. Corticothérapie .....                                                                                                      | 68 |
| 2.2.2. Traitement de fond .....                                                                                                     | 68 |
| 2.2.2.1. Conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug ( DMARDcs ) (méthotrexate, sulfasalazine et léflunomide)..... | 68 |
| 2.2.2.2. Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD b) ou<br>biothérapies ou biomédicaments .....                      | 71 |
| 2.2.2.3. Biosimilaires.....                                                                                                         | 86 |
| 2.2.2.4. Les petites molécules ciblées ou Targeted synthetic DMARDts .....                                                          | 87 |
| 2.2.2.5. Autres Perspectives thérapeutiques .....                                                                                   | 89 |
| 2.2.3. Traitement adjuvant .....                                                                                                    | 89 |

|                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.3. Prise en charge chirurgicale.....                                | 89  |
| 3. Recommandations et algorithme du traitement.....                   | 90  |
| 4. Suivi dans la spondyloarthrite .....                               | 94  |
| III. UVEITES.....                                                     | 97  |
| A. Rappel anatomique.....                                             | 97  |
| 1. L'iris .....                                                       | 98  |
| 2. Le corps ciliaire .....                                            | 99  |
| 3. La choroïde.....                                                   | 100 |
| B. Classification des uvéites .....                                   | 101 |
| 1. Classification anatomique .....                                    | 101 |
| 2. Classification clinique .....                                      | 102 |
| 3. Classification étiologique .....                                   | 103 |
| 4. Classification pathologique ou sémiologique .....                  | 103 |
| 5. Classification de l'International Uveitis Study Group (IUSG) ..... | 104 |
| C. Epidémiologie .....                                                | 106 |
| 1. Age .....                                                          | 106 |
| 2. Sexe.....                                                          | 106 |
| 3. Incidence et prévalence .....                                      | 107 |
| 4. Répartition des différentes formes anatomiques des uvéites .....   | 107 |
| 5. Etiologies.....                                                    | 107 |
| 6. Influence des facteurs environnementaux et génétiques .....        | 109 |
| D. physiopathologie .....                                             | 109 |
| E. Diagnostic positif.....                                            | 110 |
| 1. Diagnostic clinique.....                                           | 110 |
| 1.1. Uvéite antérieure.....                                           | 111 |
| 1.2. Uvéite intermédiaire .....                                       | 113 |
| 1.3. Uvéite postérieure.....                                          | 114 |
| 2. Diagnostic paraclinique.....                                       | 117 |
| 2.1. Investigations ophtalmiques .....                                | 117 |
| 2.1.1. L'angiographie rétinienne .....                                | 117 |

|                                                                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.1.2. Ponction de la chambre antérieure .....                                                                            | 118 |
| 2.1.3. Vitrectomie à visée diagnostique .....                                                                             | 119 |
| 2.1.4. Biopsie chorioretinienne .....                                                                                     | 119 |
| 2.2. Les investigations extra-ophtalmologiques .....                                                                      | 119 |
| F. Complications de l'uvéite .....                                                                                        | 120 |
| G. Démarche générale de prise en charge des uvéites : .....                                                               | 122 |
| 1. Acquérir la certitude qu'il s'agit bien d'une uvéite plutôt qu'une autre pathologie<br>simulant une inflammation ..... | 122 |
| 2. Déterminer si l'uvéite est isolée ou s'inscrit dans un contexte de pathologie générale<br>.....                        | 123 |
| 3. Apprécier l'origine inflammatoire, infectieuse ou mixte de l'uvéite .....                                              | 125 |
| 4. Apprécier le retentissement de l'uvéite .....                                                                          | 126 |
| 5. Élaborer une démarche thérapeutique fondée sur une analyse du rapport<br>bénéfices/risques .....                       | 127 |
| H. Surveillance .....                                                                                                     | 129 |
| IV. Particularités des uvéites associées aux spondyloarthrites .....                                                      | 130 |
| A. Épidémiologie .....                                                                                                    | 130 |
| 1. incidence et prévalence .....                                                                                          | 130 |
| 2. Age .....                                                                                                              | 130 |
| 3. Sexe .....                                                                                                             | 130 |
| 4. Répartition selon le sous -type .....                                                                                  | 131 |
| 5. Facteurs favorisants .....                                                                                             | 131 |
| B. Particularités cliniques .....                                                                                         | 133 |
| C. Diagnostic différentiel .....                                                                                          | 136 |
| D. Evolution et pronostic .....                                                                                           | 137 |
| E. Complications .....                                                                                                    | 138 |
| F. Traitement .....                                                                                                       | 139 |
| 1. Objectifs .....                                                                                                        | 139 |
| 2. Moyens thérapeutiques .....                                                                                            | 139 |
| 2.1. Traitement de la poussée aiguë .....                                                                                 | 139 |

|                                                                    |            |
|--------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.2. Traitement et prévention de récurrence .....                  | 140        |
| 2.3. Traitement des complications .....                            | 142        |
| 3. Indications .....                                               | 143        |
| <b>PATIENTS ET METHODES .....</b>                                  | <b>145</b> |
| I. Le recueil des données .....                                    | 146        |
| II. Etude .....                                                    | 147        |
| III. Analyse statistique .....                                     | 147        |
| <b>RESULTATS .....</b>                                             | <b>149</b> |
| I. Aperçu sur la population .....                                  | 150        |
| A. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients ..... | 150        |
| B. Prévalence : .....                                              | 152        |
| C. Facteurs favorisants .....                                      | 153        |
| II. Données épidémiologiques .....                                 | 154        |
| A. Age .....                                                       | 154        |
| B. Sexe .....                                                      | 155        |
| C. Couverture sociale .....                                        | 155        |
| D. Statut marital .....                                            | 156        |
| E. Profession .....                                                | 157        |
| F. Durée de la maladie .....                                       | 157        |
| G. Statut HLA B27 .....                                            | 158        |
| H. Histoire familiale de spA .....                                 | 159        |
| I. Sacro-iliite radiologique .....                                 | 160        |
| III. Données thérapeutiques .....                                  | 162        |
| A. Traitement symptomatique .....                                  | 162        |
| 1. Antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens .....        | 162        |
| 2. Corticoïdes .....                                               | 164        |
| B. Traitement de fond .....                                        | 164        |
| 1. Immuno-modulateurs .....                                        | 164        |
| 2. Biothérapies .....                                              | 166        |

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| <b>DISCUSSION .....</b>           | <b>168</b> |
| I. Aspects épidémiologiques.....  | 169        |
| II. Aspects thérapeutiques.....   | 171        |
| A. Corticostéroïdes topiques..... | 171        |
| B. Immuno-modulateurs .....       | 172        |
| C. Biothérapie .....              | 173        |
| <b>CONCLUSION.....</b>            | <b>174</b> |
| <b>RESUMES.....</b>               | <b>176</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>         | <b>180</b> |



# *INTRODUCTION*

## I. GENERALITES

L'uvéite est une inflammation de l'uvée : iris, corps ciliaire et/ou choroïde. Cependant le terme d'uvéite est aujourd'hui synonyme d'inflammation intraoculaire et regroupe des affections d'étiologies diverses(2). Son incidence annuelle en Europe et en Amérique du nord est estimée de 17 à 24/100000 habitants(3), alors que sa prévalence serait de 115 cas pour 100000 habitants selon une étude nord-américaine récente(4).

La présentation clinique des uvéites est particulièrement hétérogène. En effet, la classification de l'International Uveitis Study Group, basée sur la localisation anatomique de l'inflammation intraoculaire distingue quatre formes cliniques d'uvéites : antérieures, intermédiaires, postérieures et panuvéites(5).

Les rhumatologues peuvent être invités à consulter des patients atteints d'uvéite afin d'identifier une maladie systémique. En effet, l'uvéite antérieure en particulier est une manifestation extra-articulaire de nombreuses formes de maladies articulaires qui incluent les spondyloarthrites, l'arthrite juvénile idiopathique et la maladie de Behçet.

Au Maroc, nombreuses sont les études qui se sont intéressées à déterminer les caractéristiques des spondyloarthrites, cependant rares sont celles qui se sont attardées à déterminer celles des uvéites associées aux spondyloarthrites, d'où l'intérêt de cette étude.

Ainsi les objectifs de notre travail consistent à évaluer :

**La prévalence, les caractéristiques démographiques et les facteurs favorisant la survenue de l'uvéite chez les malades atteints de spondyloarthrites.**

Tout cela va faire le sujet d'une étude prospective en se basant sur le Registre des Biothérapies de la Société Marocaine de Rhumatologie (RBSMR) et qui se déroule au sein de 10 départements de rhumatologie dans des centres médicaux universitaires.

## **II. SPONDYLOARTHRITES**

### **A. Concept de spondyloarthrites**

Les spondyloarthrites ou spondylarthropathies ou spondylarthrites (spA) correspondent aux rhumatismes inflammatoires chroniques qui partagent des caractéristiques sur le plan clinique, immunogénétique et radiologique. Le premier terme est préférentiellement employé depuis les recommandations de la conférence de consensus internationale de 2002. Il se substitue au terme « spondylarthropathies » pour être plus en accord avec l'appellation anglo-saxonne de « spondylarthrititis » ou « spondyloarthrititis », mettant en exergue le caractère inflammatoire de ces pathologies.

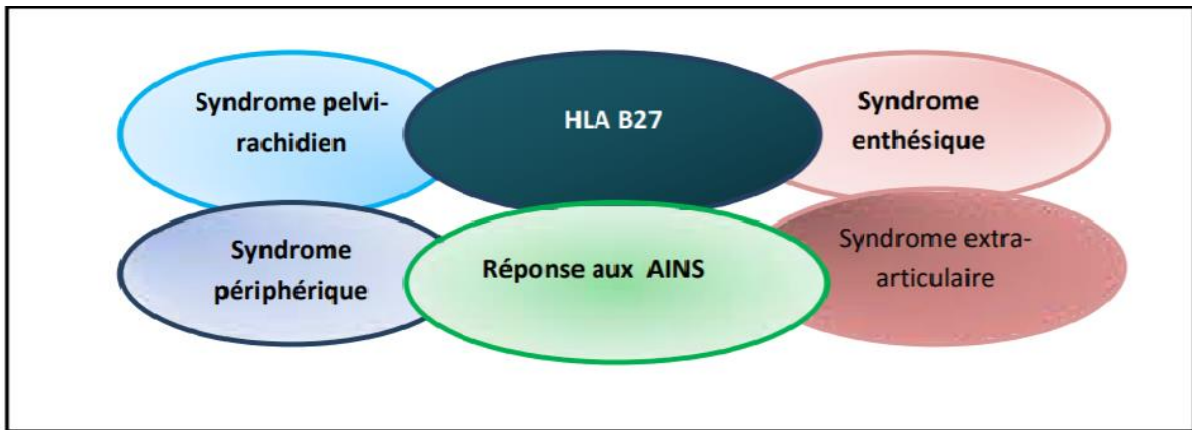
Le concept de SpA a évolué tout au long de la deuxième partie du XXème siècle.

On définit les SpA comme un ensemble de pathologies où il peut être observé :

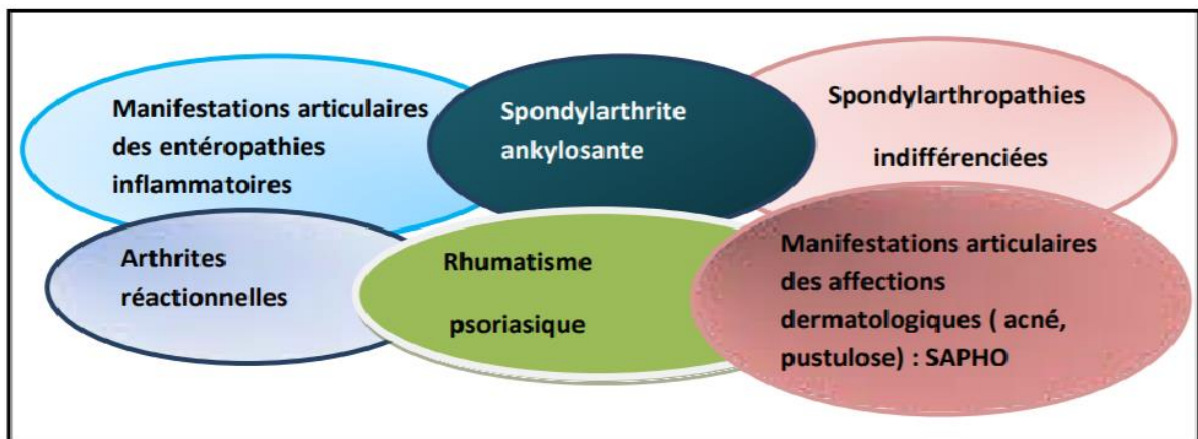
Une arthrite périphérique, un syndrome axial touchant le rachis et les articulations sacro-iliaques, une atteinte des enthèses, un syndrome extra-articulaire (uvéite, psoriasis, syndrome inflammatoire de l'intestin...), une association à l'antigène humain HLA-B27, variable selon la population étudiée et une réponse au traitement par anti-inflammatoire non stéroïdiens(6). (Figure1)

Les spondylarthropathies regroupent plusieurs entités :

La spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles (syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter : syndrome oculouréthro-synovial) : conjonctivite, infection génitale ou digestive préalable, les rhumatismes associés aux maladies inflammatoires de l'intestin : Maladie de Crohn et Rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH), le SAPHO syndrome (la Synovite, l'Acné, la Pustulose palmo-plantaire, l'Hyperostose et l'Ostéite) et les spondyloarthrites indifférenciées. (Figure 2)



**Figure 1 : Caractéristiques des spondylarthropathies (6) (7) (8)**



**Figure 2 : Sous types de Spondylarthropathies (9)**

L'agrégation de ces entités sous une même dénomination est validée par l'EULAR(6) (7) (8).

Une nouvelle terminologie a été proposée, permettant de décrire au mieux le profil clinique et radiologique d'un patient atteint de spondyloarthrite (SpA) :

Spondyloarthrites axiales (SpA axiale) radiographiques c'est-à-dire avec sacroiliite radiographique qui correspond à la spondylarthrite ankylosante (SA) et non radiographiques, sans sacroiliite radiographique,

Spondyloarthrites périphériques articulaires (SpA périphériques) érosives et non érosives et spondyloarthrites périphériques enthésitiques (SpA enthésitiques)

Afin de mieux caractériser le phénotype de l'atteinte, on peut ajouter les éventuelles manifestations extra articulaires concomitantes. Par exemple, spondyloarthrite axiale radiographique avec uvéite antérieure ou spondyloarthrites périphériques articulaires érosives avec psoriasis, etc.

## **B. Etiopathogénie-physiopathologie**

La physiopathologie des SpA n'a pas encore été à ce jour élucidée. Plusieurs facteurs favorisant l'apparition de la maladie ont été identifiés.

### **1. Les facteurs génétiques**

Les études ont montré qu'ils contribuent à la susceptibilité de la SpA à hauteur de 80 à 90 % (10). Une étude conduite en Finlande, concluait à un taux de concordance de 50 % entre jumeaux monozygotes et de 15 % entre dizygotes, une deuxième au Royaume-Uni indiquait un taux de concordance de 75 % entre jumeaux monozygotes et de 12,5 % entre dizygotes(11) (12). Ce qui montre le rôle crucial des facteurs génétiques dans la prédisposition à la maladie en comparant le taux de concordance entre les monozygotes et dizygotes. D'autres études ont estimé que le risque de survenue de la SpA serait 40 à 60 fois supérieur chez une famille dont l'un des membres est atteint de la maladie (9). En ce qui concerne les apparentés du second degré, le risque chute à 1 %, et la nette baisse observée entre premier et second degré de parenté confirme que plusieurs gènes sont impliqués dans l'apparition de la maladie (12) Plusieurs facteurs génétiques prédisposant ont été à ce jour identifiés, c'est le cas notamment de **l'antigène HLA-B27, du gène codant pour le récepteur de l'Interleukine 23 (IL23R)**, de certains polymorphismes de **gènes codant pour l'Interleukine-1** (en particulier IL-1  $\beta$ ) et du **gène ARTS1** (récepteur du facteur de nécrose tumorale sécrétant le régulateur de l'aminopeptidase) codant pour une protéine intervenant dans le clivage des récepteurs membranaires de cytokines pro inflammatoires. Néanmoins, bien d'autres facteurs restent encore à découvrir pour élucider la physiopathologie de la maladie.(13)

### **1.1. L'antigène HLA B27**

L'antigène humain leucocytaire B27 (HLA B27) est une molécule appartenant au Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I. Le CMH est une région génétique localisée sur le bras court du chromosome 6 ou 6p (11) (14) (15) (16) qui code pour des molécules intervenant dans la régulation des réponses immunitaires innées et adaptatives (17). Comme toutes les molécules HLA de classe I, il est distribué sur l'ensemble des cellules nucléées et sur les plaquettes. (15)

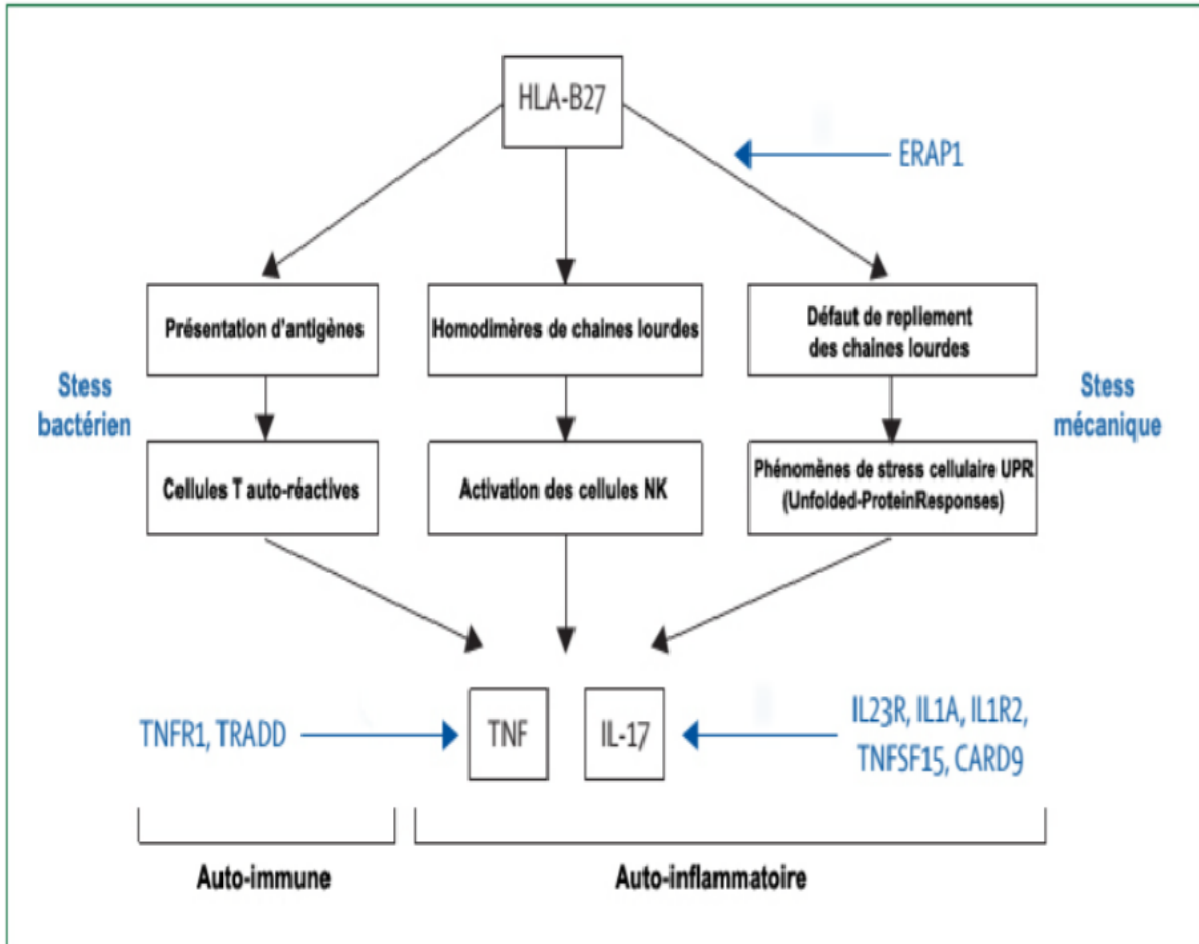
L'association entre HLA-B27 et la SpA fut énoncée pour la première fois en 1973 par Schlosstein (13), puis Brewerton (13) et confirmée à l'aide de nombreuses études familiales pratiquées jusqu'à ce jour, ainsi grâce à des modèles animaux de rats transgéniques pour B27. (13)

Plusieurs hypothèses ont été élucidées pour expliquer le rôle du HLA B27 dans les SpA (Tableau 1). (14)

Les différences géographiques et ethniques dans la répartition du HLA-B27 suggèrent un gradient décroissant Nord-Sud pour ce qui est de la prévalence et de l'incidence de la maladie. (18) (19) (Figure 3). Au Maroc, selon une étude faite en 2016 à l'hôpital Mohammed 5 de Marrakech, le marqueur HLA-B27 a été retrouvé chez 14 participants parmi 250 volontaires sains, soit une fréquence de 6 %. Alors que dans le groupe malade, HLA B 27 est positif chez 33 patients soit 63%. ( $p < 0.0001$ ). (20)

Tableau 1 : Hypothèses pouvant expliquer le rôle de l'HLA B27 dans la SpA (14) (16) (21) (22)

| Hypothèses                                       | Rôle de l'HLA B27                                                                                                                | Conséquences immunologiques                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Théories spécifiques d'antigène</b>           |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Peptide arthritogène.</b>                     | Le peptide d'un antigène exogène (bactérien) pourrait être présenté par HLA-B27.                                                 | Initier une réponse T cytotoxique (CD 8) restreinte à B27.                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Mimétisme moléculaire.</b>                    | Homologie séquentielle entre un peptide présenté par HLA B27 et un ligand B27 du soi.                                            | Réponse immunitaire T croisée entre l'agent pathogène et le ligand B27 du soi.                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Théories indépendantes d'antigène</b>         |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Anomalie du repliement ou « misfolding ».</b> | Lenteur de repliement lors de l'assemblage avec $\beta 2m$ dans le réticulum endoplasmique.                                      | Stress cellulaire avec induction de la production des cytokines pro-inflammatoires.                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Formation d'homodimères.</b>                  | Création de ponts disulfures entre cyst67 des chaînes lourdes et expression à la surface cellulaire.                             | La formation de ces homodimères incapables de présenter l'antigène provoque une accumulation des protéines chaperonines immunoglobine binding protein (BIP) et un stress du réticulum endoplasmique unfolded protein response (UPR), inducteur du phénomène inflammatoire dont la synthèse de l'IL23. |
| <b>Autres hypothèses</b>                         |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Dépôt de <math>\beta 2m</math>.</b>           | Dissociation entre $\beta 2m$ et chaînes lourdes.<br>Dépôt de $\beta 2m$ dans la synoviale.                                      | ✓ Collagène :<br>induction d'une inflammation locale.<br>✓ Fibroblastes :<br>destruction tissulaire par excrétion de protéines.                                                                                                                                                                       |
| <b>Changement de confrontation 3D.</b>           | Rotation de la liaison entre acides aminés (aa) 167-168 et occupation par aa 169-181 du site de fixation du peptide antigénique. | Reconnaissance comme peptide étranger par les cellules T.                                                                                                                                                                                                                                             |



**Figure 3 : Rôles du HLA B27 dans l'initiation des SpA(23)**

## 1.2. Interleukine 23

Cytokine pro-inflammatoire produite par les cellules présentatrices de l'antigène (cellules dendritiques, macrophages et kératinocytes) qui a un rôle central dans la régulation des mécanismes cellulaires d'inflammation.

Elle stimule la production des cellules lymphocytaires T Helper17 (Th17) à partir des lymphocytes T CD4 (LT CD4+) naïfs, en réponse à des infections et à l'activation de certains récepteurs de l'immunité innée, tel que le TLR4 (récepteur type Toll bêta). Cette stimulation s'effectue après l'inhibition de la différenciation en lymphocyte T helper1 (LTh1). Il en résulte

la synthèse et l'excrétion augmentées par les Th17 de l'IL-17, cytokine pro-inflammatoire à l'origine de la production d'IL-1, d'IL-6, du TNF- $\alpha$  (facteur de nécrose tumorale) et des chimiokines pro-inflammatoires. L'expression accrue du récepteur de l'IL-23 sur les cellules Th17, sous l'influence d'IL-6 et du TGF- $\beta$  (facteur de croissance transformant bêta), permet un rétrocontrôle positif de la synthèse et de l'action de l'IL-23. (22) (24)

Des études récentes ont démontré l'efficacité d'un anticorps anti IL-23, l'ustékinumab, dans les MICI et le psoriasis. (13)

### **1.3. Gène ARTS1 (ERAP1)**

Il s'agit d'une aminopeptidase du réticulum endoplasmique ayant deux fonctions :

- Elle clive les récepteurs cellulaires de certaines cytokines pro inflammatoires tels que : L'IL-1R2, IL-6R alpha et TNFR1 (Récepteur de facteur de nécrose tumorale). Les récepteurs ne sont plus fonctionnels et l'action des cytokines est atténuée. Une perte de fonction de certaines variantes génétiques du gène ARTS1 situé sur le chromosome 5 altérerait le fonctionnement de cette enzyme, ce qui entrainerait des effets proinflammatoires.

- La seconde fonction correspond à la protéolyse finale de la partie N-terminale de peptides afin d'obtenir une taille adaptée à la prise en charge et la présentation par les molécules HLA de classe I. Chez les souris déficientes en ERAP1(aminopeptidase du réticulum endoplasmique), des peptides de longueurs inadéquates persistent et sont donc trop instables pour être correctement présentés par les molécules HLA de classe I. Il en résulte une réduction de l'expression des molécules HLA de classe I à la surface des cellules, une augmentation de l'altération des marqueurs de surface de classe I, une diminution de la stabilité et une présentation défectueuse des antigènes à la surface des cellules. (15) (22)

### **1.4. Cluster de l'interleukine 1**

Complexe de 9 gènes situés sur le chromosome 2, qui code pour IL-1alpha (gène IL-1A), IL1 $\beta$  (gène IL-1 $\beta$ ) et IL-1ra (gène IL-1RN) récepteur de l'antagoniste de l'IL-1.

Une association entre la SpA et le gène IL-1RN avait tout d'abord été suggérée, mais celle-ci a été infirmée par des études récentes (22). Toutefois une méta-analyse a montré un portage élevé de répétition dans l'intron 2 de l'IL-1RN chez les malades, en comparaison à des sujets sains. (22)

L'association entre les spondylarthropathies et l'IL-1 $\beta$  s'est confirmée dans des populations anglaises et nord-américaines et serait possible dans une population coréenne. (25) (26)

Ils stimulent la production de médiateurs de l'inflammation dont la prostaglandine E2 (PGE2) et des molécules d'adhésion impliquées dans les phénomènes d'inflammations articulaires. Elles stimulent l'activité de métallo protéinases MMP impliquées dans la destruction du cartilage. Une équipe canadienne a mis en évidence qu'un fort taux plasmatique de MMP3 chez les patients atteints de SpA serait signe de progression radiologique (27). Deux essais thérapeutiques ont montré une efficacité du traitement par Anakinra (KINERET®), antagoniste des récepteurs de l'IL-1 suggérant ainsi l'implication de l'IL-1 dans la maladie. Le niveau d'amélioration observé était modeste à côté de celui observé avec les anti-TNF (27) (27). L'action de l'IL-1  $\beta$  semblant peu affectée par des inhibiteurs extracellulaires, les recherches s'orientent maintenant vers les fonctions intracellulaires de l'IL-1 et leur rôle pro-inflammatoire.

## **2. Les facteurs environnementaux**

### **2.1. L'environnement bactérien**

**\*Le modèle de l'arthrite réactionnelle :** Les agents infectieux d'origine bactérienne, impliqués dans la physiopathologie des arthrites réactionnelles, ont été soupçonnés d'agir comme agents déclenchant la survenue de la SpA ou comme source de peptides intervenant dans les phénomènes de mimétisme moléculaire.

L'arthrite réactionnelle se définit comme une poussée d'arthrite stérile survenant plusieurs jours ou semaines après une infection bactérienne intestinale causée par des entérobactéries gram négatif comme Shigella, Salmonella, Yersinia, Klebsiella et

Campylobacter ou à la suite d'une infection génitale provoquée par Chlamydia trachomatis. (14) (28)

Au cours d'une arthrite réactionnelle, une réponse immunitaire dirigée contre les antigènes bactériens peut-être mise en évidence au niveau du sang circulant et du liquide articulaire. Ces antigènes stimulants ont été identifiés, il s'agirait de protéines du choc thermique (Heat Shock Protein HSP) ou d'antigènes polysaccharidiques. Ces molécules pourraient être présentées par HLA-B27 et induiraient une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T CD4+ et CD8+. (28) De nombreuses études ont montré la présence d'antigènes et d'ADN bactériens dans les prélèvements synoviaux de patients atteints d'arthrite réactionnelle. Le schéma physiopathologique de l'arthrite réactionnelle communément admis à l'heure actuelle est la translocation de bactéries depuis un gîte muqueux vers l'articulation, probablement via des cellules de l'hôte, et la persistance de ces bactéries intracellulaires ou au moins de fragments bactériens qui déclenchent et entretiennent les phénomènes inflammatoires articulaires. (28) (29) (30)

**\*Le microbiote intestinal :** Des études endoscopiques systématiques ont permis de montrer que plus de 60 % des patients atteints de spondyloarthrite présentent des signes histologiques de colite inflammatoire sans manifestation clinique. Des travaux ont démontré l'existence de déséquilibres du microbiote intestinal, ou dysbioses, spécifiques de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. Ces dysbioses sont caractérisées par une réduction de la diversité du microbiote avec disparition de certaines familles de bactéries commensales. L'implication de ces dysbioses dans la physiopathologie des maladies inflammatoires de l'intestin est de mieux en mieux comprise, grâce notamment aux travaux consacrés aux relations entre le microbiote intestinal et le système immunitaire de l'hôte. Comment une dysbiose intestinale pourrait-elle être responsable d'une maladie inflammatoire articulaire? Deux hypothèses peuvent être discutées, soit la dysbiose intestinale induit un excès de lymphocytes TCD4 et Th17 qui migrent ensuite vers des foyers articulaires ou enthésiques, soit la réaction inflammatoire intestinale favorise la migration de bactéries (éventuellement véhiculées par des macrophages) à travers la muqueuse digestive et leur translocation vers les foyers ostéoarticulaires, selon le mécanisme évoqué précédemment pour les arthrites réactionnelles.

(31) (32) (33) (34) (34)

**\*Les périodontites** : Deux travaux incluant des sujets suivis pour spondylarthrite ankylosante et un 3ème travail incluant des patients suivis pour rhumatisme psoriasique ont mis en évidence une association significative entre périodontite et spondyloarthrite. La périodontite, maladie inflammatoire du parodonte impliquant plusieurs bactéries dont *Porphyromonas gingivalis* et *Prevotella intermediae*, pourrait ainsi constituer une porte d'entrée pour des germes ou des antigènes bactériens susceptibles de favoriser le développement d'une spondyloarthrite chez des sujets génétiquement prédisposés. (35) (36) (37) (38)

## **2.2. Le tabagisme**

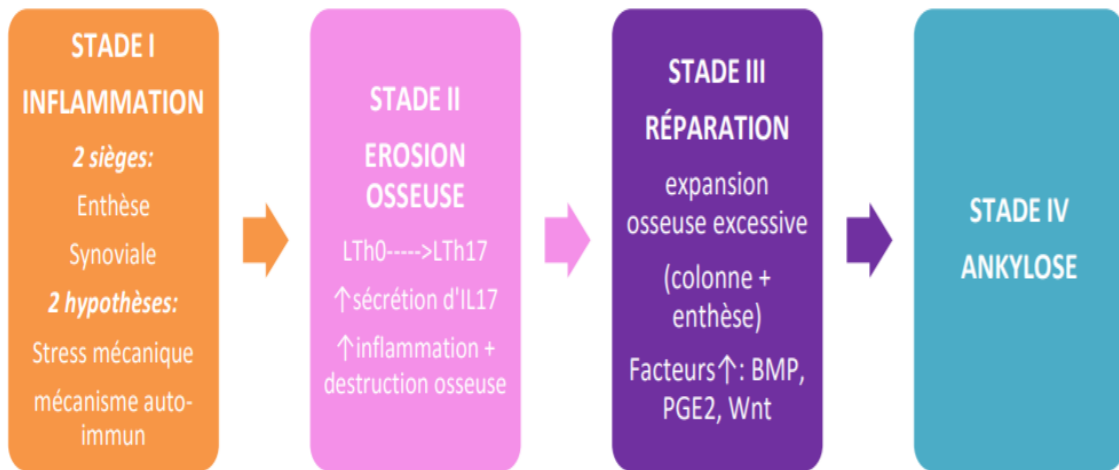
Plusieurs études, ont montré de façon très homogène l'influence néfaste du tabagisme sur l'activité de la spondylarthrite, sur les conséquences fonctionnelles de la maladie et sur la progression radiographique. Le mécanisme probable par lequel le tabagisme interfère avec la maladie est une modification profonde du microbiote respiratoire et des interactions hôte-bactéries au niveau des voies aériennes. (39) (40) (41) (42)

## **2.3. Vitamine D et ensoleillement**

Une méta-analyse récente a montré que les patients atteints de spondylarthrite ankylosante ont des taux sériques significativement abaissés de 25 hydroxy vitamine D par rapport à des témoins sains, et que les taux sériques de 25(OH) vitamine D sont inversement corrélés à l'activité de la maladie (43). Une autre étude a objectivé une influence saisonnière sur les taux plus bas de vitamine D et l'activité plus élevée de la maladie, plus marqués en hiver qu'en été. (44)

### **Physiopathologie :**

Quatre stades évolutifs des spondylarthropathies peuvent être distingués :

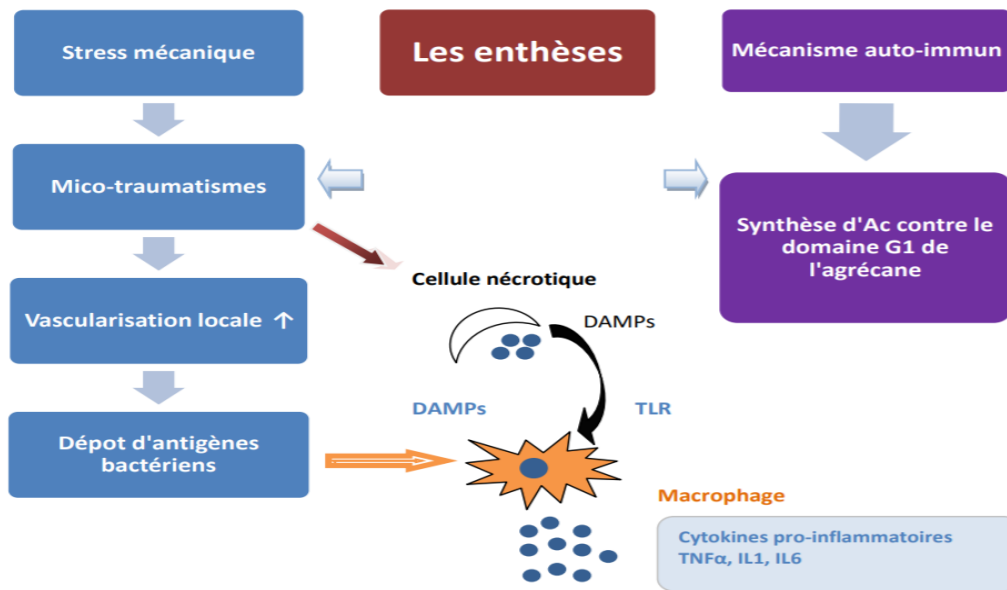


**Figure 4 : Les Stades de la spondylarthrite ankylosante (45).**

**Stade I :** inflammation au cours de la SpA, l'enthésite est la lésion élémentaire : on estime que sa fréquence varie de 20 à 60 % selon les patients. La mise en évidence de l'enthésite passe par la radiographie standard, l'échographie, l'IRM ou la scintigraphie. (14)

L'Enthésite : Du grec ancien « enthesis », une enthèse caractérise la région anatomique d'insertion des tendons, des ligaments et des capsules articulaires dans l'os. Un grand nombre d'enthèses existent au sein de l'organisme, tant au niveau des diarthroses (articulations mobiles, comme le coude ou le genou) qu'au niveau des amphiarthroses (articulations semi-mobiles comme les articulations intervertébrales). Ces entités physiologiques étant ubiquitaires dans l'organisme, il est aisé de comprendre le polymorphisme clinique des différentes affections les atteignant(46) L'inflammation chronique se développe plus facilement dans les tissus proches et en contact avec les enthèses car ils sont plus accessibles à l'infiltration cellulaire et à l'angiogenèse. Parmi ces tissus, on retrouve la membrane synoviale et la moelle osseuse sous-chondrale. (36)

Parmi les nombreuses hypothèses énoncées pour tenter d'expliquer la survenue des processus inflammatoires au niveau de l'enthèse, deux d'entre elles semblent retenir le plus d'attention. (Figure 5)

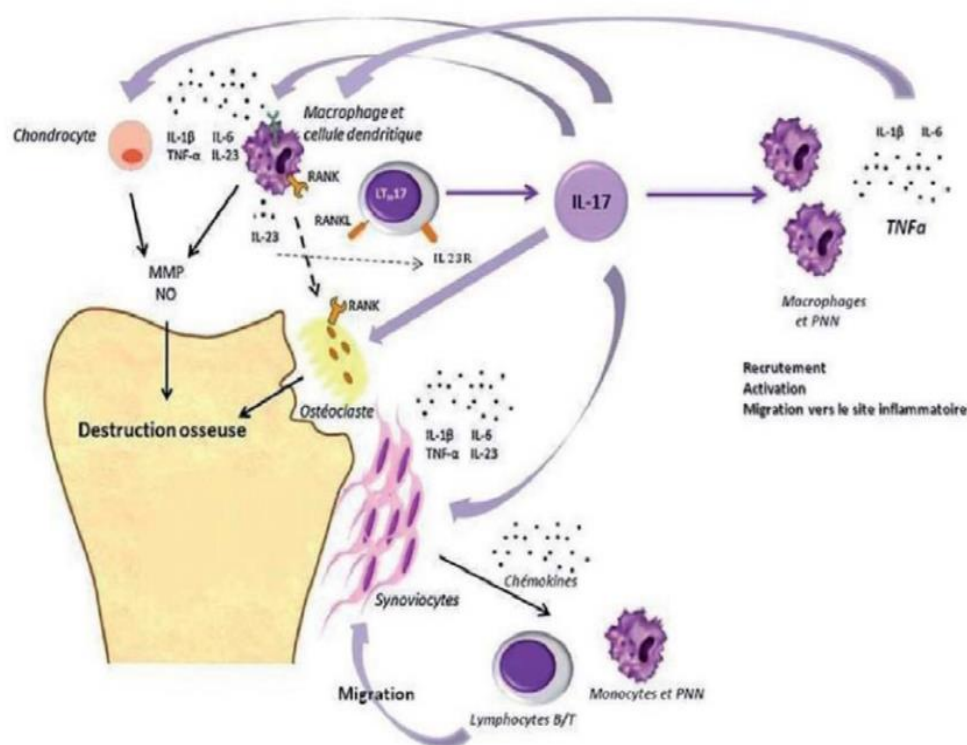


**Figure 5 : Hypothèses concernant les processus inflammatoires au niveau de l'enthèse (45).**

#### **Stade II : inflammation et érosion osseuse :**

Une fois activée par les TLR (récepteur type Toll), les cellules présentatrices d'antigène (CPA) présentent l'antigène aux LTh0 (indifférenciés). La CPA secrète ensuite de l'IL-6 et de l'IL-1B pour permettre la différenciation du LTh0 en lymphocyte T helper 17 (LTh17). Elle libère également le facteur de croissance TGF dont le rôle est d'inhiber la différenciation du LTh0 en LTh1. Une boucle d'amplification est ensuite réalisée grâce à la sécrétion autocrine d'IL-21. Une fois la différenciation en LTh17 réalisée, la CPA produit de l'IL23 qui vient interagir avec son récepteur exprimé à la surface du LTh17, et qui permet la stabilisation et l'expansion de la lignée Th17, ainsi que la sécrétion d'IL-17A et d'IL-17F (Figure 42) (45). Ces cytokines augmentent le recrutement, l'activation et la migration des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des macrophages vers les sites inflammatoires. Elles induisent la sécrétion, de cytokines pro-inflammatoires (IL-1B, IL-6 et TNFalpha). L'IL-1 et l'IL-6 provoquent une boucle d'amplification car elles induisent la production d'IL-23 par les monocytes et les cellules dendritiques, ce qui déclenche une surproduction d'IL-17 par les LTh17. (45)

Au niveau synovial, l'IL-17, stimule l'excrétion de chimiokines permettant le recrutement de Lymphocytes T et B, de monocytes et de polynucléaires neutrophiles (PNN) (25). Elle favorise la sécrétion par les chondrocytes, les cellules dendritiques et les macrophages de MMP (métalloprotéases matricielles) et de monoxyde d'azote (NO) responsables d'une destruction articulaire. Enfin, elle augmente l'expression du facteur « Receptor Activator of NF- $\kappa$ B » (RANK) à la surface des ostéoclastes. L'ostéoclastogenèse, et donc l'érosion osseuse, peut être déclenchée par l'interaction entre RANK et son ligand RANKL, présent à la surface de certains LTh17 (Figure 43). (45) Le TNF est une cytokine qui exerce des effets biologiques sur plusieurs cellules. Il stimule l'angiogenèse et régule la migration trans-endothéliale des leucocytes. Il active les lymphocytes et agit sur la synthèse des autres cytokines, chimiokines, prostaglandines et MMP. Dans le processus de destruction articulaire, il augmente la prolifération des synoviocytes et déclenche une cascade de médiateurs pour le recrutement de cellules inflammatoires. (47)



**Figure 6 : Physiopathologie du stade II (inflammation et érosion osseuse) de la spondylarthrite ankylosante (45).**

**Stade III** : synthèse osseuse ou ossification excessive. Les cellules responsables de la croissance osseuse sont les ostéoblastes. Des signaux moléculaires sont nécessaires afin de réguler leur différenciation et leur activation. Parmi ceux-ci, on citera la prostaglandine E2, les protéines BMPs (Protéines Bone de la morphogénèse osseuse) et la protéine Wnt.

La PGE2 ayant un rôle dans la stimulation de la prolifération et de la différenciation des ostéoblastes, et dans la synthèse des phosphatases alcalines, responsable de la minéralisation osseuse. (48)

Les BMPs sont responsables de la différenciation des chondrocytes (47). BMP2 est associée à une différenciation chondrogénique précoce, tandis que BMP7 est retrouvée lors des stades tardifs comme les pré-chondrocytes et les chondrocytes hypertrophiés (49). Ces derniers rentrent en apoptose ou se différencient en ostéoblastes. Les protéines BMP possèdent un antagoniste naturel, la protéine Noggin. Une carence en Noggin dans la SpA serait à l'origine de la suractivité de la protéine BMP. (50) L'utilisation de cet antagoniste comme stratégie thérapeutique ou préventive afin d'anticiper l'apparition des déformations osseuses chez la souris ayant une ankylose de l'enthèse, a été efficace. Ceci confirme leur rôle dans la synthèse osseuse excessive. (51)

**La protéine Wnt (Wingless)** : La voie de signalisation Wnt joue un rôle clé dans plusieurs processus biologiques, tels que la prolifération cellulaire et la régénération tissulaire.

Sa dérégulation est impliquée dans la pathogenèse de nombreuses maladies auto-immunes, son rôle en particulier dans les complications osseuses. Elle est divisée en 19 glycoprotéines différentes qui peuvent déclencher plusieurs cascades de signalisation : la «voie canonique», également appelée «voie Wnt /  $\beta$ -caténine», et plusieurs «voies non canoniques».

Au niveau de l'os, elle active la différenciation des ostéoblastes et inhibe celle des ostéoclastes grâce à une augmentation de la production de l'ostéoprotégérine (OPG) qui agit comme un inhibiteur compétitif de RANKL.

Elle peut être inhibée par **DKK-1**(Dickkopf1) antagoniste extracellulaire de la signalisation et par la **sclérostine** (48). Une baisse de la sclérostine tissulaire et circulante au

cours de la SPA corrèle avec la formation des syndesmophytes. Quant au DKK-1, sa concentration est lié à une activité de la maladie, suggérant son rôle en tant que biomarqueur des dommages structuraux et nouvelle cible thérapeutique. Ces inhibiteurs ayant un mauvais fonctionnement chez les spondylarthritiques, et donc une différenciation accrue des ostéoblastes (10).

Dans les stades précoces de la maladie, le traitement anti-TNFalpha pourrait conduire à une diminution des taux sériques de Dkk-1 et également ralentir la progression radiologique, comme le montre une étude de cohorte longitudinale menée par Haroon et al (52).

**Physiopathologie de la progression structurale de la SpA :** La progression structurale de la SpA est lente, irrégulière avec une grande variabilité inter-individuelle. L'atteinte la plus fréquente est le syndesmophyte. Peu de facteurs prédictifs de progression ont été mis en évidence. Le seul facteur retrouvé dans toutes les études épidémiologiques est l'existence préalable de syndesmophytes. (53)

## **C. Epidémiologie**

### **1. Age de début**

La prévalence de la maladie diminue avec l'âge. Ainsi, les premiers symptômes apparaissent dans 80 % des cas avant l'âge de 30 ans. L'âge moyen de survenue de la maladie est de 26 ans. Enfin, certaines formes peuvent apparaître tardivement après la cinquantaine (54).

### **2. Sex-ratio**

La prédominance masculine était retenue par plusieurs études, mais les formes féminines auraient été sous-estimées. Dans la SA par exemple, il y a quelques années, le sex-ratio était de 10 hommes et 1 femme. Actuellement, il est évalué à 2-3/1. Dans une étude faite à l'hôpital El Ayachi (CHU Rabat-salé), l'échantillon de patients inclus ayant une SA était représenté par 66,9% d'hommes et 33,1 % de femmes (55). Dans une autre étude marocaine faite au service de rhumatologie du CHU de Fès, il y'avait 63,2 % d'hommes atteints de SA versus 36,8% de femmes (56). Mais lorsqu'on considère l'entité SpA en sa globalité, la prévalence semble équivalente dans les deux sexes (57).

### 3. Incidence et prévalence

#### 3.1. Incidence

Peu d'études ont rapporté l'incidence des SpA comme une entité de la maladie qui varie de 0,48 /100.000 au Japon à 62,5 / 100 000 en Espagne. Cette faible prévalence au Japon coïncide avec une faible prévalence de l'antigène HLA-B27 (< 0,5 %). Les sous-types les plus représentés étaient la SA et le RP. (Tableau 2)

**Tableau 2 : Incidence (/100 000) des spondylarthropathies et des sous-types**

| Auteurs               | Population cible | Incidence SpA<br>globale | Incidence selon le sous type |           |      |
|-----------------------|------------------|--------------------------|------------------------------|-----------|------|
|                       |                  |                          | SA                           | AR        | RP   |
| Hukuda et al [69]     | Japon            | 0.48                     | 0,48                         | -         | 0,1  |
| Savolainen et al [70] | Kuopi, Finlande  | 52                       | 5,8                          | 10        | 23,1 |
| Fernandez et al [71]  | Madrid, Espagne  | 62.5                     | -                            | -         | -    |
| Hanova et al [72]     | Tchécoslovaquie  | -                        | 6,4                          | 9,3       | 3,6  |
| Alamanos [73]         | Grèce            | -                        | 1,5                          | -         | 3,02 |
| Geirsson [74]         | Islande          | -                        | 0,44 à 5,48                  | -         | -    |
| Bakland et al, [75]   | Norvège          | -                        | 7,3                          | -         | -    |
| Soderlin et al [76]   | Sud suède        | -                        | -                            | 28        | 8    |
| Wilson [77]           | Minnesota USA    | -                        | -                            | -         | 7,2  |
| Townes [78]           | Minnesota USA    | -                        | -                            | 0,6 à 3,1 | -    |
| Soriano et al [79]    | Argentine        | -                        | -                            | -         | 6,3  |

### 3.2. Prévalence

La prévalence des SpA varie de 0,0095 % au Japon à 1,6 % en Russie (tableau 3)

**Tableau 3 : Prévalence (%) de la spondylarthropathie**

| Auteurs                                   | Population cible         | Prévalence Globale | Prévalence selon le sous type |       |      |      |
|-------------------------------------------|--------------------------|--------------------|-------------------------------|-------|------|------|
|                                           |                          |                    | SA                            | RP    | AR   | MICI |
| Asie                                      |                          |                    |                               |       |      |      |
| Hukuda et al, [69]                        | Japon                    | 0.0095             | 0,006                         | 0,001 | –    | –    |
| Minh Hoa et al, [80]                      | Vietnam                  | 0.28               | –                             | –     | –    | –    |
| Davatchi et al, [81]                      | Iran                     | 0.23               | 0,12                          | –     | –    | –    |
| Liao, [82]                                | China                    | 0.78               | 0,25                          | 0,02  | –    | –    |
| Europe                                    |                          |                    |                               |       |      |      |
| Guerison [74]                             | Iselande                 | –                  | 0,13                          | –     |      | –    |
| Saraux et al, [83]                        | France                   | 0.30               | 0,08                          | 0,12  | 0,04 | –    |
| De Angelis et al, [84]                    | Italie centrale          | 1.06               | 0,37                          | 0,42  | 0,09 | 0,09 |
| Haglund [85]                              | Le Sud du Suède          | 0.45               | 0,12                          | 0,25  | –    | 0,02 |
| Alexeeva [86]                             | Russie                   | 1,6                | –                             | –     | –    | –    |
| Trontzas, [87]                            | 9 Régions de Grèce       | 0,49               | 0,24                          | –     | –    | –    |
| Adomaviciute et al, [88]                  | Lituanie                 | 0,84               |                               | –     | –    | –    |
| Onen et al, [89]                          | Turquie                  | 1,05               | 0,49                          | –     | –    | –    |
| Amérique                                  |                          |                    |                               |       |      |      |
| Reveille et al, [90]                      | USA                      | 0,9                | –                             | –     | –    | –    |
| Wilson et al, [77]                        | Minnesota (USA)          | –                  | –                             | 0,16  | –    | –    |
| Peláez–Ballestas [91]                     | Mexique                  | 0,6                | 0,1                           | –     | –    | –    |
| Zochling et al [14]<br>Sieper et al, [15] | Afrique<br>subsaharienne | –                  | Quasi<br>absente              | –     | –    | –    |

#### 4. Répartition selon les sous -types

Dans une étude marocaine faite au service de rhumatologie au CHU de Marrakech, on a constaté une nette prédominance de la spondylarthrite ankylosante (67,7 %), suivie du rhumatisme psoriasique (14,8%), puis la forme indifférenciée (8,2%), les SpA associées aux MICI (5,8%), et enfin l'arthrite réactionnelle et le SAPHO syndrome (2,4% et 1% respectivement)

**Tableau 4 : Répartition des sous-types de SpA dans les séries de la littérature**

| Auteurs                        | Pays      | SA<br>% | RP<br>% | AR<br>% | Indifférenciée<br>% | Associée<br>aux MICI<br>% | SAPHO<br>% |
|--------------------------------|-----------|---------|---------|---------|---------------------|---------------------------|------------|
| Tayel et al [92]               | Egypte    | 45.3    | 30.7    | 2.7     | 0                   | 1.3                       | 0          |
| Awada et al, [93]              | Liban     | 57      | 9       | 7       | 17                  | 9                         | 0          |
| Diallo et al, [94]             | Sénégal   | 94      | 2,2     | 1,4     | –                   | 2,2                       | –          |
| Buschiazzo et al<br>[95]       | Argentine | 1.4     | 60.2    | 6.2     | 8.2                 | 2.5                       | 0          |
| Sampaio-Barros et<br>al, [96]  | Brésil    | 72.3    | 13.7    | 3.6     | 6.3                 | 1                         | –          |
| Chávez-Corrales et<br>al. [97] | Pérou     | 53      | 6,7     | 1,7     | 13,3                | 0                         | –          |
| Palleiro [98]                  | Uruguay   | 53      | 17      | 0       | 19                  | –                         | –          |
| Gutierrez et al, [99]          | Chili     | 58,7    | 25,6    | 0,9     | 7,3                 | –                         | –          |
| Canoui et al, [100]            | France    | 72      | 16,7    | 3       | 0                   | 8,2                       | 0          |
| Sanchez , [101]                | Espagne   | 55.2    | 22.2    | 1.4     | 16.1                | 4.4                       | 0          |
| Sousa el al, [102]             | Portugal  | 85      | 10      | 3       | 0                   | 2                         | 0          |

## **D. Diagnostic positif**

### **1. Diagnostic clinique**

Comportant 4 syndromes :

Syndrome pelvi-rachidien, syndrome articulaire périphérique, syndrome enthésitique périphérique et les manifestations extra-articulaires.

#### **1.1. Syndrome pelvi-rachidien**

Il s'agit du syndrome axial qui traduit l'inflammation des enthèses du rachis et des sacro-iliaques.

##### **Dorso-lombalgies inflammatoires**

Il s'agit de dorso-lombalgies d'horaire inflammatoire (réveil nocturne, dérouillage matinal de plus de 30 minutes), aggravées par le repos mais cédant à l'activité physique, présentes depuis au moins trois mois. Elles débutent habituellement au niveau de la charnière dorsolombaire mais peuvent être descendantes puis ascendantes (58).

L'examen clinique est souvent normal aux stades précoces. Il mettra en évidence avec l'évolution de la maladie une raideur du segment du rachis intéressé (59).

Au rachis lombaire : L'indice de Schöber : Il permet de mesurer la flexion de la portion lombaire, en pratiquant deux marques respectivement à L5 (au niveau de la fossette de venus ou l'épine iliaque postéro-supérieure) et 10cm plus haut. Le patient en station debout puis penché vers l'avant, on mesure ainsi l'espace entre les deux marques consignées précédemment. Une distance inférieure à 15cm est considérée comme anormale. La raideur est d'autant plus importante si l'écart est entre 0 et 4cm (Figure 7). La distance L3-mur peut également se calculer pour évaluer la perte de la lordose lombaire qui signale le début de la cyphose dorsale évoluant après vers l'ankylose thoracique ou dorsale (60) ( (figure 8).

Au rachis dorsal : on mesurera les distances C7-mur et occiput-mur (ou C7 et occiput toise) qui témoignent à la fois de la rigidité cervicale et de l'importance d'une éventuelle

cyphose dorsale ainsi que l'ampliation thoracique qui reflète à la fois l'atteinte du rachis dorsal, de la paroi thoracique antérieure et des poumons.



**Figure 7 : raideur du rachis avec distance doigt sol importante (59)**



**Figure 8 :Cyphose dorsale objectivée par distance occiput-mur importante. (59)**

Au rachis cervical :on calcule les distances menton-sternum, menton-acromion et tragus-acromion qui permettent d'estimer la limitation des mouvements dans les trois plans de l'espace. Dans les formes avancées, l'ankylose rachidienne et la cyphose dorsale seront responsables d'une projection de la tête en avant avec limitation du champ visuel et perte de la ligne d'horizon.

Tous ces résultats sont consignés et serviront de repères pour les examens ultérieurs.

### **Fessalgies**

La sacroiliite se traduit par l'apparition de douleurs le plus souvent inflammatoire en pleine fesse irradiant parfois en dessous du pli fessier. La douleur fessière est soit unilatérale, soit bilatérale, soit à bascule. Elle n'a aucun caractère neurogène (absence de dysesthésies, absence de paroxysme douloureux), ni signe neurologique objectif associé, ni trajet radiculaire (pas d'irradiation complète au membre inférieur) ce qui la différencie de la sciatique tronquée. Cette fessalgie peut être déclenchée par les manœuvres de cisaillement des sacro-iliaques.

## Atteinte de la paroi thoracique antérieure

L'atteinte des articulations sternoclaviculaires et manubriosternale peut s'ajouter aux manifestations axiales de la maladie.

La mesure de l'expansion thoracique : la circonférence thoracique est mesurée au torse (sous la poitrine chez la femme) en expiration, puis en inspiration maximale. L'expansion thoracique normale chez le jeune adulte est de plus de 5 cm. Elle est clairement anormale si elle est inférieure à 2,5 cm.

### 1.2. Syndrome articulaire périphérique

L'atteinte la plus évocatrice est une **oligoarthrite asymétrique** prédominant aux membres inférieurs. Les signes classiques de l'arthrite sont retrouvés à l'examen clinique et aux radiographies. Deux localisations particulières sont à connaître ; l'une pour sa signification pronostique : c'est **la hanche** que l'on suspecte devant une limitation douloureuse de l'articulation et l'autre en raison de sa grande valeur diagnostique : **les orteils**.

On recherchera le classique « orteil en saucisse » avec atteinte des trois articulations d'un même orteil : métatarsophalangienne, interphalangienne proximale et interphalangienne distale (figure 9)



Figure 9 : orteil en saucisse. (61)

### **1.3. Syndrome enthésitique périphérique**

Il s'agit de l'atteinte caractéristique des spondyloarthrites : c'est la traduction clinique de l'enthésopathie inflammatoire, ou enthésite. Toutes les enthèses peuvent être atteintes, mais les enthésites siègent préférentiellement aux membres inférieurs (61).

#### **La talalgie**

Elle représente l'enthésite la plus fréquente. Elle est d'horaire inflammatoire, survenant le matin au lever lors du premier pas, elle s'améliore au cours de la journée. Chez un sujet jeune, elle est très évocatrice lorsque'elle est bilatérale ou à bascule. À la palpation, on note soit une talalgie postérieure correspondant à l'enthésopathie du tendon achilléen ou traduisant l'existence d'une bursite pré- ou rétro-achilléenne, soit une talalgie plantaire inférieure traduisant l'aponévrosite plantaire inférieure siégeant sous le calcaneus. Il faudra savoir systématiquement rechercher l'existence d'autres enthésites par la palpation et la mise en tension systématique des enthèses (61).

#### **Doigt ou orteil « en saucisse »**

Le doigt ou l'orteil « en saucisse » correspond à une tuméfaction globale de l'orteil ou du doigt. Il s'agit dans la majorité des cas de l'association d'une enthésopathie inflammatoire distale, avec une arthrite le plus souvent tripolaire. Au niveau du premier rayon, elle ne doit pas être confondue avec l'atteinte exclusive de la MTP. La recherche d'un doigt « en saucisse » indolent ou pausi-symptomatique est également très importante, justifiant l'examen minutieux des pieds des patients (Figure 9)

### **1.4. Manifestations extra-articulaires**

#### **Atteinte oculaire**

L'uvéite constitue l'atteinte extra-articulaire la plus fréquente des spondyloarthrites. Elle se voit dans 20-30 % des cas au cours de l'évolution de la maladie. L'uvéite, dans 90% des cas, est antérieure, aiguë et unilatérale. Cette partie sera détaillée ultérieurement.

### **Entérocolopathie inflammatoire**

Une inflammation de l'intestin est retrouvée chez 25 à 50 % des sujets spondylarthritiques. Lorsqu'elle est symptomatique, elle se manifeste par des troubles du transit à type de diarrhée (8)(13). Ces manifestations doivent faire rechercher une spondyloarthrite satellite d'une entérocolopathie inflammatoire (maladie inflammatoire chronique intestinale [MICI] telle qu'une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique).

### **Psoriasis cutané**

Parmi les patients spondyloarthritiques, 10 à 25 % sont porteurs de lésions psoriasiques ; Il s'agit de plaques érythémato-squameuses bien limitées, arrondies et recouvertes de squames blanchâtres

Les lésions s'observent plus spécifiquement au niveau des genoux, des coudes, du bas du dos ainsi qu'au niveau du cuir chevelu. Chez la moitié environ des personnes atteintes de psoriasis, il existe des manifestations au niveau des ongles, des pieds et des mains (63). Certaines atteintes sont plus particulièrement associées au rhumatisme psoriasique : le psoriasis inversé (dans les plis rétro-auriculaires, axillaires, ombilic, pli interfessier) ; l'atteinte du scalp et le psoriasis unguéal (64). L'association entre SpA et psoriasis a été reconnue comme facteur contributif d'une plus mauvaise évolution de la maladie (13)(64). Par ailleurs, le rhumatisme psoriasique fait partie des spondyloarthrites avec une atteinte le plus souvent périphérique. Ce diagnostic peut parfois être posé en l'absence de psoriasis clinique, mais en cas d'antécédent familial de psoriasis.

### **Arthrites réactionnelles**

Les arthrites réactionnelles sont des arthrites aseptiques survenant quelques semaines après une infection génitale ou digestive, parfois associées à une conjonctivite, une urétrite chez l'homme, une cervicite chez la femme. Le syndrome de FiessingerLeroy-Reiter est la forme la plus complète d'arthrite réactionnelle, il est défini par la triade urétrite-conjonctivite-arthrite. Les germes en cause dans l'urétrite ou la diarrhée sont le plus fréquemment : Chlamydia trachomatis, Shigella flexnerii, Yersinia enterocolitica et Yersinia pseudotuberculosis, Campylobacter jejuni, Salmonella enteritidis et Salmonella typhimurium. L'association au gène HLA-B27 concerne 50 à 95 % des cas.

### **Atteinte cardiaque**

Chez un patient atteint de SpA, les complications cardiaques sont liées à un phénomène inflammatoire sclérosant au niveau de la crosse de l'aorte, conduisant à une insuffisance aortique, ou au niveau du septum ventriculaire, entraînant des troubles de la conduction tels qu'un bloc auriculo-ventriculaire (BAV). Toutefois, elles restent exceptionnelles et apparaissent tardivement au cours de l'évolution de la maladie (14) (9) (65) .

### **Atteinte pulmonaire**

Les atteintes pulmonaires le plus souvent observées lors d'une SpA sont des atteintes restrictives liées à une ankylose de la paroi thoracique, entraînant une diminution de l'expansion thoracique et, par conséquent, une réduction de la capacité pulmonaire (14) (9).

### **Atteinte rénale**

Parmi les anomalies rénales retrouvées chez les patients atteints de SpA doivent être citées les glomérulonéphrites associées à un dépôt d'immunoglobulines A (IgA), ainsi que des dépôts amyloïdes (9).

### **Atteintes génito-urinaires**

L'atteinte la plus fréquente est l'urétrite aseptique (leucocyturie stérile). Certains germes (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*) peuvent être à l'origine d'arthrites réactionnelles, qui font partie du groupe des spondyloarthrites. Des prostatites, salpingites et cervicites ont également été observées (9).

### **Atteinte musculaire**

Le manque d'activité physique, ainsi que la raideur de la nuque et des épaules pourraient être à l'origine d'une sévère fatigabilité musculaire vertébrale engendrant une atrophie des fibres musculaires de types I et II, observée chez les patients spondylarthritiques. Cette atrophie musculaire serait à l'origine de la flexion et des déformations progressives du rachis (66).

## 2. Diagnostic paraclinique

### 2.1. Imagerie

Le diagnostic clinique des spondyloarthrites étant souvent difficile, l'imagerie occupe une place importante dans le diagnostic de ces affections. A cet effet, et jusqu'à l'avènement des derniers critères de classification de l'ASAS en 2009 où l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) des sacro-iliaques est considérée comme la technique d'imagerie la plus pertinente pour le diagnostic et la classification des spondyloarthrites axiales précoces infra-radiographiques, la radiographie standard était indispensable au diagnostic de certitude de ces affections rhumatismales inflammatoires chroniques. L'atteinte du rachis quant à elle, n'a jamais fait partie des critères de classification car elle est souvent présente lors des stades plus évolués de la maladie.

#### 2.1.1. Radiographie standard

##### **Imagerie sacro-iliaque :**

Les stades évolutifs de la maladie ( voir physiopathologie) sont en corrélation avec 3 stades radiographiques de Forestier : un stade 1 de **déminéralisation** et **pseudoélargissement** durant 5 à 7 ans après le début de l'affection. Un stade 2 avec **érosions** et **condensation** des berges iliaques et sacrée s'étalaient sur 4 à 23 ans : c'est le stade radiographique. Un stade 3 avec **ankylose osseuse** apparaît au minimum 7 ans après les premiers symptômes (Figures 10, 11)

Une sacro-iliite bilatérale de stade 2 ou unilatérale de stade 3, est un critère de diagnostic de la spondylarthrite dans toutes les classifications.

Plusieurs classifications de sacro-iliite radiologique ont été proposées, la plus ancienne étant celle de Forestier et Sicard, reprenant celle de Forestier, avec un grade supplémentaire (tableau 5). Quant à celle de New York, elle s'en rapproche (tableau 6)



**Figure 11 : Radiographie des sacro-iliaques objectivant une sacro-iliite de stade 3 avec condensation des berges et érosion en timbre-poste. (66)**



**Figure 10 : Radiographie du bassin objectivant une sacro-iliite de stade 4 avec ankylose des sacro-iliaques (66)**

**Tableau 5 : Classification radiographique des sacro-iliites en 5 grades (67)**

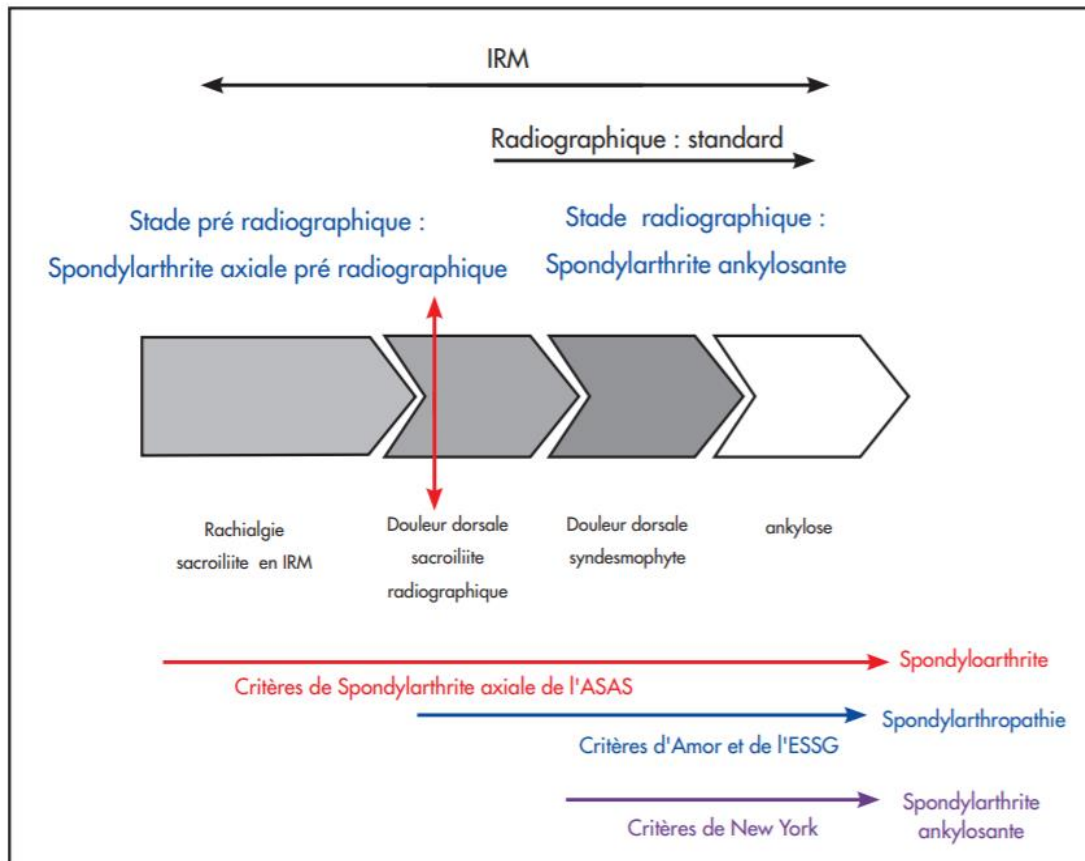
| Grade de sacro-iliite | Atteinte         | Modifications                                                                                                          |
|-----------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grade 0               | Aspect normal    |                                                                                                                        |
| Grade 1               | Aspect douteux   | Non spécifiques                                                                                                        |
| Grade 2               | Atteinte légère  | Petites zones localisées d'érosion ou de sclérose sans altération de la largeur de l'interligne                        |
| Grade 3               | Atteinte modérée | Erosion ou sclérose modérée ou marquée de l'interligne, élargissement ou pincement de l'interligne, ankylose partielle |
| Grade 4               | Atteinte sévère  | Ankylose de l'articulation                                                                                             |

**Tableau 6 : Classification de New York (68)**

|         |                                                                             |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Stade 0 | Aspect normal des sacro-iliaques                                            |
| Stade 1 | Sacro-iliite douteuse<br>(sclérose et altération focalisée de l'interligne) |
| Stade 2 | Sacro-iliite modérée<br>(pseudo-élargissement, érosions et sclérose)        |
| Stade 3 | Sacro-iliite avérée<br>(Sclérose et érosions franches en timbre- poste)     |
| Stade 4 | Ankylose sacro-iliaque                                                      |

Les radiographies des sacro-iliaques ne montrent que les lésions morphologiques, la composante inflammatoire étant impossible à mettre en évidence, contrairement à l'IRM et de ce fait, la pathologie est déjà chronique ou évoluée, quand les anomalies sont visibles radiologiquement. Ceci rend compte de la sensibilité et de la spécificité très faibles de cette technique d'imagerie à un stade précoce de la maladie. (69) (Figure 12)

Les sacro-iliaques sont fréquemment explorées sur un cliché de face du bassin. Mais du fait de leur anatomie complexe, la caractérisation des anomalies sacro-iliaques reste difficile même avec l'ajout d'autres clichés et incidences, et il en est de même de sa reproductibilité. Le cliché de de Sèze ou cliché dorso-lombo-pelvi-fémoral reste une radiographie intéressante vu les renseignements qu'il peut fournir sur plusieurs sites touchés par l'affection.



**Figure 12 : Histoire naturelle des spondylarthrites selon Rudwaleit (67)**

### **Imagerie rachidienne :**

Le signe d'atteinte du rachis le plus classique est le **syndesmophyte**. Ce dernier a une valeur pronostique car la présence d'un seul syndesmophyte accroît le risque de développement d'autres syndesmophytes, de façon significative selon Baraliakos. (70)

L'examen radiographique reste le gold standard pour rechercher et quantifier l'atteinte rachidienne. Différents types d'anomalies rachidiennes peuvent y être détectées : des lésions de type destructif telles les **érosions**, et des lésions de type prolifératif telles les **syndesmophytes**, les **ponts osseux**, le « **squarring** » vertébral ou mise au carré des vertèbres, l'**ankylose** vertébrale.

-Les syndesmophytes sont caractéristiques par leur croissance typique verticale pouvant conduire à un phénomène dit de « pont » ou « bridging » intervertébral. Ils se développent entre le disque intervertébral et les ligaments intervertébraux, et peuvent donc être de siège antérieur, postérieur ou latéral (figure13,14).

-Lorsque toutes ces localisations sont concernées, on parle de « **colonne bambou** ». Le segment cervical est celui où les lésions d'ankylose articulaire sont le mieux visualisées à l'examen radiographique en incidence de profil (figure 15).

-La mise au carré des vertèbres est quant à elle, un signe bien identifié sur des radiographies du rachis en incidence de profil, au niveau lombaire en particulier. Cet aspect carré d'une vertèbre semble résulter de deux phénomènes : les érosions osseuses aux points d'attache vertébrale des ligaments, mais aussi la néo-formation osseuse sur la partie antérieure du corps vertébral. Ralston et al. ont développé une méthode de mesure du «squarring» vertébral au niveau du rachis lombaire et ce, en traçant une ligne entre les angles antérieurs, supérieur et inférieur du corps vertébral, la mesure de la concavité étant la distance en mm entre cette ligne et l'endroit le plus concave du bord antérieur du corps (71).

Dans une étude comparative de cette mesure chez des sujets répartis en 3 groupes, l'un atteint de spondyloarthrite, le second de syndrome de Reiter et le dernier de sujets lombalgiques, ceux du premier groupe ont les plus faibles mesures (71).

Autre lésion d'intérêt du rachis dans la spondyloarthrite, la **discite d'Andersson** que cet auteur a décrite en 1937, a connu différentes appellations : lésion d'Andersson certes, mais aussi lésion disco-vertébrale, spondylodiscite, discite, pseudarthrose...

Cette variété d'appellations est dû au fait que diverses étiologies ont été avancées sur l'origine de cette lésion : infectieuse, traumatique, inflammatoire, cette dernière étant celle qui a finalement été retenue par plusieurs auteurs (15).

C'est à Romanus que l'on doit la première description d'une spondylite dite antérieure car elle concerne les coins antérieurs des vertèbres qui sont le siège de lésions érosives corrélées à une inflammation de la partie antérieure de l'annulus fibrosus ou anneau fibreux du disque

intervertébral. Cette érosion est par la suite cernée par un anneau de sclérose, la cicatrisation résultant en un syndesmophyte.

Enfin, différentes méthodes de scoring des lésions radiographiques ont été proposées : le BASRI-spine, le mSASSS et le RASSS. La plus utilisée est le mSASSS qui s'intéresse à deux segments rachidiens : cervical et lombaire, de profil, évaluant les érosions, le squaring, les syndesmophytes simples et en ponts. Une autre méthode de scoring radiologique a été développée par Baraliakos et al. : il s'agit du RASSS, qui en plus des deux segments sus-cités, intègre les deux dernières vertèbres dorsales : T11 et T12, et exclut du score les érosions et le squaring au niveau cervical, pour des raisons anatomiques aisées à comprendre. (Tableau 7) (72).



**Figure 13 :**  
syndesmophytes  
lombaires. (70)



**Figure 14 :**  
Syndesmophytes  
reliant les coins  
vertébraux. (70)



**Figure 15 : Fusion des articulations  
postérieures interapophysaires au  
rachis cervical (incidence de  
profil).(69)**

**Tableau 7 : comparaison de deux méthodes (mSASSS et RASSS) de scoring des lésions radiologiques vertébrales (72)**

| Sites du score                                                     | mSASSS                                                                                       | RASSS                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                    | Coin antérieur vertébral                                                                     | idem                                                                              |
| Segments rachidiens inclus :<br>Cervical<br>Thoracique<br>Lombaire | Bord inf C2 au bord sup T1<br>Non inclus<br>Bord inf T12 au bord sup S1                      | Idem<br>Bord inf T10 au bord sup T12<br>idem                                      |
| Score                                                              | 0-72                                                                                         | 0-84                                                                              |
| Scoring<br>0<br>1<br>2<br>3                                        | Pas de modification<br>Erosion, squaring, sclérose<br><br>Syndesmophytes<br>Ponts , ankylose | Idem<br>Squaring au rachis C et L<br>Sclérose pour tous les sites<br>Idem<br>idem |
| Noms des deux méthodes                                             | Modified Stokes Ankylosing Spondylitis Scoring System                                        | Radiographic ankylosing spondylitis spinal score                                  |

### **Enthésopathies :**

Au niveau du pied, les épines calcanéennes notamment postérieure (insertion du tendon d'Achille) et inférieure (insertion de l'aponévrose plantaire) sont d'aspect flou à parois irrégulières. (Figure 16)

Le bassin est hérissé ou d'aspect « ischion barbu »

La symphyse pubienne peut être sujette à l'érosion, l'ostéosclérose ou l'ankylose.

Les autres enthèses (genoux et coudes) sont moins touchées.



**Figure 16 : radiographie du talon de profil montrant une enthésopathie calcanéenne inférieure**

## **Arthrites :**

Les signes radiologiques des arthrites des membres sont généralement sans particularités

L'atteinte qui conditionne le pronostic fonctionnel est la coxite : On observe un pincement global de l'interligne articulaire et des contours osseux irréguliers. On peut retrouver une condensation sous -chondrale et une ankylose osseuse dans les stades avancés. Plusieurs types de coxite sont décrites : forme érosive avec géodes sous chondrales, forme ankylosante, forme synostosante.

### **2.1.2. La tomodensitométrie**

Du fait de l'anatomie complexe des sacro-iliaques, elle permet une meilleure analyse morphologique de l'os des berges articulaires grâce à sa technique en coupes et est donc le meilleur examen dans la détection des anomalies structurales de ces articulations. Elle peut alors détecter des érosions de petite taille au sein de zones de condensation (figure 17). On la réserve aux cas douteux sur la radiographie conventionnelle car c'est une technique irradiante, qui plus est chez une population jeune et dans la région pelvienne proche des gonades (70).



**Figure 17 : Aspect TDM de sacro-iliite gauche chez une patiente avec aspect douteux à la radiographie standard (condensation et érosions de la berge iliaque) (70)**

### 2.1.3. IRM

#### Des sacro-iliaques :

Cet examen fournit des images anatomiques détaillées et permet de détecter les lésions inflammatoires au stade pré-radiographique, ainsi il met en évidence d'un signe important et de sa localisation précise : l'**œdème médullaire osseux** en hyposignal T1 et en hypersignal T2 avec saturation de graisse ou STIR. Celui-ci est le témoin de l'inflammation osseuse ou ostéite (figure 18).

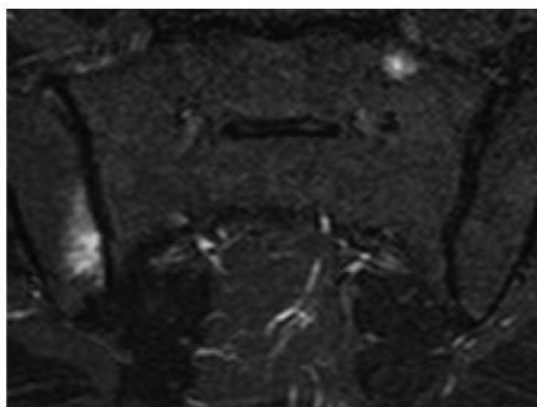
Différentes lésions inflammatoires peuvent être rencontrées à l'IRM :

- L'œdème médullaire osseux ou ostéite des berges sacro-iliaques : ces anomalies doivent concerner les deux sacro-iliaques sur une coupe ou l'une d'entre elles sur deux coupes consécutives selon les critères de l'ASAS-OMERACT. Ce signe est le seul à être pris en compte.
- La synovite sacro-iliaque est un hypersignal T1 au sein de l'interligne, après injection de Gadolinium.
- La capsulite est visible sur la capsule, sur le versant synovial de l'articulation ;
- L'enthésite intéresse la zone ligamentaire, sur le versant fibreux postéro-supérieur de l'articulation.

L'IRM montre également les lésions structurales des sacro-iliaques, notamment :

- Les érosions osseuses sont des défauts osseux locaux en hyposignal T1 et en hypersignal T2 et T1 injecté.
- La sclérose osseuse, lésion en hyposignal T1 et T2, non rehaussée par l'injection de Gadolinium et dont l'épaisseur est supérieure à 5 mm
- Les enthésophytes sont des formations osseuses en pont entre les versants iliaque et sacré de l'articulation.
- La métaplasie graisseuse correspondant à une séquelle d'inflammation préalable, apparaît en hypersignal T1 et hyposignal T2 ou STIR.

Enfin, l'IRM permet une analyse des parties molles péri-articulaires ;



**Figure 18 : sacro-iliite droite (hypersignal en séquences STIR) (73).**

L'ensemble des lésions élémentaires précédemment décrites est malheureusement non spécifique de cette affection. Ces lésions peuvent se retrouver dans une gamme diagnostique assez large, qui correspond aux images faussement positives de l'IRM: Les lésions d'origine dégénératif chez le sportif et la multipart, la sacro-iliite unilatérale d'origine infectieuse et enfin les pièges diagnostiques liés artéfacts techniques

#### **-IRM rachidienne :**

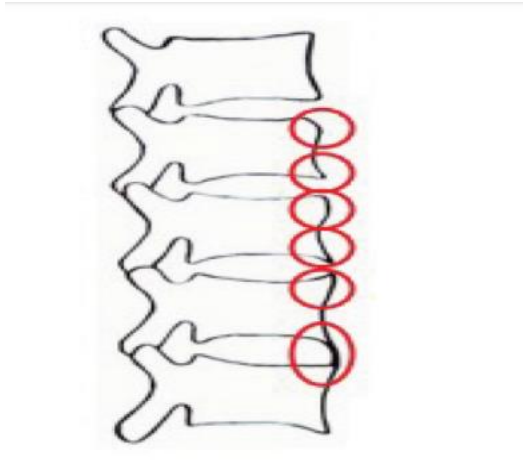
Elle est considérée comme la méthode la plus sensible pour détecter les lésions inflammatoires des spondyloarthrites. L'évaluation de l'inflammation rachidienne est un bon indicateur de l'activité de la maladie, est un bon outil pour évaluer la réponse à un agent biologique et un prédicteur possible de la réponse à un traitement (69).

L'IRM avec acquisitions en T1 pondéré permet d'évaluer les lésions structurales.

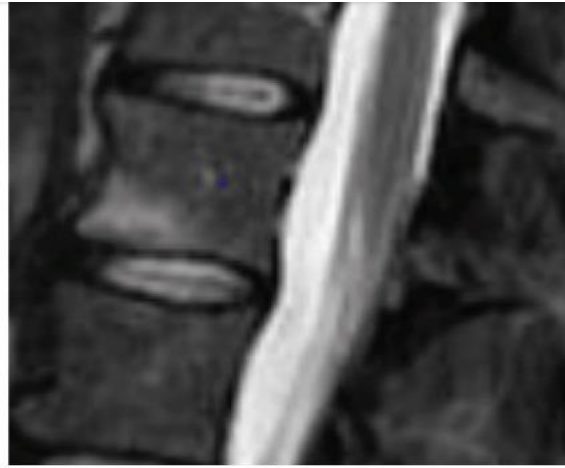
La **spondylite** est le signe pathognomonique avec l'**œdème médullaire** osseux, considéré comme un signe précoce d'atteinte du rachis au cours de la maladie et représentant une ostéite active et une enthésite à la jonction entre anneau fibreux, corps vertébral et ligaments inter-vertébraux. C'est donc une lésion localisée aux coins des vertèbres, ce que certains nomment le **Romanus inflammatoire**. Elle apparaît comme une lésion en hypersignal en STIR et en hyposignal T1 (figure 20). Plus le nombre de spondylites en IRM est élevé, plus la certitude diagnostique augmente. A un stade plus avancé, la cicatrisation de cette lésion avec métaplasie graisseuse apparaît en hypersignal T1 et hyposignal en STIR sur les coins vertébraux concernés précédemment par l'inflammation.

L'inflammation des articulations inter-apophysaires postérieures est également détectée par IRM par un signal hypoT1 et hyperT2, de même que celle des articulations thoraciques antérieures

L'atteinte du rachis cervical est, quant à elle particulière par certaines lésions inflammatoires qui touchent les ligaments de la jonction crânio-cervicale. (74)



**Figure 19 : schéma du scoring selon le mSASSS d'un segment rachidien antéro-inférieur d'une spondylite typique avec de haut en bas : une vertèbre normale = 0, une érosion = une sclérose = un squaring = 1, un syndesmophyte = 2, un pont = 3 (74)**



**Figure 20 : Coupe longitudinale de l'enthèse distale du tendon quadricipital (Calcifications) (77)**

#### **2.1.4. Autres techniques d'imagerie**

##### **-Echographie :**

L'échographie est devenue un outil utile dans la prise en charge des SPA. Cet examen est facilement accessible, non irradiant, d'un coût raisonnable et d'emblée multisite. Son intérêt réside non seulement dans le diagnostic précoce des SpA en mettant en évidence des lésions infra-cliniques, mais également dans le suivi et l'adaptation thérapeutique.

\*Enthèse : L'échographie est plus sensible que l'examen clinique pour diagnostiquer les enthésites des SpA (75)

Diverses anomalies peuvent être observées dans la portion terminale du tendon ou du ligament, juste en amont de son insertion osseuse (75) (76) :

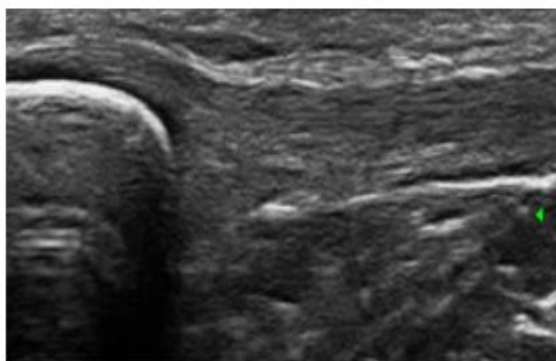
- Épaississement du tendon, du ligament et de l'enthèse (Figures 21, 22) ;
- Hypoéchogénicité diffuse ou focale (Figure 22)
- Présence de calcifications (Figure 23)
- Les érosions osseuses sont visualisées sous la forme d'une interruption focalisée de la corticale osseuse (Figures 23).
- Une bursite (Figure 24) peut être observée dans certaines localisations comme la bourse préachilléenne et la bourse infrapatellaire profonde (77)
- Perte de la structure fibrillaire normale ;

L'utilisation du Doppler puissance est systématique afin d'évaluer l'activité de l'enthésite.

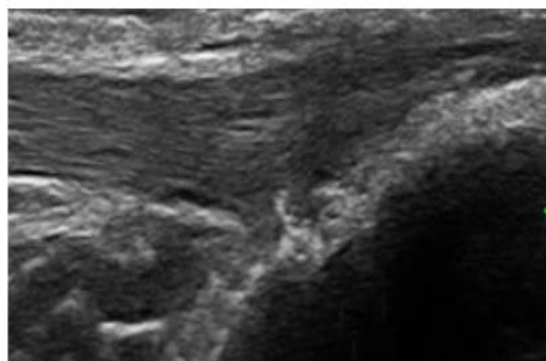
\*Articulation périphérique : Comme montré pour la polyarthrite rhumatoïde, l'échographie est également plus sensible que l'examen clinique pour objectiver des synovites périphériques dans les SpA.

- La synovite articulaire se manifeste par un épaississement synovial hypoéchogène plus ou moins vascularisé en Doppler puissance.
- Les érosions marginales des arthrites, se manifestent par un défaut focal de la corticale, visible dans deux plans de coupe.
- La périostite se manifeste par une bande hypoéchogène longeant la corticale métaphysodiphysaire, pouvant contenir des signaux vasculaires en Doppler (78).

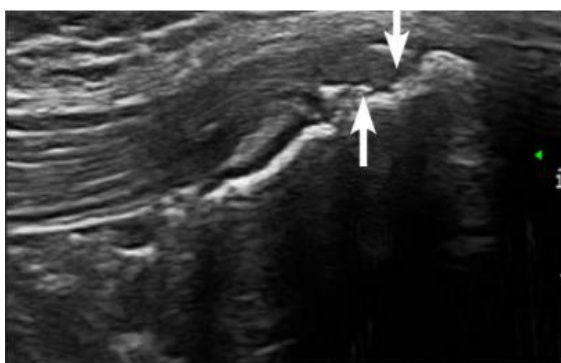
\*Articulation sacro-iliaque : L'échographie des articulations sacro-iliaques n'est pas encore rentrée dans la pratique quotidienne.



**Figure 21 : Coupe longitudinale d'aspect normal de l'enthèse proximale du ligament patellaire(77)**



**Figure 22 : Coupe longitudinale de l'enthèse distale : hypoéchogénicité de l'enthèse avec irrégularité de la corticale. (77)**



**Figure 23 : Coupe longitudinale de l'enthèse du ligament calcanéen montrant une érosion osseuse (flèche) (bursite rétrocalcanéenne; (77)**



**Figure 24 : Coupe longitudinale de l'enthèse distale du tendon quadricipital montrant des calcifications (77)**

D'autres méthodes d'imagerie ont également fait l'objet d'études au cours de la spondyloarthrite, notamment pour dépister le plus précocement possible, la sacro-iliite.

Nous ne ferons que les citer car elles ne sont pas de pratique courante,

**-Scintigraphie au Technecium 99m.** (79)

**-SPECT/CT** ou scanner de faible énergie.(80)

**-TEP-Scan au FDG**

## **2.2. Examens biologiques**

### **2.2.1. Syndrome inflammatoire : NFS, VS, CRP**

La présence d'un syndrome biologique inflammatoire n'est pas constante. Il s'agit d'un signe d'activité de la maladie, mais il n'a pas de valeur diagnostique. (81)

On estime que 60 % des patients souffrant de SpA et non traités ont une anémie inflammatoire avec une CRP et/ou un VS anormale, mais le syndrome inflammatoire est habituellement plus modeste que dans les autres rhumatismes inflammatoires.

La sensibilité de la VS/CRP chez les patients avec une spondylarthrite isolée est estimée entre 38 % et 45 %, dans les spondyloarthrites récentes, cette sensibilité ne dépasse pas 50 %. (81)

A noter que la CRP constitue l'un des paramètres d'activité de la maladie (score de ASDAS voir chapitre H).

### **2.2.2. HLA B 27**

La présence du gène HLA-B27 semble être un facteur de sévérité. Les malades HLA-B27 positifs auraient tendance à avoir un statut fonctionnel moins bon et une qualité de vie inférieure par rapport aux malades HLAB27 négatifs. (82)

L'intérêt diagnostique de la recherche du HLA-B27 est discuté : la recherche de critères diagnostiques et d'antécédents familiaux permet souvent de poser le diagnostic de SpA. Dans une SpA certaine, la recherche du B27 est inutile. En revanche, dans certains cas douteux

(tableau clinique évocateur mais ne permettant pas d'être affirmatif), on peut demander ce typage :

– absent, il ne permet pas d'écarter le diagnostic (10 % d'authentiques SpA sont B27 négatif) – positif, il peut conforter un cas clinique douteux mais en aucun cas il ne signe la maladie (97 % des B27 n'ont jamais de SpA).

En effet, 7 à 8 % des sujets caucasiens sont HLA-B27 positifs, ce qui diminue beaucoup la spécificité de ce test.

## **E. Critères de classification**

Nous avons vu défiler au fil des décennies, de nombreux systèmes de critères, essentiellement des critères de classification, avec pour dessein de « classer » le maximum de patients (83). C'est ainsi que les critères de Rome, les critères de New York, puis les critères de New York modifiés ont été établis pour la spondyloarthrite ankylosante (84). Après eux, les critères des spondylarthropathies d'Amor (85) et de l'ESSG (86) ont été développés. L'évolution s'est faite donc vers le concept actuel des spondyloarthrites qui nous amène à utiliser les critères ASAS des spondyloarthrites axiales (87) (72) et des spondyloarthrites périphériques (88), selon la symptomatologie prédominante, axiale ou périphérique (89). La principale actualité est l'introduction de l'utilisation de l'IRM dans ces critères. Ces critères seront à leur tour certainement appelés à évoluer avec le temps ne serait-ce que pour éviter les diagnostics par excès actuellement constatés par beaucoup dans les formes non radiographiques de la maladie. (90)

**Tableau 8 : Critères de New York modifiés (1984) pour la spondylarthrite ankylosant(84)**

| Critères de New York modifiés (1984) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Critères cliniques                   | Lombalgies avec raideur de plus de trois mois, améliorées à l'effort mais ne cédant pas au repos<br>Limitation des mouvements du rachis lombaire à la fois dans le plan frontal et sagittal<br>Limitation de l'expansion thoracique par rapport aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe |
| Critères radiologiques               | Sacro-iliite radiologique bilatérale de grade $\geq 2$ ou unilatérale de grade $\geq 3$                                                                                                                                                                                                              |
| Score                                | La spondylarthrite est définie si le critère radiologique est associé à au moins un des critères cliniques                                                                                                                                                                                           |

Il faut 1 critère majeur ET 1 critère mineur pour remplir les critères de classification (Sensibilité = 87% et Spécificité = 96%)

**Tableau 9 : Critères d'Amor 1990(85)**

| Critères                              | Critères d'Amor                                                                                                                             | Points   |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Signes cliniques ou histoire clinique | Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale                                                         | 1 point  |
|                                       | Douleurs fessières uni- ou bilatérales                                                                                                      | 1 point  |
|                                       | Douleurs fessières à bascule                                                                                                                | 2 points |
|                                       | Oligoarthrite asymétrique                                                                                                                   | 2 points |
|                                       | Doigt ou orteil « en saucisse »                                                                                                             | 2 points |
|                                       | Talalgie ou autre enthésopathie                                                                                                             | 2 points |
|                                       | Iritis                                                                                                                                      | 2 points |
|                                       | Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite                                                        | 1 point  |
|                                       | Diarrhée moins d'un mois avant le début d'une arthrite                                                                                      | 1 point  |
|                                       | Présence ou antécédent de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entéropathie chronique                                                        | 2 points |
| Signes radiologiques                  | Sacroiliite radiologique $\geq$ stade 2 si bilatérale ou stade 3 si unilatérale                                                             | 3 points |
| Terrain génétique                     | Présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédents familiaux de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entéropathies chroniques | 2 points |
| Sensibilité au traitement             | Amélioration en 48 heures des douleurs par AINS et/ou rechute rapide (48 h) des douleurs à leur arrêt                                       | 2 points |

(Sensibilité = 85% et Spécificité = 90%) : au moins 6 points.

**Tableau 10 : Critère de l'European Spondylarthropathy Study Group 1991 (86)**

| Critères de l'ESSG |                                                                                                                                 |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Critères majeurs   | Douleurs rachidiennes inflammatoires (début avant 45 ans, amélioration par l'exercice, avec raideur matinale et durée > 3 mois) |
|                    | Synovites asymétriques ou prédominantes aux membres inférieurs                                                                  |
| Critères mineurs   | Antécédents familiaux de spondylarthropathie ou d'uvéïte ou d'entérocolopathie                                                  |
|                    | Psoriasis                                                                                                                       |
|                    | Maladie inflammatoire intestinale (entérocolopathie)                                                                            |
|                    | Urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë dans le mois précédent l'arthrite                                                         |
|                    | Diarrhée aiguë                                                                                                                  |
|                    | Douleurs fessières à bascule                                                                                                    |
|                    | Enthésopathie                                                                                                                   |
|                    | Sacro-iliite radiologique (bilatérale si grade $\geq 2$ , unilatérale si grade > 3)                                             |

La principale conséquence de ces critères a été d'introduire une nouvelle entité à côté des formes classiques de spondyloarthrites avec sacro-iliite bilatérale qui correspondent à l'ancienne appellation de spondylarthrite ankylosante (encore largement utilisée d'ailleurs), le concept de spondyloarthrite axiale non radiographique.

Cette entité fait référence à des patients se présentant avec les signes évocateurs d'atteinte axiale mais sans image radiographique de sacro-iliite (obligatoire pour remplir les critères de New York). Dans ces critères, les anomalies inflammatoires retrouvées à l'IRM des sacroiliaques ont la même valeur que celles retrouvées à la radiographie standard (91) (92) (93).

Le deuxième groupe de critères de l'ASAS s'est penché sur les patients avec atteinte périphérique prédominante (arthrite, enthésite ou dactylite) sans signes axiaux (Tableau 12).

Ces critères soulignent l'importance des différentes manifestations cliniques évocatrices, du typage HLA B27 et de l'imagerie des sacro-iliaques malgré l'absence de signes cliniques rachidiens.

**Tableau 11 : Critères ASAS 2009 des formes axiales. (87) (72)**

| Critères ASAS 2009 des formes axiales.                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sacro-iliite à l'imagerie*<br>+<br>≥ 1 signe de spondyloarthrite **<br>OU<br>HLA-B27 positif<br>+<br>≥ 2 autres signes de spondyloarthrite ** | * Sacro-iliite à l'imagerie<br>- inflammation fortement évocatrice de sacro-iliite à l'IRM<br>ou<br>- une sacro-iliite radiographique définie suivant les critères de New-York modifiés<br>** Signes de spondyloarthrite<br>- rachialgie inflammatoire<br>- arthrite<br>- enthésite (talon)<br>- uvéite<br>- dactylite<br>- psoriasis<br>- maladie de Crohn/rectocolite hémorragique<br>- bonne réponse aux AINS<br>- antécédent familial de SPA<br>- HLA-B27 positif<br>- CRP augmentée |
| Sensibilité 82,9% et spécificité 84,4% chez 649 patients rachialgiques                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

**Tableau 12 : Critères ASAS 2009 des formes périphériques dont l'âge du diagnostic est inférieur à 45 ans**

| Critères ASAS 2009 spondyloarthrite périphérique chez les patients avec symptômes périphériques                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Arthrite<br>ou enthésite<br>ou dactylite<br>+ ≥ 1 autre signe de spondyloarthrite<br>OU<br>Arthrite<br>ou enthésite<br>ou dactylite<br>+ ≥ 2 autres signes de spondyloarthrite | Critères A : autres signes de spondyloarthrite parmi :<br>- Psoriasis<br>- Maladie inflammatoire intestinale chronique<br>- Antécédent récent d'infection<br>- HLA-B27 positif<br>- Uvéite<br>- Sacro-iliite à la radiographie ou à l'IRM<br>Critères B : autres signes de spondyloarthrite parmi :<br>- Arthrite<br>- Dactylite<br>- Enthésite<br>- MICI<br>- Antécédent familial de SPA |
| Sensibilité 75,0% et spécificité 82,2% chez 266 patients avec des syndromes périphériques                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

## F. Diagnostic différentiel

### 1. Formes débutantes

La pathologie la plus fréquemment confondue avec la spondylarthrite ankylosante débutante est **la fibromyalgie**. En effet, au cours de cette dernière, on constate de nombreux symptômes communs : les douleurs axiales plus précisément celles du rachis cervical qui irradient dans l'épaule, la fatigue, et l'ankylose entre autres. Néanmoins au cours de la fibromyalgie il n'existe pas de syndrome inflammatoire (élévation de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive). C'est la raison pour laquelle les examens biologiques sont quelquefois les seuls éléments capables de faire la différence entre ces deux affections. Éventuellement l'I.R.M. de l'articulation sacroiliaque montre, au cours de la spondylarthrite ankylosante, des lésions de type érosive qui signent le diagnostic le plus souvent.

Autres rhumatismes inflammatoires (**PR, pseudo-arthrite rhizomelique, l'arthrite juvénile idiopathique**) intérêt de la scintigraphie, la TDM ou l'IRM (SI) et de l'antigène HLA B27

### 2. Devant une sacro-iliite

**Unilatérale** : Les **sacro-iliites infectieuses** sont un diagnostic différentiel classique, touchant les patients jeunes avec une dissémination hématogène ou dans un contexte général particulier (post-partum, toxicomanie), plus rarement après une dissémination de contact après une atteinte musculaire initiale. L'apparition brutale, le caractère unilatéral et l'importance des signes inflammatoires à l'imagerie sont en général évocateurs. Aussi le contexte infectieux, l'intradermo-réaction, les hémocultures, les sérodiagnostics, la ponction et la biopsie des sacro-iliaques peuvent faire la différence avec une infection tuberculeuse, brucellose ou à germe banal.

**Bilatérale :**

**Pathologie dégénérative des sacro-iliaques :**

La pathologie dégénérative est relativement fréquente puisqu'elle est considérée comme

à l'origine d'environ 15 % des lombalgies basses. Les manifestations radiologiques sont relativement classiques pour les phénomènes arthrosiques, à la différence que le pincement articulaire n'est retrouvé que dans environ un quart des cas et que la condensation est le signe prédominant. Il s'agit d'une condensation dense, assez bien limitée, prédominant sur les zones de contrainte maximale situées dans la portion antérieure et moyenne des articulations, d'aspect triangulaire au scanner, à limites nettes assez linéaires, d'épaisseur limitée prédominant sur le versant iliaque ; elle s'associe régulièrement à des ostéophytes et peut être œdémateuse à l'IRM. En regard, on peut observer un triangle condensé de la portion toute antérieure de l'aileron sacré. Les géodes sous-chondrales sont beaucoup moins fréquentes que sur d'autres localisations dégénératives ; en général bien limitées par une sclérose périphérique, leur contenu est variable parfois liquidien ou gazeux. Le signe du « vide articulaire » n'a pas une grande spécificité par rapport à une pathologie inflammatoire. Les signes dégénératifs et inflammatoires sont comparés dans le Tableau 13.

Un pincement articulaire marqué peut parfois aboutir à une disparition totale de l'interligne, mais l'ankylose est rare. La femme est atteinte dans deux tiers des cas ; cette atteinte est favorisée par la multiparité. Des antécédents traumatiques sur le pelvis et un déséquilibre pelvien peuvent provoquer des lésions souvent bilatérales et asymétriques. Les anomalies transitionnelles de la charnière lombo-sacrée ou une articulation sacro-iliaque accessoire sont également des éléments favorisants. Rarement, des contraintes excessives d'origine sportive aboutissent à des lésions sacro-iliaques résultant de l'évolution de fractures de stress sous-chondrales qui peuvent engendrer des images assez trompeuses en IRM mais qui peuvent être rattrapées par la confrontation au scanner (73)

**Ostéose iliaque condensante** : Régulièrement asymptomatique, elle peut être de découverte fortuite, parfois à l'occasion de douleurs avec lesquelles le lien est assez discuté. Il s'agit d'un aspect radiographique plus qu'une pathologie à part entière. Elle se définit comme une ostéocondensation triangulaire très dense de la partie antéro-inférieure du versant iliaque des articulations qui se rencontre plus souvent chez les femmes multipares. L'interligne articulaire est quasiment toujours préservée. La présence d'érosions ou de géodes est rare (73)

Les **arthropathies microcristallines** à dépôts calciques ou goutteuse sont possibles mais restent rares.

L'**ostéodystrophie rénale** et l'**hyperparathyroïdie secondaire** engendrent parfois une résorption osseuse sous-chondrale susceptible d'entraîner un aspect de pseudo sacro-iliite, en général bilatérale avec une condensation modérée mal limitée entourant un pseudo-élargissement flou de l'interligne. (73)

**Sacro-iliaques normales** : chez l'adolescent

**Tableau 13 : Comparaison entre signes d'atteinte inflammatoire et dégénérative des articulations sacro-iliaques (73).**

|                                    | Sacro-iliite inflammatoire                                | Surcharge mécanique                                                         |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Localisation crânio-caudale        | Atteinte ubiquiste au tiers supérieur, moyen ou inférieur | Atteinte prédominante du tiers moyen                                        |
| Localisation antéro-postérieure    | Atteinte de la région antérieure ou postérieure           | Prédominance antérieure                                                     |
| Localisation sacrée ou iliaque     | Prédominance iliaque au début                             | Triangle antérieur sacré et/ou iliaque                                      |
| Aspect de la condensation          | Étendue, à berges floues, modérément dense                | Ostéocondensation sous-chondrale moins étendue, plus dense et mieux limitée |
| Aspect des érosions                | Multiples, irrégulières, d'aspect flou                    | Petites érosions possibles essentiellement antérieures, peu nombreuses      |
| Aspect de l'interligne articulaire | Pseudo-élargissement irrégulier, pincement                | Pincement focal ou diffus                                                   |
| Aspect de l'ankylose articulaire   | Ankylose trans-articulaire                                | Ostéophytes, pont osseux antérieurs, pas d'ankylose trans-articulaire       |

### 3. Devant des syndesmophytes

**Arthrose** : Les **ostéophytes** sont des constructions osseuses triangulaires développées à la partie antérieure, antéro-latérale ou latérale des corps vertébraux. Elles sont situées un peu à distance des coins vertébraux et présentent initialement une direction horizontale, puis verticale. Ils peuvent constituer un pont osseux en regard du disque intervertébral, mais il persiste théoriquement une fine solution de continuité entre les deux ostéophytes qui ne fusionnent pas. Le développement des ostéophytes serait réactionnel à des phénomènes de traction et de dégénérescence des fibres périphériques de l'annulus fibrosus (fibres de Sharpey) à leur insertion sur les corps vertébraux. On les rencontre dans deux pathologies parfois intriquées, la discarthrose et la spondylose déformante.

Rarement, une **maladie de Paget** évoluée peut s'accompagner d'une ankylose sacro-iliaque. L'hyperostose vertébrale ankylosante, ou **maladie de Forestier**, qui touche le sujet âgé, obèse, diabétique, souvent asymptomatique, elle donne régulièrement des ossifications antérieures capsulo-ligamentaires entraînant des ponts osseux entre les berges articulaires, mais, par définition, l'interligne est globalement préservée.

## **G. Formes étiologiques**

### **1. Spondyloarthrite ankylosante**

Elle survient chez l'homme jeune entre 15 et 35 ans. L'atteinte domine le squelette axial (rachis et ASI) avec évolution ascendante vers l'ankylose, et peut s'associer à des oligoarthrites périphériques asymétriques. D'autres organes peuvent être touchés : atteinte oculaire avec uvéites antérieures non granulomateuses (25 %), cardiaque avec insuffisance aortique ou mitrale par dilatation de l'anneau valvulaire, pulmonaire avec fibrose apicale. Quatre-vingt-dix à 95 % des patients sont positifs pour l'antigène HLA-B27 (prévalence de HLA-B27 dans la population générale estimée à 10 %).

### **2. Atteintes rhumatismales réactionnelles et syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter**

Elle atteint l'homme jeune entre 15 et 35 ans et se localise souvent aux genoux, chevilles, doigts et orteils, une à trois semaines après une infection digestive (diarrhées, douleurs, vomissements) ou génito-urinaire (urétrite, cervicite, salpingite, balanite ou prostatite), habituellement à germes Gram négatif (Chlamydia, Shigella, Salmonella, Campylobacter et Yersinia). Le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ou oculo-uréthro-synovial associe arthrite réactionnelle, atteinte oculaire (conjonctivite, plus rarement iritite ou uvéite) et urétrite non gonococcique. La présence d'une kératose palmoplantaire est classique. Une atteinte axiale peut s'associer au syndrome.

Soixante-dix à 85 % des patients présentant un syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et 36 à 100 % des patients présentant une arthrite réactionnelle sont positifs pour l'antigène HLA-B27 (94).

### **3. Atteintes survenant au cours du rhumatisme psoriasique**

Le rhumatisme psoriasique atteint souvent des patients entre 30 et 50 ans présentant du psoriasis. Le psoriasis peut néanmoins être absent ou succéder à l'atteinte articulaire.

L'atteinte débute souvent par une arthrite isolée associée à un syndrome pelvi-rachidien. L'oligoarthrite périphérique devient ensuite multiple et asymétrique ; elle peut être isolée, sans signes axiaux et simuler une polyarthrite rhumatoïde. L'arthrite psoriasique se caractérise par des constructions osseuses particulièrement marquées. Cinquante pour cent des patients sont positifs pour l'antigène HLA-B27, essentiellement ceux présentant une forme axiale avec SI (94).

### **4. Atteintes associées aux maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)**

Le rhumatisme est associé à une MICI, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. Cinquante pour cent des patients sont positifs pour l'antigène HLA-B27 (6).

### **5. SAPHO (synovite, acné, pustulose, hyperostose et ostéite)**

Le syndrome SAPHO survient préférentiellement entre 30 et 50 ans.

L'atteinte cutanée se manifeste par une acné dans certains cas sévère (acné fulminans) et un psoriasis souvent pustuleux. HLA-B27 est présent dans 13 à 30 % des cas.

L'ostéite aseptique et l'hyperostose-ostéo sclérose sont évocatrices du diagnostic dans les régions sternoclaviculaires et sterno-costales. La scintigraphie osseuse et l'IRM mettent en évidence les zones inflammatoires (Fig. 23). Le scanner apprécie au mieux l'hypertrophie osseuse et l'ostéo sclérose. Une atteinte rachidienne s'observe fréquemment (spondylite) avec inflammation, hyperostose, déformation (cyphose) et destruction vertébrale. La présence de vertèbres « ivoire », densifiées par l'ostéite, peut poser des problèmes de diagnostic différentiel (métastase condensante, lymphome osseux, maladie de Paget). Des syndesmophytes et para-syndesmophytes peuvent se développer(92)(68). Les ASI peuvent également être atteintes. Le SAPHO peut en outre s'associer à une MICI (95) ou à une maladie coeliaque. Le SAPHO peut être ainsi considéré comme apparenté aux spondyloarthrites

## 6. Spondyloarthrites indifférenciées

Il s'agit d'atteintes avec arthrite, d'enthésites sans SI, ne pouvant intégrer une des catégories suscitées. Il peut s'agir de formes débutantes ou frustes d'une de ces spondyloarthrites.

## H. Evaluation de la maladie

La surveillance des malades atteints de SpA devrait inclure les résultats rapportés par les patients, les résultats cliniques (BASDAI ou mieux ASDAS), les tests de laboratoire (CRP) et l'imagerie (radiographie standard tous les 2 ans en moyenne) en utilisant les instruments appropriés et pertinents pour la présentation clinique. La fréquence de la surveillance devrait être décidée individuellement en fonction des symptômes, de la gravité et du traitement (96).

### 1. Critères d'activité clinique

#### 1.1. Indices d'activité

La quantification de l'activité de la maladie est un processus complexe et difficile. Les scores composites peuvent être particulièrement utiles car ils intègrent plusieurs aspects différents en une seule valeur numérique, ce qui donne une estimation plus précise de l'activité de la maladie que les variables individuelles du score composite.

##### 1.1.1. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Il est calculé à partir des réponses données par le patient à six questions portant sur **la fatigue, la douleur axiale, la douleur et le gonflement des articulations périphériques, des zones douloureuses et l'intensité et la durée de la raideur matinale**. Il 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) (97).

Il est cependant basé uniquement sur l'autoévaluation du patient et manque de ce fait d'objectivité. De plus, la présence d'une pathologie associée comme une arthrose des membres inférieurs, un syndrome dépressif ou une fibromyalgie peuvent influencer l'évaluation.

Ce score est largement utilisé aussi bien dans la pratique clinique courante que dans les essais cliniques (98) (99).

La valeur seuil de 4/10 a été retenue pour considérer une SpA comme active cliniquement, et justifiant en particulier l'introduction d'un agent anti-TNFalpha si les traitements de première intention se sont avérés insuffisants. (Figure 25)

1- Où situeriez-vous votre degré global de fatigue?  
Absent 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Extrême

2- Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante?  
Absent 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Extrême

3- Où situeriez-vous votre degré global de douleur/ gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches?  
Absent 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Extrême

4- Où situeriez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou la pression ?  
Absent 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Extrême

5- Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil?  
Absent 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Extrême

6- Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil?  
Absent 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Extrême

Figure 25 : BASDAI(97).

### 1.1.2. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

L'ASDAS est un score composite secondairement développé pour remédier aux insuffisances du BASDAI (100) (101) Il présente l'avantage de combiner à la fois des mesures déclarées par le patient tels que : **la douleur axiale, la raideur matinale et l'atteinte périphérique** et un item objectif (**CRP ou** alternativement la **vitesse de sédimentation** en l'absence de CRP).

L'ASDAS-CRP est recommandé par l'ASAS, à la fois pour une utilisation dans la pratique clinique et dans les essais cliniques.

L'ASDAS-VS est une alternative possible. L'ASAS a validé officiellement les seuils d'activité de la maladie : un ASDAS inférieure à 1,3 est considérée comme faible, entre 1,3 et 2,1, l'activité de la maladie est modérée, entre 2,1 et 3,5 l'activité élevée. (Figure 26)

| Paramètres utilisés pour le calcul de l'ASDAS                             |  |  |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|
| 1. Lombalgie (question 2 du BASDAI)                                       |  |  |  |  |
| 2. Appréciation globale du patient                                        |  |  |  |  |
| 3. Douleurs/gonflements périphériques (question 3 du BASDAI)              |  |  |  |  |
| 4. Durée de la raideur matinale (question 6 du BASDAI)                    |  |  |  |  |
| 5. C-réactive protéine (CRP) en mg/l ( ou vitesse de sédimentation (VS) ) |  |  |  |  |

| ASDAS <sub>CRP</sub>      |                                       |                                          |                                             |                  |
|---------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------|
| 0,12 * Lombalgie totale + | 0,06 * Durée du dérouillage + matinal | 0,11 * Appréciation globale du patient + | 0,07 * douleur / gonflement + périphériques | 0,58 * Ln(CRP+1) |

| ASDAS <sub>VS</sub>       |                                       |                                          |                                             |             |
|---------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------|
| 0,08 * Lombalgie totale + | 0,07 * Durée du dérouillage + matinal | 0,11 * Appréciation globale du patient + | 0,09 * douleur / gonflement + périphériques | 0,29 * √ VS |

**ASDAS<sub>CRP</sub> est à préférer mais ASDAS<sub>VS</sub> peut être utilisé dans les cas où la CRP n'est pas disponible.**  
 CRP en mg/l tous les indices d'évaluation sont sur une échelle de 10 cm

Figure 26 : ASDAS(100)

### 1.1.3. Autres

Pour les atteintes articulaires périphériques prédominantes, il peut être fait appel aux outils classiques d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde, avec les différentes définitions de rémission selon l'outil (DAS28, DAS44, CDAI (Clinical Disease Activity Index), définition EULAR /ACR).

Pour le rhumatisme psoriasique, un outil de mesure a été proposé : l'état de **Minimal Disease Activity(MDA)** (102).

1. **Indices fonctionnels** La fonction physique est un domaine important à évaluer dans la SpA axiale (86) (103).

L'outil le plus employé est le **Bath Ankylosing Functional Index (BASFI)**. Il évalue les capacités fonctionnelles et les aptitudes physiques du patient lors d'activités de la vie quotidienne. Elles sont appréciées au moyen de dix questions, avec pour chacune d'entre elles une échelle visuelle analogique évaluant la possibilité pour le malade à effectuer la tâche en question, depuis son accomplissement sans difficultés jusqu'à la complète impossibilité à la réaliser. Le score BASFI total est la moyenne des 10 questions et varie de 0 à 10. (Figure 27)

Cet indice est reconnu et validé comme ayant une bonne sensibilité aux changements. En revanche, l'interférence possible d'autres le rend peu spécifique.

Marquer d'un trait la réponse à chacune des questions ci-dessous en vous référant à la dernière semaine.

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

Figure 27 : BASFI (86)

## 1.2. Indices métriques et de mobilité

La SpA entraîne un risque d'ankylose progressive des structures axiales (rachis et cage thoracique). Cette ankylose sera à l'origine d'une gêne fonctionnelle potentiellement majeure, voire de complications graves, respiratoires en particulier d'où la nécessité absolue du suivi et de la surveillance de l'évolutivité de ces mobilités chez un malade atteint de SpA. Des indices composites ont été développés afin de simplifier l'évaluation de ces atteintes, le plus connu étant le **Bath Mobility Index (BASMI)** (104). (Tableau 14).

**Tableau 14 : Bath Mobility Index (BASMI) (105)**

| Critères                        | 0   | 1        | 2   |
|---------------------------------|-----|----------|-----|
| Rotation cervicale (degré)      | 70  | 20 à 70  | <20 |
| Distance tragus-mur (cm)        | <15 | 15 à 30  | 30  |
| Flexion latérale du rachis (cm) | 10  | 5 à 10   | <5  |
| Flexion lombaire (cm)           | 4   | 2 à 4    | <2  |
| Distance inter malléolaire (cm) | 100 | 70 à 100 | <70 |

Le Score final (compris entre 0 et 10) correspond à la somme obtenue pour chacune des 5 mesures

## 1.3. Indices évaluant la qualité de vie

La mesure de la qualité de vie est réalisée au cours des SpA grâce à plusieurs questionnaires validés

**a) L'Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)** (106) C'est un questionnaire de qualité de vie validé spécifiquement pour la SpA (Tableau 15).

**b) le Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36)**

**c) EuroQol** (107) (108).

**d) SF-12 (Le SF-12 Physical Component Summary Scale)** (106)

**Tableau 15 : L'Ankylosing Spondylitis Quality of Life (106)**

| Veuillez indiquer pour chacune des rubriques suivantes l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui en répondant par oui ou non dans la case appropriée |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Mobilité</b>                                                                                                                                                              |  |
| Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied                                                                                                                               |  |
| J'ai des problèmes pour me déplacer à pied                                                                                                                                   |  |
| Je suis obligé(e) de rester alité(e)                                                                                                                                         |  |
| <b>Autonomie de la personne</b>                                                                                                                                              |  |
| Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi                                                                                                                              |  |
| J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)                                                                                                               |  |
| Je suis incapable de me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)                                                                                                                  |  |
| <b>Activités courantes</b>                                                                                                                                                   |  |
| Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes                                                                                                                |  |
| J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes                                                                                                                    |  |
| Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes                                                                                                                        |  |
| <b>Douleur /gêne</b>                                                                                                                                                         |  |
| Je n'ai ni douleur ni gêne                                                                                                                                                   |  |
| J'ai des douleurs ou une gêne modérée                                                                                                                                        |  |
| J'ai des douleurs ou une gêne extrême                                                                                                                                        |  |
| <b>Anxiété /dépression</b>                                                                                                                                                   |  |
| Je ne suis ni anxieux ni déprimé                                                                                                                                             |  |
| Je suis modérément anxieux ou déprimé                                                                                                                                        |  |
| Je suis extrêmement anxieux ou déprimé                                                                                                                                       |  |
| Par rapport au niveau général de ma santé au cours des 12 derniers mois, mon état de santé, aujourd'hui est :                                                                |  |
| Meilleur                                                                                                                                                                     |  |
| A peu près le même                                                                                                                                                           |  |
| Pire                                                                                                                                                                         |  |
| L'ASQoL varie de 0 à 18, toute réponse positive (oui) sera cotée 1 et les réponses négatives (non) cotées 0                                                                  |  |

**2. Indices d'appréciation globale** Le Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G) (109) est un indice regroupant plusieurs aspects de la maladie : la douleur, la fatigue, le retentissement physique et psychique de la maladie.

#### 1.4. Indices évaluant la réponse au traitement

##### 1.4.1. ASAS

Les critères de réponse ASAS ont été établis à partir des résultats de cinq essais cliniques sur les AINS contre placebo (110) (111). Ils comportent quatre items : **1. la douleur nocturne rachidienne 2. L'appréciation globale de la maladie par le patient dans la dernière semaine 3. L'état fonctionnel 4. La raideur matinale.**

ASAS20 Juge l'efficacité d'un traitement par une amélioration relative d'au moins 20 % et d'au moins 10mm sur une EVA allant de 0 à 100mm par rapport à l'état initial d'au moins 3 des 4 items. Le quatrième item restant ne doit pas s'être dégradé de 20 % ou plus, ou de 10mm ou plus sur l'EVA (112) (113) (106) (112) (87) (114).

ASAS 40, 50,70 : Les critères de réponse ASAS 40 comprennent quatre domaines identiques aux critères d'amélioration ASAS 20, ils sont définis par l'amélioration relative d'au moins 40 % par rapport à l'état initial et au moins 20mm d'amélioration sur l'EVA d'au moins trois des quatre items de l'ASAS, avec l'absence de dégradation du quatrième item de 40 % ou plus, et de 20mm ou plus sur l'EVA. La même démarche est appliquée aux critères de réponse ASAS 50 (115) (116) et ASAS 70 (117), qui peuvent être utilisés pour évaluer des amplitudes de réponse plus importantes et parfois plus pertinentes en pratique quotidienne (88)

ASAS 5/6 : Les critères de réponse ASAS 5/6 évaluent six items, comprenant en plus des 4items de l'ASAS, la **mobilité rachidienne** (mesurée par la flexion rachidienne latérale) et le syndrome inflammatoire, mesuré par la **CRP**. La réponse thérapeutique avec l'ASAS 5/6 est définie par une amélioration d'au moins 20 % d'au moins cinq des six items sans dégradation du sixième item (87)

#### Critères de rémission partielle ASAS

L'ASAS a défini un état de rémission partielle, qui correspond à une très faible activité de la maladie, comme une amélioration d'une valeur de moins 2 (sur une échelle de 0 à 10) dans chacun des quatre items (112) (87)

### **1.4.2. BASDAI 50**

Le critère de réponse BASDAI 50 est défini comme une amélioration du score BASDAI de 50 % ou plus par rapport au BASDAI

## 2. Initial Critères d'activité radiologique

La progression structurale est actuellement mesurée par le score mSASSS (modified Stokes AS Spinal Score), un outil validé et fiable qui permet d'évaluer l'évolution radiographique rachidienne dans le temps, avec une durée minimale requise pour une sensibilité au changement acceptable de 2 ans (107). Les autres systèmes de mesure, tels que le RASSS (Radiographic AS Scoring System) ou le BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) (16) sont utilisés à une moindre fréquence pour des raisons de faisabilité ou de sensibilité au changement respectivement. (Tableau 16)

**Tableau 16 : Scores radiographiques BASRI, SASSS et mSASSS(16)**

|                                                      | Bath ankylosing spondylitis radiology index (BASRI)                                                                                                                                                                                                                                    | Stoke ankylosing spondylitis spinal score (SASSS)                                                                                      | SASSS modifié (mSASSS)                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Région anatomique évaluée                            | Rachis lombaire (face et profil)<br>Rachis cervical (profil)<br>Articulations sacro-iliaques<br>Articulations coxo-fémorales                                                                                                                                                           | Rachis lombaire (profil) : angles vertébraux antérieurs et postérieurs, du plateau inférieur de T12 au plateau supérieur de S1         | Rachis lombaire (profil) : du plateau inférieur de T12 au plateau supérieur de S1<br>Rachis cervical (profil) : du plateau inférieur de C2 au plateau supérieur de T1 |
| Cotation                                             | 0 : normal<br>1 : anomalie douteuse<br>2 : faible (érosions, squaring ou sclérose, avec ou sans syndesmophytes, sur $\leq 2$ vertèbres)<br>3 : modérée (syndesmophytes, sur $\geq 3$ vertèbres, avec ou sans fusion touchant 2 vertèbres)<br>4 : sévère (fusion de $\geq 3$ vertèbres) | 0 : normal<br>1 : début de lésion d'un angle (érosion, sclérose ou squaring)<br>2 : syndesmophyte incomplet<br>3 : pont osseux complet | 0 : normal<br>1 : début de lésion d'un angle (érosion, sclérose ou squaring)<br>2 : syndesmophyte incomplet<br>3 : pont osseux complet                                |
| Score total (la cotation la plus élevée est retenue) | Score total : 2 à 16                                                                                                                                                                                                                                                                   | Score total : 0 à 72                                                                                                                   | Score total : 0 à 72                                                                                                                                                  |

### 2.1. Radiographie standard

Quatre scores radiographiques ont été proposés au cours des dix dernières années :

**a) Le score Bath ankylosing spondylitis radiology index (BASRI) :** Il existe sous deux formes: BASRI-spine et BASRI-total. (119) (120).

### **b) Le Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS) (121).**

Les 4 coins de chaque vertèbre sont examinés et cotés entre 0 (normal) 1 pour (érosion, mise au carré ou sclérose), 2 pour (un syndesmophyte) et 3 pour (un pont osseux total) à chaque site, donnant un score maximal possible de 72.

**c) Le modified SASSS (MSASSS)** Il évalue de la même façon avec la même cotation sur le cliché de profil l'angle vertébral mais uniquement antérieur à l'étage lombaire (inférieur de D12 à supérieur de S1), mais aussi cervicale (inférieure de C2 à supérieur de D1), avec un score total variant de 0 à 72 (33). Les anti-TNF alpha n'ont pas montré d'effet sur la progression des lésions structurales du rachis avec le mSASSS(69)(122).

### **d) Le score RASSS (Radiographic ankylosing spondylitis spinal score)**

Le RASSS se différencie donc principalement du mSASSS par la prise en compte des vertèbres T10 à T12, mais aussi par les deux points suivants :

- les érosions ne sont pas analysées ni comptabilisées
- la mise au carré (squaring) n'est pas analysée à l'étage cervical pour éviter les faux positifs. Le RASSS apparaît supérieur au mSASSS pour la sensibilité au changement (progression radiographique) ainsi que pour la quantification de la production osseuse.

## **2.2. Scores IRM**

Les travaux sont moins avancés dans le domaine de l'IRM, et font l'objet du groupe de travail de l'OMERACT (123). Depuis 2001, plusieurs scores IRM ont été proposés pour apprécier et quantifier la présence et l'évolution de lésions inflammatoires des articulations sacro-iliaques et du rachis sur les séquences STIR.

**a) Le score IRM de Leeds** Le groupe de Leeds a proposé leur premier score, en 2001 (124), ce score paraît intéressant pour étudier le devenir des patients avec des lésions inflammatoires initiales certaines et/ou sévères (125). Pour l'inflammation des sacro-iliaques, c'est la présence et l'extension de l'œdème osseux dans la portion synoviale de l'articulation qui est cotée.

**b) Le SPARCC** Le score de rachis proposé en 2005 et modifié en 2007 (126). Ce n'est pas un score conçu pour le diagnostic des formes débutantes. Il est intéressant et sensible pour évaluer la réponse thérapeutique dans les études cliniques (127) (126). Le score canadien SPARCC des sacro-iliaques intègre en plus l'intensité du signal de l'œdème (125).

Le scoring des lésions inflammatoires du rachis et des sacro-iliaques avec le SPARCC est possible sur une IRM corps entier, avec une très bonne concordance entre le score sur IRM corps entier et le score sur IRM conventionnelle (128) (129).

**a. ASspiMRI** a été publié en 2003 par le groupe de Berlin (130). Ce score est basé sur l'analyse détaillée de l'unité disco vertébrale sur une seule coupe IRM sagittale médiane avec un score d'activité semi-quantitatif ASspiMRI-a en T1 FATSAT avec injection de gadolinium, et en STIR évaluant l'inflammation (œdème de la moelle osseuse, avec ou sans érosion vertébrale) de 0 à 6 par unité vertébrale, ainsi qu'un score de lésions chroniques évaluant le dommage structural sur le même système d'unités vertébrales (130) (131) (132) (133).

## **2.3. Scores échographiques**

Plusieurs scores échographiques ont été proposés pour les spondylarthrites. La cotation peut être qualitative, semi-quantitative ou quantitative. Les mieux validés seront décrits ci-dessous.

**a) Le score Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS)** (79) Développé en 2003, Il s'agit d'un score quantitatif qui évalue les enthèses uniquement en mode B.

**b) Le score D'Agostino et al.** (75) C'est un score semi-quantitatif plus complet qui étudie les sites suivants : le tendon achilléen, le grand trochanter, le pubis, les insertions tendineuses de la patella, l'aponévrose plantaire, le tendon tibial antérieur et les épicondyliens latéraux et médiaux de façon bilatérale.

**c. Le score de Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES)** (134) Il évalue 5 sites du membre inférieur (tendon d'Achille, bourse pré- et rétro-achilléenne, fascia plantaire, coussinet adipeux sous-calcanéen, cortical osseuse du talon)

**d. Le score Madrid Sonographic Enthesis Index (MASEI)** (135) (136) Il évalue 6 sites enthésitiques de façon bilatérale. Ce score est pondéré de 0 à 3 concernant 3 lésions élémentaires (calcification, érosion et anomalies doppler) auxquelles viennent s'ajouter l'épaisseur du tendon et la présence d'une bursite cotée 0 ou 1.

## **I. PRONOSTIC**

Le spectre des profils évolutifs de la maladie étant très large, y compris en termes de sévérité, il paraît important de pouvoir déterminer précocement quel patient aura probablement une forme sévère.

Pour les formes axiales, certains facteurs ont été identifiés comme associés à une plus grande progression radiographique tels que (131)

- ❖ Le sexe masculin : Il a été rattaché à une progression radiographique plus rapide siégeant majoritairement aux sacro-iliaques tandis que le sexe féminin est associé à une progression structurale plus lente, localisée préférentiellement au rachis cervical. Une étude de cohorte suédoise avec un suivi de plus de 5 ans a mis en évidence une atteinte structurale rachidienne plus sévère chez les hommes. D'après une récente étude observationnelle, le sexe masculin apparaissait également comme un facteur de progression structurale. Reste à déterminer si le sexe seul ou en association avec d'autres facteurs sociétaux comme une lourde charge de travail peut être considéré comme un facteur prédictif de progression radiographique.
- ❖ Le tabagisme : qui est associé de manière indépendante à la progression radiographique rachidienne. Il semble être un prédicteur de progression structurale plus robuste chez les hommes
- ❖ L'obésité a également été identifiée comme un prédicteur de progression structurale rachidienne pour les deux sexes (137).
- ❖ Le « stress mécanique » lié aux activités professionnelles physiquement exigeantes amplifiait les effets délétères de l'inflammation sur la progression radiographique dans la SpA.

- ❖ Certains biomarqueurs associés comme la protéine C-réactive (CRP), les métalloprotéinases matricielles-3 (MMP-3), le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), la calprotectine et la visfatin ; cependant, seule l'utilisation de la CRP est actuellement recommandée en pratique clinique. Une CRP élevée est fortement prédictive de progression radiographique chez les patients atteints de SpA sous traitement conventionnel ou anti-TNF. La diminution de la CRP a été corrélée à une baisse de l'inflammation rachidienne à l'IRM.
- ❖ L'inflammation IRM avec des transformations graisseuses, l'ossification ou la présence de syndesmophytes à l'inclusion.
- ❖ L'activité élevée de la maladie.

Les facteurs prédictifs de progression radiographique sont résumés dans le Tableau 17.

La valeur prédictive à l'échelon individuel n'est cependant pas établie.

Le pronostic global est moins sévère que celui de la polyarthrite rhumatoïde, cependant, comme pour d'autres maladies inflammatoires chroniques, il existe une surmortalité au cours de la spondylarthrite, du fait d'une augmentation du risque cardiovasculaire. L'excès de mortalité est corrélé à l'activité inflammatoire de la maladie.

**Tableau 17 : Facteurs prédictifs de progression radiographique de la spondyloarthrite axiale (131)**

| Caractéristiques des patients | Biomarqueurs  | Scores d'activité | Imagerie                    |
|-------------------------------|---------------|-------------------|-----------------------------|
| Sexe masculin                 | CRP           | ASDAS             | Syndesmophytes préexistants |
| Tabagisme                     | VS            | BASDAI            | IRM-BME                     |
| Obésité                       | MMP-3         |                   | Lésions graisseuses en IRM  |
| Stress mécanique              | VEGF          |                   |                             |
|                               | Calprotectine |                   |                             |
|                               | Visfatin      |                   |                             |

CRP : protéine C-réactive ; VS : Vitesse de sédimentation ; MMP-3 : Métalloprotéases matricielles-3 ; VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ; ASDAS : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score ; BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index ; IRM-BME : Œdème médullaire en IRM ; IRM : Imagerie par résonance magnétique.

## **J. TRAITEMENT**

### **1. Objectifs et principes généraux : (138)**

Les objectifs du traitement sont multiples : Améliorer la qualité de vie, contrôler les symptômes notamment la douleur et la raideur, réduire l'inflammation, et contrôler ainsi l'activité de la maladie et obtenir une rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité. L'objectif final étant de prévenir les dommages structuraux, afin de préserver ou restaurer les capacités fonctionnelles, l'autonomie et la participation sociale des patients. (138)

Le diagnostic et la prise en charge doivent être les plus précoces possible .il existe des arguments scientifiques en faveur de l'existence d'une fenêtre d'opportunité dans la SpA, et tout particulièrement ses formes périphériques associées au psoriasis, qui font état d'une valeur pronostique favorable de l'introduction précoce d'un traitement médicamenteux spécifique.

La réduction précoce de l'inflammation et la prévention de la formation osseuse constituent des voies potentielles pour l'arrêt de la progression radiographique.

Les données de la cohorte OASIS indiquent que l'activité de la maladie est corrélée à la progression structurale de la spondylarthrite ankylosante et confortent le concept de "treat-to-target" dans les spondyloarthrites axiales. (9)

Les modalités de prise en charge et de suivi doivent être adaptées à la présentation de la maladie.

### **2. Moyens thérapeutiques**

Le meilleur traitement de la spondylarthrite ankylosante, selon les groupes d'études de l'Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) et European League Against Rheumatism (EULAR), combinerait des agents pharmacologiques et non pharmacologiques.

#### **2.1. Prise en charge non pharmacologique**

##### **2.1.1. Education thérapeutique du patient**

L'information et l'éducation thérapeutique font partie intégrante de la prise en charge non pharmacologique d'un malade atteint de spondyloarthrite. Il a ainsi été montré dans le cadre d'une étude ouverte prospective qu'un programme d'éducation thérapeutique de 3 jours

(séances d'enseignement, kinésithérapie individuelle et en groupe, échanges...) permettait d'obtenir une amélioration significative des connaissances sur la maladie et des mobilités rachis/hanches (139).

### **2.1.2. Traitement physique**

La pratique d'un exercice régulier tout au long de l'évolution de la maladie est primordiale (140). Cependant, le patient doit choisir une activité physique adaptée à ses limites et savoir s'arrêter lorsque son corps donne des signes de fatigue. (140)

Des séances de kinésithérapie sont aussi à envisager afin de corriger ou de minimiser les déformations vertébrales et articulaires préconisées mais elle doit être considérée dans les formes sévères, en particulier axiales. (138)

Toutefois, dans des cas extrêmes, ni la kinésithérapie, ni les agents pharmacologiques ne sont suffisants pour soulager efficacement la douleur et maintenir la mobilité. (140)

#### **2.1.2.1. Rééducation**

##### **➤ Les objectifs**

La rééducation fonctionnelle au cours des Spondyloarthrites a un intérêt incontestable (141)(135)(142).

##### **Les moyens**

Elle comprend la kinésithérapie et l'appareillage.

- **La kinésithérapie** combinée aux traitements médicamenteux, a fait la preuve de son efficacité sur la limitation fonctionnelle. (143) Elle associe :

- Les techniques antalgiques directes tels les massages et la physiothérapie
- Les techniques visant les déficiences associées :
  - La mobilisation thoracique, rachidienne et articulaire périphérique avec des postures.
  - Des exercices visant à améliorer la capacité à l'effort.

- Un travail musculaire d'étirement et de renforcement

- **L'appareillage** : L'objectif est de lutter contre les déformations rachidiennes dans le plan sagittal avant le stade d'ankylose. Différentes orthèses peuvent être proposées dont les plus connus sont :

- Le corset lombaire lordosant de Cochin
- Le corset thoraco-lombaire de Swaïm pour les cyphoses thoraciques évolutives(141).

➤ **Les principes :**

La kinésithérapie doit être commencée le plus précocément possible dans l'histoire de la maladie et la pratique régulière des exercices sur le long terme est particulièrement importante. (144).

- Les exercices de mobilisation : Associent durant la même séance des mobilisations passives, actives et des postures. Ils sont dirigés vers les zones susceptibles de s'enraidir ou en cours d'enraidissement.

- Les exercices de renforcement musculaire

- Les exercices générales : Comportent un travail général des membres dont l'objectif est d'entretenir la forme physique et les capacités aérobies.

➤ **Les indications :**

- En phase de poussée : La rééducation est réalisée principalement à visée antalgique (141).

- En phase de rémission : Les objectifs de la rééducation seront : (141)

- La lutte contre la douleur résiduelle
- Un travail centré sur les amplitudes articulaires dont l'objectif de récupération et/ ou d'entretien selon le stade de la maladie
- Un renforcement musculaire segmentaire

- Une correction posturale
- Un réentraînement à l'effort.

- Programme de rééducation : Il existe peu de protocoles pré établis pour guider les séances de rééducation particulièrement le dosage, la durée et l'intensité des exercices ainsi que l'adhésion des patients. (145)

#### **2.1.2.2. Les auto-exercices**

Une pratique pluriquotidienne est indispensable. (138)

- Les postures sont à réaliser autant que possible, ou au minimum 15 minutes deux fois par jour.

- Les exercices respiratoires, les exercices rachidiens et ceux concernant les articulations périphériques sont aussi préconisés pendant une durée de 20 à 40 minutes par jour.

La durée de l'auto-rééducation sera adaptée et personnalisée en fonction des disponibilités et de la pénibilité.

#### **2.1.2.3. L'activité professionnelle**

La survenue de la Spondyloarthrite chez des sujets jeunes et actifs conditionne souvent leur avenir professionnel. L'incapacité des patients de poursuivre leur travail retentit de façon considérable sur leur vie sociale et affective. Ses retombées économiques touchent aussi bien le malade que la société. (146)

#### **2.1.2.4. L'activité sportive**

Tous les sports augmentent globalement la capacité fonctionnelle respiratoire et la mobilité de la cage thoracique. Il faut favoriser les sports qui favorisent l'étirement du rachis et le jeu articulaire au niveau des membres (natation, gymnastique, volley-ball...)

### **2.1.3. Prise en charge médico-psychologique**

Le retentissement psychologique des spondyloarthrites doit être pris en charge. Elle a pour objectif soit d'obtenir un changement de comportement du patient grâce à des interventions suggestives telles que les thérapies cognitivo-comportementales, soit de prendre en compte l'impact affectif lié à la maladie organique, aux soins et aux modifications existentielles incidentes grâce à des prises en charge psychodynamiques

### **2.1.4. L'arrêt du tabac**

Les travaux récents confirment l'effet néfaste du tabac sur l'évolution et la sévérité de la maladie, y compris structurale, et la moindre réponse thérapeutique dans la SpA axiale et le rhumatisme psoriasique (138).

Il existe par ailleurs des bénéfices de l'arrêt du tabagisme sur les comorbidités cardiovasculaires ou pulmonaires.

## **2.2. Prise en charge pharmacologique**

### **2.2.1. Traitement symptomatique**

#### **2.2.1.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Les AINS constituent le traitement de référence de première intention, en l'absence de contre-indication, pour la prise en charge médicamenteuse des manifestations rhumatologiques de la SpA. Le choix de la molécule prescrite pourra s'appuyer sur les particularités individuelles du patient traité, notamment en termes de risques cardiovasculaire, rénal ou digestif. (138)

Le choix de l'AINS sera basé sur l'appréciation des risques cardiovasculaires, gastrointestinaux et rénaux, en privilégiant, le naproxène si des facteurs de risque cardiovasculaire sont relevés chez le patient ou un inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase en cas de problème digestif. Chez les patients à risque gastro-intestinal accru qui répondent bien à un AINS traditionnel, un gastroprotecteur ou un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) peut être utilisé (147).

La posologie qui devra initialement être ciblée, sauf intolérance, sur la pleine dose recommandée, devra ensuite être adaptée individuellement, en optimisant selon la galénique (libération prolongée) et l'horaire de prise pour mieux couvrir les réveils nocturnes et le dérouillage matinal.

L'absence de réponse aux AINS ne sera retenue qu'après échec d'au moins 2 AINS différents pris à pleine dose et pendant une durée minimale de 2 semaines chacun. Les données scientifiques actuelles en termes de balance bénéfices/risques attendue plaident en faveur d'un recours à la demande aux AINS, basé sur l'évolution des symptômes de la maladie, et ne peuvent justifier une prescription systématique et continue chez ces malades.

Les AINS permettent habituellement un contrôle efficace des signes et symptômes articulaires de la maladie et entraînent une amélioration rapide des rachialgies inflammatoires et de la raideur. Leur effet n'est toutefois pas significatif sur les marqueurs biologiques de l'inflammation.

Cependant, à ce jour, l'action structurale des AINS dans l'axSpA n'étant pas établie, nous ne sommes pas en mesure de confirmer avec certitude l'effet modificateur de la maladie des AINS et leur efficacité sur la prévention des syndesmophytes radiographiques. Des études supplémentaires seront nécessaires pour vérifier l'impact des AINS sur la progression structurale (131).

Ainsi, l'administration des AINS doit être réservée aux patients symptomatiques compte tenu du risque lié à leur utilisation prolongée par rapport au bénéfice attendu sur la progression structurale. Le recours aux AINS en continu, mais sans atteindre la dose maximale, est recommandé en cas de rechute secondaire à l'arrêt du traitement ou à une réduction posologique. Les effets bénéfiques potentiels des AINS en continu chez les patients qui présentent des facteurs prédictifs de progression de la maladie devront faire l'objet de prochaines études (131).

### **2.2.1.2. Antalgiques**

Pour la moitié des patients SpA, un traitement par AINS seul ne suffirait pas à contrôler leurs symptômes (148). Les antalgiques peuvent alors être utilisés pour les douleurs résiduelles, ou en cas de contre-indication ou d'échec dû à une inefficacité ou une mauvaise tolérance du traitement. À notre connaissance, l'utilisation des antalgiques dans la SpA n'a fait l'objet d'aucun essai clinique randomisé dans la littérature et Il n'y a pas d'élément de spécificité d'antalgique, ni d'information nouvelle dans ce domaine (138).

### **2.2.1.3. Corticothérapie**

La corticothérapie générale n'est pas justifiée dans la majorité des cas, en particulier dans les formes axiales (138).

L'absence d'effet symptomatique pertinent à moyen et à long terme, et la fréquence et la gravité des effets secondaires de la corticothérapie générale rend son emploi inapproprié dans la prise en charge de la plupart des malades atteints de SpA. Il n'y a pas d'étude contrôlée récente argumentant en faveur d'un effet de la corticothérapie générale sur les manifestations axiales de SpA.

Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées pour les arthrites et les enthésites. Les infiltrations ciblées en revanche, intra-articulaires en périphérie, voire dans les articulations sacro-iliaques, ou ciblant une enthèse inflammatoire permettent un contrôle habituellement rapide des symptômes des malades dont la diffusion des atteintes est limitée.

## **2.2.2. Traitement de fond**

### **2.2.2.1. Conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug ( DMARDcs ) (méthotrexate, sulfasalazine et léflunomide)**

Les traitements de fond conventionnels synthétiques (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique, mais ils n'ont montré aucune efficacité pour traiter les formes axiales ou enthésitiques isolées (138). Une revue systématique de la littérature sur le méthotrexate (149)

et deux études sur le léflunomide (150) (151) ont conclu qu'il n'y avait pas de preuve évidente de leur efficacité dans la SA. Les essais allemands ASCEND (Ankylosing Spondylitis Study Comparing ENbrel and Sulfasalazine Dosed Weekly) et ESTHER (Enbrel Sulfasalazine Early Axial Spondyloarthritis) ont montré que l'effet de la sulfasalazine était limité et surtout significativement inférieur à celui de l'étanercept dans cette indication (152) (153).

Ces DMARDcs auraient certains bénéfices pour traiter les formes périphériques et extra-articulaires (rhumatisme psoriasique, uvéites, psoriasis, maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), etc.) (154) (155).

Toutefois, aucun de ces médicaments n'a permis de prévenir ou de diminuer significativement la progression structurale.

L'utilisation de ces traitements de fond conventionnels pourrait être envisagée chez les malades présentant une atteinte articulaire périphérique insuffisamment contrôlée par les AINS et/ou les injections locales de corticoïdes. Le choix de la molécule sera adapté individuellement au profil du patient, avec par exemple, un choix préférentiel en faveur du leflunomide ou du méthotrexate en cas d'atteinte cutanée psoriasique associée ou de la salazopyrine en cas d'uvéites récidivantes (156)

Une thérapie combinée de DMARDs peut être envisagée, particulièrement chez les patients présentant des facteurs de mauvais pronostic, une plus grande activité de la maladie, une maladie d'apparition récente, et une résistance à la monothérapie (157) (158).

### **La sulfasalazine (Salazopyrine®) :**

C'est un inhibiteur de la synthèse de prostaglandines, couplé à la sulfapyridine, un sulfamide antibactérien. Il a une activité anti-inflammatoire

La posologie usuelle est de 1 g 2 fois par jour, atteinte par paliers hebdomadaires de 500 mg. La SSZ verrait son efficacité modifiée selon le stade de la maladie. (159) Elle serait plus efficace dans les formes précoces (139). Elle serait également bénéfique pour le traitement des uvéites car elle réduirait le nombre de rechutes (139) (65). À noter que le délai d'efficacité est long, pouvant atteindre jusqu'à 3 mois.

### **Le méthotrexate (Novatrex®, Métoject®) :**

Le méthotrexate (MTX) est un immunosuppresseur bien connu, analogue de l'acide folique, qui inhibe la dihydrofolate réductase (DHR) grâce à un mécanisme compétitif, bloquant ainsi la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

Dans le domaine de la spondyloarthrite (SpA), le méthotrexate n'a d'AMM que dans le rhumatisme psoriasique (Rhum Pso) ; il n'y a donc pas d'AMM pour le méthotrexate dans la spondylarthrite ankylosante (SA), dans les autres SpA axiales (formes non radiographiques), ni dans les SpA périphériques qui ne pourraient être considérées comme Rhum Pso (sans psoriasis personnel ni familial proche). Efficacité et preuve Pour la SA, très peu d'études ont été consacrées au méthotrexate, 3 dans la revue Cochrane portant jusqu'à juin 2012, toutes les 3 d'effectifs et de méthodologie limités, et finalement sans preuve d'efficacité symptomatique en utilisant les indices habituels. Ceci soutient les recommandations ASAS/EULAR, les recommandations de la SFR et les recommandations américaines de ne pas utiliser le MTX comme « DMARD » en cas d'échec des AINS dans la SA. Il en est de même pour les formes axiales mais non radiographiques où il n'y a là aucune étude dédiée. Ceci vaut bien entendu pour les manifestations axiales ; mais le niveau de preuve d'une efficacité du méthotrexate sur les enthésites périphériques est encore plus faible, ce qui fait considérer qu'il n'y a pas de place aujourd'hui pour le méthotrexate dans les manifestations enthésitiques périphériques des SpA. Concernant les formes articulaires périphériques sans psoriasis, nous ne disposons d'aucune étude dédiée et de très peu d'informations extrapolables à d'autres études. Une spondyloarthrite de type périphérique articulaire étant de plus parfois difficile à différencier d'un rhumatisme psoriasique ou d'une polyarthrite séronégative, le MTX peut être envisagé (160).

La posologie usuelle est de 5 à 7,5 mg/semaine, à augmenter si besoin par palier de 2,5 ou 5 mg/semaine jusqu'à un maximum de 25 mg/semaine.

Ce médicament possède une toxicité hématologique et hépatique dose-dépendante, ainsi qu'un effet tératogène nécessitant la prise concomitante d'une contraception efficace. L'apparition de ces effets indésirables peut être limitée par une supplémentation en acide folique, à raison de 10 mg/semaine administrés 24 à 48 heures après le MTX (159).

La surveillance du traitement porte essentiellement sur la numération-formule sanguine (NFS), la fonction respiratoire et surtout les transaminases (risqué plus élevé dans cette indication de toxicité hépatique)

**Le léflunomide (Arava®) :**

C'est un immunodépresseur inhibant la dihydro-orotate déshydrogénase et, par conséquent, la synthèse des bases pyrimidiques. Il possède également une action anti-proliférative sur les lymphocytes T activés (159).

Comme pour les deux traitements précédents, il ne présente qu'une efficacité limitée pour traiter les arthrites périphériques et ne serait réellement efficace que dans le rhumatisme psoriasique avec une efficacité faible sur les manifestations cutanées (139).

**2.2.2.2. Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug  
(DMARD b) ou biothérapies ou biomédicaments**

Les biothérapies peuvent être définies comme des traitements issus du vivant.

L'avènement de ces thérapies a révolutionné la prise en charge des rhumatisme inflammatoire chronique y compris les spondyloarthrites

Le recours aux DMARD biologiques, comme les inhibiteurs du TNF (anti-TNF) et de l'Interleukine-17 (anti-IL-17), est recommandé en traitement de deuxième ligne en cas de résistance aux AINS (131).

L'échec des AINS dans les formes axiales est défini comme : objectif non atteint (douleur/niveau d'activité) après au moins deux molécules de classe différente prises durant au moins 15 jours chacune, ou nécessité de posologies maximales prolongées avec risque d'effets secondaires (138). La non-réponse est également exprimée par des marqueurs d'activité au-delà de certains seuils ( $BASDAI \geq 4$ ,  $ASDAS \geq 2,1$ ) (Tableau 18). Ces éléments d'activité doivent être présents dans la durée, une seule valeur élevée isolée n'est pas suffisante. La présence d'éléments objectifs est nécessaire : CRP élevée sans autre cause, imagerie positive (radiographie sacro-iliaque positive selon les critères de New York modifiés, ou sacro-iliite inflammatoire en IRM). Le choix d'un biomédicament sera fait dans le respect des indications

et contre indications des différents biomédicaments, prenant en compte l'ensemble des manifestations rhumatologiques et extra-articulaires de la maladie, ainsi que les comorbidités.

**Tableau 18 : indications des anti-TNF alpha (138)**

| SpA axiale                                                                                                                                                                                                                                                                                   | SpA périphérique articulaire                                                   | SpA périphérique enthésitique                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Réponse AINS insuffisante +<br>BASDAI $\geq 4^*$<br>ou ASDAS $\geq 2,1^*$                                                                                                                                                                                                                    | Réponse AINS insuffisante +<br>$\geq 1$ DMARD<br>+<br>NAG et NAD $\geq 3^{**}$ | Réponse AINS insuffisante et $\pm$<br>infiltration<br>+<br>Signes objectifs d'inflammation<br>Douleur $\geq 5$ (item 4 du BASDAI) |
| Et                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                |                                                                                                                                   |
| Signes objectifs d'inflammation : synovites, CRP, imagerie<br>En leur absence : avis des experts avec prise en considération de l'existence et de l'évolutivité de manifestations extra-articulaires (uvéïte, MICI, psoriasis), de l'évolution structurale et du retentissement fonctionnel. |                                                                                |                                                                                                                                   |
| Valeur plus basse en cas de prise quotidienne de dose maximale d'AINS et risque cardiovasculaire<br>** Nombre inférieur si coxite ou arthrite réfractaire aux infiltrations ou progression radiographique<br>BASDAI, ASDAS, NAG, NAD, et CRP : constatés à 2 visites à un mois d'intervalle. |                                                                                |                                                                                                                                   |

### **Anti-TNF $\alpha$ :**

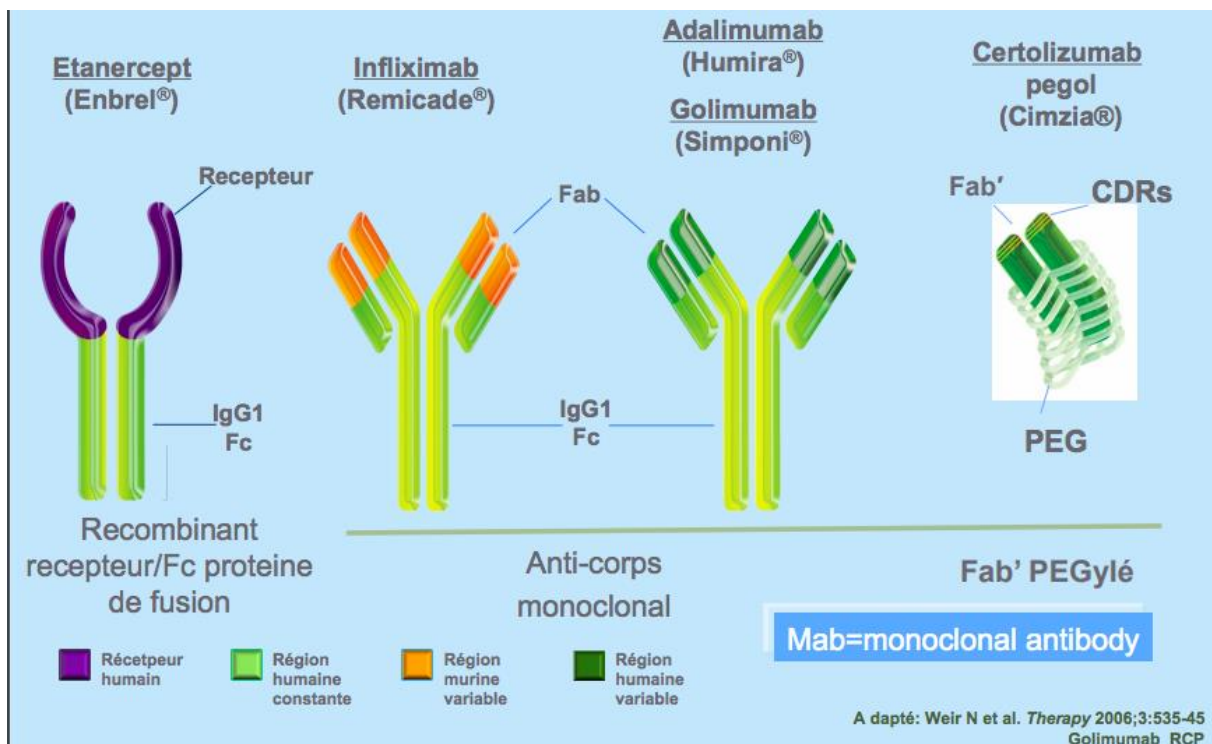
Les biomédicaments anti-TNF $\alpha$  représentent un progrès majeur dans la prise en charge de nombreuses maladies inflammatoires. Ces agents ont prouvé leur efficacité et font l'objet de recommandations pour leur utilisation en pratique. Leur profil de tolérance est de mieux en mieux connu (161).

Les anti-TNF sont disponibles depuis le début des années 2000 avec maintenant 5 molécules différentes : cela nous a permis de passer d'un anti-TNF à un autre en cas de manque d'efficacité ou problème de tolérance. (162)

Les cinq anti-TNF $\alpha$ , actuellement indiqués pour le traitement de la SpA, sont répartis en deux catégories, **les anticorps monoclonaux** (l'adalimumab, l'infliximab, le golimumab et le Certolizumab pegol **et les récepteurs solubles du TNF $\alpha$** (l'étanercept) (163).(Tableau 18)

-Anticorps Monoclonaux : Neutralise l'activité biologique du TNF $\alpha$  soluble et membranaire. Par contre, il ne neutralise pas le TNF $\beta$  (lymphotoxine  $\beta$ ) Cette lymphotoxine  $\beta$  a un récepteur spécifique et joue un rôle dans la formation et la régulation des organes lymphoïdes

-Récepteur soluble : restaure l'équilibre entre TNF $\alpha$  et récepteur soluble au TNF $\alpha$  (formation avec le TNF $\alpha$  de complexes inactifs) mime les effets des inhibiteurs naturels affinité x1000/ récepteur soluble naturel



**Figure 28 : Structure des Anti-TNF(163)**

- **L'infiximab (Rémicade®)** est un anticorps monoclonal chimérique d'origine murine. Il est administré en milieu hospitalier par voie intraveineuse (IV), en perfusion de 3 à 5 mg/kg. À l'initiation du traitement, la perfusion est répétée aux 2<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> semaines, puis toutes les huit semaines. Ce délai peut être réduit lors d'une perte d'efficacité du traitement (163).

➤ **L'adalimumab (Humira®)** est, quant à lui, un anticorps monoclonal totalement humain. Il est administré par voie sous-cutanée (SC), à raison de 40 mg tous les 15 jours (163).

➤ **Le golimumab (Simponi®)** est un anticorps monoclonal humain qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives transmembranaire et soluble du TNF $\alpha$  humain, ce qui empêche la liaison du TNF $\alpha$  à ses récepteurs. Il est utilisé à raison de 50 mg administrés en injection SC une fois par mois, à la même date chaque mois. Les sujets traités par le golimumab présentent une amélioration significative de leurs symptômes. Cette molécule semblerait être aussi efficace que les trois autres anti-TNF $\alpha$  (163).

➤ **Certolizumab pegol (CIMZIA®)**

Le seul anti-TNF pégylé à être dépourvu d'un fragment cristallisable (Fc). Utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate, il est indiqué pour la diminution des signes et des symptômes et l'atténuation de la progression des lésions structurales visibles à la radiographie chez l'adulte atteint de rhumatisme psoriasique actif modéré ou sévère ou de SA et chez qui le traitement par un ou plusieurs agents de rémission a échoué. La dose recommandée de CIMZIA pour les patients adultes atteints de spondylarthrite axiale non radiographique est de 400 mg (2 injections sous-cutanées de 200 mg) au départ (semaine 0), ainsi qu'aux semaines 2 et 4, suivies de 200 mg toutes les 2 semaines ou de 400 mg toutes les 4 semaines.

➤ **L'éтанercept (Enbrel®)** est un inhibiteur du TNF $\alpha$ . Les récepteurs solubles se fixent sur le TNF $\alpha$  libre et empêchent sa liaison aux récepteurs membranaires. Il est administré par voie SC à dose hebdomadaire de 50 mg .(161)

**Tableau 19 : Modalités d'utilisation des principaux anti-TNF alpha (161)**

| <b>Biothérapie</b>        | <b>posologie</b>          | <b>Administration</b>                  | <b>modalités</b>                      |
|---------------------------|---------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|
| REMICADE®<br>(infliximab) | 3 mg/kg;<br>(...10 mg/kg) | IV aux sem 0, 2, et<br>6, puis 1/8 sem | Perfusions<br>Association au MTX (PR) |
| ENBREL®<br>(etanercept)   | 25 mg                     | SC deux fois par<br>sem                | Seul ou en association avec le<br>MTX |
| HUMIRA™<br>(adalimumab)   | 40 mg                     | SC une à deux fois<br>tous les 15 j    | Seul ou en association avec le<br>MTX |
| CIMZIA™<br>(certolizumab) | 200 mg                    | SC une fois tous<br>les 15 j           | Seul ou en association avec le<br>MTX |
| SIMPONI™<br>(golimumab)   | 50 mg                     | SC une fois tous<br>les mois           | Association avec le MTX (PR)          |

**Tableau 20 : Etudes évaluant les effets des bioDMARD sur la progression radiographique de la spA axial (131).**

Études évaluant les effets des bDMARD sur la progression radiographique de la spondylarthrite axiale.

| Étude clinique                                  | Type d'étude                                | bDMARD/ comparateur                                  | Nombre de patients/ comparateur | Durée du suivi                  | Évolution moyenne du mSASSS "ΔmSASSS" (groupe actif vs. témoins)                                                                                                                                                        | % de patients avec ou sans progression                                                                                                   | Évolution radiographique                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Van der Heijde D et al. [47], 2008              | Comparative avec cohorte historique (OASIS) | Infliximab/OASIS                                     | 156/165                         | 2 ans                           | Variation moyenne à 2 ans: 0,9 vs 1,0 (> 1 unité)                                                                                                                                                                       | Progression dans le groupe IFX vs. cohorte OASIS: 34 % vs. 35 %                                                                          | Aucune inhibition radiographique                                                                                                                    |
| Van der Heijde D et al. [48], 2008              | Comparative avec cohorte historique (OASIS) | Etanercept/OASIS                                     | 257/175                         | 2 ans                           | Variation moyenne à 2 ans: 0,91 vs 0,95 (< 0 unité)                                                                                                                                                                     | Non-progression du groupe ETN vs. cohorte OASIS: 55 % vs. 55 %                                                                           | Aucune inhibition radiographique                                                                                                                    |
| Van der Heijde D et al. [49], 2009              | Comparative avec cohorte historique (OASIS) | Adalimumab/OASIS                                     | 307/109                         | 2 ans                           | Variation moyenne à 2 ans: 0,8 vs 0,9 (< 0 unité)                                                                                                                                                                       | Non-progression du groupe ADA vs. cohorte OASIS: 55 % vs. 58 %                                                                           | Pas d'inhibition radiographique                                                                                                                     |
| Haron et al. [35], 2013                         | Étude prospective                           | Anti-TNF/Naïfs d'anti-TNF                            | 201/133                         | Durée moyenne: 2,9 ans de suivi | Baisse de 38 % du mSASSS avec anti-TNF (taux relatif 0,42 [IC 95 % 0,18-0,98] si > 3,9 ans de suivi)                                                                                                                    | Réduction de 50 % des odds de progression* avec anti-TNF (OR 0,52 [IC 95 % 0,3-0,88])                                                    | Inhibition radiographique si > 3,9 ans                                                                                                              |
| Baraliakos et al. [50], 2014                    | Étude rétrospective                         | Infliximab/cohort historique Herne                   | 22/74                           | 8 ans                           | Variation moyenne/an: 0,9 vs 1,5 (différence de 4,5 unités à 8 ans)                                                                                                                                                     | N/A                                                                                                                                      | Inhibition radiographique à 4 et 8 ans (aucune différence au cours des 4 premières années)                                                          |
| Maas et al. [51], 2017                          | Étude prospective (cohorte GLAS)            | Anti-TNF (pas de bras témoin)                        | 210                             | Jusqu'à 8 ans                   | Taux moyen de progression sous anti-TNF: 1,7 unités mSASSS entre 0-2 ans et 2-4 ans puis 1,1 et 0,8 entre 4-6 ans et 6-8 ans respectivement (moyenne pour les années 0-8: 7,0 unités)                                   | N/A                                                                                                                                      | Progression radiographique linéaire stable durant les 4 premières années puis ralentissement de la progression radiographique à 6 et 8 ans de suivi |
| Molnar et al. [34], 2018                        | Étude prospective (Cohorte SCQM)            | Anti-TNF (pas de bras témoin)                        | 432                             | Jusqu'à 10 ans                  | Variation moyenne du mSASSS: 0,9 unités à 2 ans <sup>1</sup><br>Progression du mSASSS à 2 ans: 0,01 unités pour ASDAS ≤ 1,3 vs 0,52 pour ASDAS 1,3-2,1                                                                  | Réduction de 50 % des odds de progression* avec traitement antérieur par anti-TNF (OR 0,50, IC 95 % 0,28 à 0,88)                         | Inhibition radiographique sous anti-TNF pendant ≥ 2 ans (plus élevée en cas de maladie inactive)                                                    |
| Park et al. [52], 2019                          | Étude rétrospective                         | Anti-TNF/AINS (témoins)                              | 135/80                          | 4 ans                           | Variation plus faible du mSASSS à 2 ans dans le groupe anti-TNF vs témoins (β = -0,90 [IC 95 % -1,51, -0,29])<br>Une élévation de 1 mg/dL de la CRP moyenne conduisait à une augmentation de 1,02 unités mSASSS à 2 ans | La progression radiographique* était moins fréquente lorsque la CRP moyenne était < 0,2 mg/dL <sup>2</sup> (15,7 % vs 33,7 %, p < 0,001) | Ralentissement de la progression radiographique sous anti-TNF sur 2 ans par comparaison aux AINS                                                    |
| Étude GO-RAISE [57], 2014                       | ERC sans bras radiographique témoin         | Golimumab 50 mg/100 mg                               | 111/122                         | 4 ans                           | Variation moyenne du mSASSS: 0,9/0,9 à 2 ans et 1,3/2,0 à 4 ans                                                                                                                                                         | GOL30: progression de 26,1 %<br>GOL100: progression de 28,7 % à 4 ans                                                                    | Progression radiographique stable à 2 et 4 ans<br>Aucune différence entre GOL30 et GOL100                                                           |
| Étude RAPID-SpAax phase III [58], 2018          | ERC                                         | Certolizumab/bras placebo (jusqu'à la semaine 24)    | 218/107                         | 4 ans                           | Variation moyenne du mSASSS: 0,98 unités à 4 ans (0,67 entre 0-2 ans et 0,31 entre 2-4 ans)                                                                                                                             | Aucune progression chez 90,6 % des patients à la semaine 204                                                                             | Progression radiographique limitée après 4 ans                                                                                                      |
| MEASURE-1 étude de phase III [55,56], 2017-2018 | ERC sans bras témoin<br>Étude d'extension   | Séculinumab 75 mg/150 mg<br>Séculinumab 75 mg/150 mg | 82/86<br>78/93                  | 2 ans<br>4 ans                  | Variation moyenne du mSASSS: 0,31/0,30<br>Variation moyenne du mSASSS: 1,2/1,8                                                                                                                                          | Sans progression (mSASSS < SDC) chez > 90 % des patients SA<br>Sans progression dans 79 % des cas                                        | Ralentissement durable de la progression radiographique à 2 puis 4 ans                                                                              |
| Essai ESTHER [27], 2019                         | ERC                                         | Etanercept/sulfasalazine                             | 40/36                           | Jusqu'à 6 ans                   | N/A - cette étude a évalué la progression radiographique aux SI                                                                                                                                                         | Progression radiographique nette aux SI: 7,1 % durant les 2 premières années                                                             | Réduction de la progression radiographique aux SI (jusqu'à 6 ans)                                                                                   |

N/A : non applicable ; bDMARD : biologic disease modifying anti-rheumatic drugs ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ADA : adalimumab ; IFX : infliximab ; ETN : etanercept ; GOL : golimumab ; mSASSS : modified Stokes AS Spine Score ; ΔmSASSS : mSASSS à la dernière visite - mSASSS à l'inclusion ; OASIS : Outcome Assessment in Ankylosing Spondylitis International Study ; GLAS : Groningen Leewardarden AS ; SCQM : Swiss Clinical Quality Management ; IC : intervalle de confiance ; Vs : versus ; ERC : essai randomisé contrôlé ; SDC : smallest detectable change ou le plus petit changement détectable ; SI : articulations sacro-iliaques

\* Progression définie par mSASSS > 2 unités à 2 ans.

<sup>1</sup> La CRP moyenne est la valeur moyenne de la CRP ée tous les 6 mois.

K. Alouadi et al. / Revue du Rhumatisme 87 (2021) 1017-1030

| Étude clinique                                  | Type d'étude                                | bDMARD/<br>comparateur                            | Nombre de<br>patients/<br>comparateur | Durée du suivi                  | Évolution moyenne du mSASSS<br>"ΔmSASSS" (groupe actif vs.<br>témoins)                                                                                                                                                  | % de patients avec ou sans<br>progression                                                                                                | Évolution radiographique                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Van der Heijde D et al. [47], 2008              | Comparative avec cohorte historique (OASIS) | Infliximab/OASIS                                  | 156/165                               | 2 ans                           | Variation moyenne du mSASSS à 2 ans: 0,9 vs 1,0 (> 1 unité)                                                                                                                                                             | Progression dans le groupe IFX vs. cohorte OASIS: 34 % vs. 35 %                                                                          | Aucune inhibition radiographique                                                                                                                    |
| Van der Heijde D et al. [48], 2008              | Comparative avec cohorte historique (OASIS) | Etanercept/OASIS                                  | 257/175                               | 2 ans                           | Variation moyenne du mSASSS à 2 ans: 0,91 vs 0,95 (≤ 0 unité)                                                                                                                                                           | Non-progression du groupe ETN vs. cohorte OASIS: 55 % vs. 55 %                                                                           | Aucune inhibition radiographique                                                                                                                    |
| Van der Heijde D et al. [49], 2009              | Comparative avec cohorte historique (OASIS) | Adalimumab/OASIS                                  | 307/169                               | 2 ans                           | Variation moyenne du mSASSS à 2 ans: 0,8 vs 0,9 (≤ 0 unité)                                                                                                                                                             | Non-progression du groupe ADA vs. cohorte OASIS: 55 % vs. 58 %                                                                           | Pas d'inhibition radiographique                                                                                                                     |
| Haroon et al. [35], 2013                        | Étude prospective                           | Anti-TNF/Naïfs d'anti-TNF                         | 201/133                               | Durée moyenne: 2,9 ans de suivi | Baisse de 58 % du mSASSS avec anti-TNF (taux relatif 0,42 [IC 95 % 0,18–0,98] si > 3,9 ans de suivi)                                                                                                                    | Réduction de 50 % des odds de progression* avec anti-TNF (OR 0,52 [IC 95 % 0,3–0,88])                                                    | Inhibition radiographique si > 3,9 ans                                                                                                              |
| Baraliakos et al. [50], 2014                    | Étude rétrospective                         | Infliximab/cohorte historique Herne               | 22/34                                 | 8 ans                           | Variation moyenne/an: 0,9 vs 1,5 (différence de 4,5 unités à 8 ans)                                                                                                                                                     | N/A                                                                                                                                      | Inhibition radiographique à 4 et 8 ans (aucune différence au cours des 4 premières années)                                                          |
| Maas et al. [51], 2017                          | Étude prospective (cohorte GLAS)            | Anti-TNF (pas de bras témoin)                     | 210                                   | Jusqu'à 8 ans                   | Taux moyen de progression sous anti-TNF: 1,7 unités mSASSS entre 0–2 ans et 2–4 ans puis 1,1 et 0,8 entre 4–6 ans et 6–8 ans respectivement (moyenne pour les années 0–8: 7,0 unités)                                   | N/A                                                                                                                                      | Progression radiographique linéaire stable durant les 4 premières années puis ralentissement de la progression radiographique à 6 et 8 ans de suivi |
| Molnar et al. [34], 2018                        | Étude prospective (Cohorte SCQM)            | Anti-TNF (pas de bras témoin)                     | 432                                   | Jusqu'à 10 ans                  | Variation moyenne du mSASSS: 0,9 unités à 2 ans <sup>a</sup><br>Progression du mSASSS à 2 ans: 0,01 unités pour ASDAS ≤ 1,3 vs 0,52 pour ASDAS 1,3–2,1                                                                  | Réduction de 50 % des odds de progression* avec traitement antérieur par anti-TNF (OR 0,50, IC 95 % 0,28 à 0,88)                         | Inhibition radiographique sous anti-TNF pendant ≥ 2 ans (plus élevée en cas de maladie inactive)                                                    |
| Park et al. [52], 2019                          | Étude rétrospective                         | Anti-TNF/AINS (témoins)                           | 135/80                                | 4 ans                           | Variation plus faible du mSASSS à 2 ans dans le groupe anti-TNF vs témoins (β = -0,90 [IC 95 % -1,51, -0,29])<br>Une élévation de 1 mg/dL de la CRP moyenne conduisait à une augmentation de 1,02 unités mSASSS à 2 ans | La progression radiographique* était moins fréquente lorsque la CRP moyenne était < 0,2 mg/dL <sup>b</sup> (15,7 % vs 33,7 %, p < 0,001) | Ralentissement de la progression radiographique sous anti-TNF sur 2 ans par comparaison aux AINS                                                    |
| Étude GO-RAISE [57], 2014                       | ERC sans bras radiographique témoin         | Golimumab 50 mg/100 mg                            | 111/122                               | 4 ans                           | Variation moyenne du mSASSS: 0,9/0,9 à 2 ans et 1,3/2,0 à 4 ans                                                                                                                                                         | GOL50: progression de 26,1 %<br>GOL100: progression de 28,7 % à 4 ans                                                                    | Progression radiographique stable à 2 et 4 ans<br>Aucune différence entre GOL50 et GOL100                                                           |
| Étude RAPID-SpAax phase III [58], 2018          | ERC                                         | Certolizumab/bras placebo (jusqu'à la semaine 24) | 218/107                               | 4 ans                           | Variation moyenne du mSASSS: 0,98 unités à 4 ans (0,67 entre 0–2 ans et 0,31 entre 2–4 ans)                                                                                                                             | Aucune progression chez 80,6 % des patients à la semaine 204                                                                             | Progression radiographique limitée après 4 ans                                                                                                      |
| MEASURE-1 étude de phase III [55,56], 2017-2018 | ERC sans bras témoin<br>Étude d'extension   | Sécukinumab 75 mg/150 mg                          | 82/86<br>78/93                        | 2 ans<br>4 ans                  | Variation moyenne du mSASSS: 0,31/0,30<br>Variation moyenne du mSASSS: 1,2/1,8                                                                                                                                          | Sans progression (mSASSS < SDC) chez > 80 % des patients SA<br>Sans progression dans 79 % des cas                                        | Ralentissement durable de la progression radiographique à 2 puis 4 ans                                                                              |
| Essai ESTHER [27], 2019                         | ERC                                         | Etanercept/<br>sulfasalazine                      | 40/36                                 | Jusqu'à 6 ans                   | N/A - cette étude a évalué la progression radiographique aux SI                                                                                                                                                         | Progression radiographique nette aux SI: 7,1 % durant les 2 premières années                                                             | Réduction de la progression radiographique aux SI (jusqu'à 6 ans)                                                                                   |

N/A : non applicable ; bDMARD : biologic disease modifying anti-rheumatic drugs ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ADA : adalimumab ; IFX : infliximab ; ETN : etanercept ; GOL : golimumab ; mSASSS : modified Stokes AS Spine Score ; ΔmSASSS : mSASSS à la dernière visite - mSASSS à l'inclusion ; OASIS : Outcome Assessment in Ankylosing Spondylitis International Study ; GLAS : Groningen Leeuwarden AS ; SCQM : Swiss Clinical Quality Management ; IC : intervalle de confiance ; Vs : versus ; ERC : essai randomisé contrôlé ; SDC : smallest detectable change ou le plus petit changement détectable ; SI : articulations sacro-iliaques.

<sup>a</sup> Progression définie par mSASSS ≥ 2 unités à 2 ans.

<sup>b</sup> La CRP moyenne est la valeur moyenne de la CRP ée tous les 6 mois.

## Indication :

Indications du recours aux anTi –Tnfs

-Traitement de la spondylarthrite ankylosante : sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

- Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS). » HAS

L'indication des anti-TNF et leur gestion ainsi que l'évaluation de leur efficacité et tolérance sont régies par les recommandations internationales du groupe ASAS. L'instauration d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  doit être proposée aux patients dont la maladie est active et résistante aux traitements conventionnels.

Le nombre d'AINS et leur délai d'efficacité (4 semaines au total) nécessaires avant éventuelle mise sous anti-TNF ont été revus à la baisse suite à une actualisation des recommandations de l'Assessment of SpondyloArthritis international Society en 2011.

Dans les formes périphériques, au moins un DMARD doit avoir été essayé préalablement (préférentiellement la salazopyrine)

Même si nous ne disposons pas d'étude comparative face to face des différents agents anti-TNF dans la spondyloarthrite. Les études de comparaison indirecte des agents anti-TNF $\alpha$  n'ont pas montré de différence au niveau de leur efficacité (164).

Le choix du produit se fait en fonction de l'avis du patient, de ses comorbidités et de l'observance qu'il doit avoir vis-à-vis du traitement.

Ainsi, en cas de MICI associée, l'infliximab et l'adalimumab sont plus adaptés (l'éta nercept s'avère inefficace).

Le choix est également guidé par les données de tolérances recueillies pour les quatre molécules. Par exemple, le risque de contracter une infection tuberculeuse semble réduit avec l'étanercept contrairement aux deux autres molécules (118).

### **Efficacité :**

Depuis l'introduction des anti-TNF dans la prise en charge de l'axSpA, de nombreuses études ont été menées pour évaluer si l'efficacité structurale de ces agents est aussi importante que dans la polyarthrite rhumatoïde. Les trois premières études d'extension en ouvert portant sur l'infliximab, l'adalimumab et l'étanercept n'ont pas rapporté d'efficacité structurale à 2 ans chez des patients ayant une SA établie. Cependant, il existait plusieurs limitations à ces études. Par ailleurs, d'autres études ont confirmé le fait que, dans les études précédentes, un suivi d'une durée de 2 ans était insuffisant pour détecter un effet sur la progression radiographique dans la SA (131).

La réponse clinique est typiquement rapide. 90 % des patients obtiennent une réponse BASDAI50 dès les 6 premières semaines de traitement. L'efficacité thérapeutique est maintenue entre 2 et 5 ans selon des études observationnelles (165) (166). Une méta analyse récente a montré que ces molécules sont aussi efficaces dans les formes de SpA axiales non radiographiques que dans la SPA (166). Ces traitements ont également montré une efficacité significative dans les atteintes périphériques, sur les atteintes extra-articulaires (psoriasis, uvéites...). L'utilisation des anti-TNF peut également réduire la fréquence des récurrences des uvéites (167) (168). Ils auraient également des effets bénéfiques sur les symptômes généraux comme la fatigue et la qualité de vie des patients (168) ainsi que des marqueurs de l'inflammation (169). Leur efficacité pour traiter les enthésites semble, quant à elle, plus limitée.

L'IRM de contrôle après 12 semaines de traitement mettait en évidence une régression presque totale des lésions inflammatoires siégeant au niveau du rachis dorsal et lombaire, et ce, pour trois molécules : adalimumab, étanercept et infliximab. En revanche, il n'a pas été démontré d'effet sur l'apparition d'ossifications rachidiennes (syndesmophytes). L'adalimumab aurait une efficacité supérieure aux deux autres molécules pour traiter les lésions inflammatoires des articulations sacro-iliaques (161).

Cependant l'efficacité durable d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  ne peut être obtenue que si celui-ci est pris continuellement (170). Même après trois ans de traitement continu, l'arrêt de l'anti-TNF conduit à une rechute de la maladie chez la majorité des patients. Cet arrêt a été proposé chez des patients atteints de SA bien contrôlés par l'infliximab avec un suivi toutes les 6 semaines. La rechute, estimée par le BASDAI et l'opinion du rhumatologue, a été observée dans près de 9 cas sur 10 à la semaine 24. À la reprise du traitement, tous les patients ont, à nouveau, répondu et ont retrouvé l'état précédant l'arrêt du traitement (171).

La réponse clinique serait maintenue pendant au moins deux ans pour l'éta nercept et trois ans pour l'infliximab (172). En cas de rémission ou de faible activité maintenue au moins 3 à 6 mois sous anti-TNF $\alpha$ , la posologie du traitement pourrait être réduite ou espacée tout en maintenant l'effet clinique chez un bon nombre de patients. Différents travaux ont montré la possibilité d'espacement des injections, ou de réduction de la posologie, chez les patients en rémission stable et prolongée (173).

### **Switch vers un second anti-TNF :**

En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second agent anti-TNF $\alpha$  ou un agent biologique non anti-TNF (tel que le sécukinumab (anti IL17) ; l'ustékinumab (anti IL 12/23) peut être envisagée car les patients peuvent répondre différemment à deux anti-TNF $\alpha$ .

### **Effets indésirables :**

Bien qu'ayant des effets délétères dans de nombreuses maladies auto-immunes, le TNF $\alpha$  possède cependant un rôle bénéfique dans la défense de l'organisme vis-à-vis des agents pathogènes. Ainsi, son blocage par des anticorps spécifiques, ou par récepteur soluble, favorise l'apparition de nombreux effets indésirables. Ils peuvent être classés en sept catégories distinctes.

- *La survenue d'infections opportunistes, de sepsis et de tuberculose* : l'incidence de cette dernière pouvant être minimisée par un dépistage pré-thérapeutique (QuantiFERON®, test permettant de détecter la production d'interféron  $\gamma$ ).

L'incidence de cette infection est comprise entre 9 et 39/100 000 PA sous étanercept et entre 95 et 215/100 000 PA pour l'infliximab et l'adalimumab

- *Le risque de cancer* : les données des registres sont actuellement rassurantes quant à l'augmentation du risque de tumeurs solides, notamment les lymphomes non hodgkiniens. Leur existence ou leur survenue contre-indique le traitement (risque d'aggravation). Actuellement, seule une augmentation du risque de carcinomes cutanés et peut-être aussi un accroissement du risque de mélanomes peuvent être imputés aux anti-TNF $\alpha$  ; c'est pourquoi un suivi dermatologique annuel est préconisé sous anti-TNF $\alpha$ . En cas d'antécédent néoplasique, une guérison depuis au moins 5 ans est nécessaire avant une éventuelle introduction de ces médicaments.
- L'observation de *désordres hématologiques* à types de pancytopenies et neutropénies.
- La survenue d'*affections démyélinisantes*.
- Le développement d'une *insuffisance cardiaque congestive* expliquant que le traitement est contre-indiqué en cas de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 30 %.
- L'apparition ou l'élévation du titre d'auto-anticorps, notamment des anticorps anti-nucléaires (AAN), ainsi que, dans de rares cas, de maladies auto-immunes.
- Des réactions d'*hypersensibilité à la perfusion* et synthèse d'anticorps anti-chimériques dirigés contre l'infliximab. Une réaction allergique peut également s'observer avec les autres anti-TNF $\alpha$ .
- L'immunogénicité qui correspond au développement d'anticorps dirigés contre des protéines reconnues comme appartenant au "non soi" et conduit donc à la formation des ADAb (Anti-Drug Antibodies). Tous les anti-TNFs n'ont pas la même tendance à induire une immunogénicité. Les récepteurs (Etanercept) semblent être moins à l'origine de cette immunogénicité.
- Les effets paradoxaux des agents anti-TNF $\alpha$  sont définis comme des manifestations habituellement traitées par les anti-TNF $\alpha$  mais survenant sous traitement anti-TNF $\alpha$ .<sup>[1][5EP]</sup> Ces effets paradoxaux sont divers et variés et parmi lesquels on cite l'uvéite paradoxale. Ces uvéites sont rapportées dans les différentes indications des anti-TNF $\alpha$ , et

avec les différents agents anti-TNF $\alpha$  disponibles, ce qui suggère un possible effet de classe. Cependant, les cas rapportés concernent des SpA dans environ 2/ 3 des cas et avec un traitement par **étanercept** dans plus de 3/ 4 des cas. Le taux d'incidence d'uvéite sous étanercept pour SpA est d'environ 1 pour 100 patients-années. L'évolution est également très variable. Le plus souvent, il s'agit d'une uvéite antérieure aiguë, répondant bien au traitement local, même sans suspendre l'anti-TNF $\alpha$ . Le recours à une corticothérapie systémique est signalé dans 4 cas sur 31 dans l'étude française (174). Les complications (atteintes rétinienne) sont rares. En cas de suspension, une récurrence a pu être rapportée à la réintroduction du même biomédicament ou d'un autre agent anti-TNF $\alpha$ , mais cela n'est pas systématique. Les hypothèses pathogéniques font également intervenir la voie IL-23/ Th17, impliquée elle aussi dans le développement des uvéites. À côté des uvéites, d'autres types d'atteintes ophtalmologiques ont été signalés sous anti-TNF $\alpha$ . Des sclérites ont en particulier été rapportées au cours de PR traitées par étanercept (162)(163).

Étapes préalables recommandées avant l'instauration initiale hospitalière d'un traitement anti-TNF.

---

Examen clinique complet

Prendre un avis auprès d'un spécialiste en cas de doute sur une lésion cutanée, de symptomatologie digestive évocatrice de MICI ou de manifestation articulaire évocatrice de PR ou de spondyloarthrite

Vérifier que le dépistage habituel recommandé pour un individu de même âge et de même sexe a bien été effectué (mammographies, frottis cervicovaginal. . .). Sinon, le faire

Interroger le patient sur son mode de vie (voyage, contact professionnel ou familial avec des enfants en bas-âge ?)

Vérifier les vaccinations (idéalement avant instauration de tout immunosuppresseur) à l'aide du carnet de santé et/ou de vaccination si disponible. Évaluer alors le bénéfice d'effectuer certains vaccins vivants au regard des conséquences liées au non contrôle de la maladie par le retard d'initiation de l'anti-TNF (destructions ostéoarticulaires dans la PR, atteinte digestive dans les MICI, extension du psoriasis. . .)

Demander systématiquement les sérologies suivantes : VIH, hépatite B, C (voire A)

Discuter l'opportunité des sérologies suivantes : varicelle, rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune (si vaccination préalable), VZV, CMV, Parvovirus

Des soins buccodentaires appropriés devront être effectués si nécessaires

Bilan biologique pré-thérapeutique : NFS avec plaquettes, fonction rénale (urée, créatininémie) avec recherche de protéinurie ou d'infection à la bandelette, transaminases, GGT, quantiféron, électrophorèse des protides, dosage pondéral des Ig, cholestérol total, HDL, triglycérides

Bilan d'imagerie pré-thérapeutique : radiographie du thorax de face (tuberculose. . .), discuter un scanner pulmonaire systématique dans certains cas (poumon rhumatoïde. . .)

Dans le cas d'une patiente en âge de procréer : proposer une contraception efficace

Éduquer le patient à s'administrer son traitement (en cas d'auto-injections SC) et à faire face à certaines situations précises : infections (arrêt de l'anti-TNF), apparition d'une lésion cutanée (avis médical et arrêt de l'anti-TNF), chirurgie programmée. . .

Sous traitement anti-TNF

Effectuer régulièrement un examen clinique complet (aires ganglionnaires. . .)

Demander un dosage de l'hémogramme et des transaminases tous les trimestres

Faire renouveler le traitement une fois par an en milieu hospitalier

---

Figure 29 : Etapes préalables recommandées avant l'instauration initiale hospitalière d'un TRT anti-TNF (175).

Cette check-list a pour objectif de vous aider à rechercher systématiquement les principales contre-indications et précautions d'emploi aux traitements anti-TNF $\alpha$ . Elle ne comprend pas le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement.

**À l'interrogatoire**, vérifier l'absence de :

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

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

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

**Les vaccinations**

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

**Les examens complémentaires à demander en première intention**

- ☐ Hémogramme
- ☐ Électrophorèse des protéines sériques
- ☐ Transaminases

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

**Sur les examens complémentaires**, vérifier l'absence de :

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

En présence de l'un de ces signes, situations et/ou pathologies, se référer aux fiches pratiques correspondantes avant toute instauration d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ .

**Figure 30 : Check list des contre-indications et précautions d'emploi du traitement anti-TNF alpha**

➤ **Blocage de la voie IL23 /IL17 :**

Les équipes de recherche tentent néanmoins de trouver des alternatives aux anti-TNF $\alpha$  pour qu'à l'avenir, les patients en échec puissent être soignés et voient leurs douleurs diminuées ou stoppées.

**L'ustékinumab (Stelara®)**

Comme vu, des taux élevés d'IL-23 et d'IL-17 ont été retrouvés dans le sérum de patients spondylarthritiques. De plus, l'association entre la SpA et l'IL-23R a récemment été confirmée. Le blocage de la voie IL-23/IL-17 par des anticorps dirigés contre l'IL-23R pourrait devenir un enjeu thérapeutique majeur dans la SA. L'anticorps monoclonal ustékinumab (Stelara®) dirigé contre une sous-unité commune à l'IL-12 et l'IL-23 déjà employé dans le psoriasis cutané et ayant montré des résultats positifs dans la maladie de Crohn et le rhumatisme psoriasique, pourrait être efficace dans la SA ; cependant, des études préliminaires doivent être effectuées afin d'envisager son éventuel emploi chez des patients spondylarthritiques.

**Le sécukinumab (Cosentyx)**

Il existe actuellement des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'IL-17, AMG-827 (anti-IL17R) et contre la cytokine elle-même, LY-2439821 (anti-IL17A) et AIN457 : le sécukinumab. Ce dernier a fait l'objet d'études plus approfondies versus placebo chez des patients souffrant de SpA. Un pourcentage de réponses significativement supérieur chez les sujets traités par le sécukinumab par rapport à ceux traités par placebo, a été retrouvé. Les données issues de l'étude MEASURE-1 ont montré chez 80 % des patients atteints de SA traités par sécukinumab (anti-IL-17A), une réponse soutenue et l'absence d'évolution radiographique sur 2 et 4 ans avec une atténuation des signes de l'inflammation rachidienne dans la SA active et une meilleure efficacité structurale de la dose 150 mg par rapport à la dose 75 mg. Les résultats du sécukinumab concordent avec les données d'autres agents anti-TNF : d'une part, le golimumab (essai GO-RAISE) et le certolizumab (essai de phase III RAPID sur l'axSpA) ont montré une faible progression du score mSASSS sur 4 ans et d'autre part, les patients traités par étanercept ont révélé une réduction de la progression radiographique aux sacro-iliaques après 6 ans de traitement (étude ESTHER).

## **Ixekizumab et Brodalumab**

L'ixekizumab, comme le sécukinumab, bloque également directement l'IL-17, par contre le brodalumab se lie au récepteur empêchant dès lors l'IL-17 d'agir. Ils ont été évalués dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique avec une certaine efficacité dans de petits collectifs. Cependant, les données sur l'atteinte axiale de ce rhumatisme ou sur la spondylarthrite ne sont pas encore disponibles.

### ➤ **Autres agents biologiques:**

En effet, les biologiques visant les autres cibles de l'inflammation, utilisés avec succès dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde comme les anti-IL-6 tocilizumab (Actemra), les anti-CD20 (rituximab / Mabthera) ou les inhibiteurs de la co-stimulation (abatacept / Orencia), n'ont pas prouvé leur efficacité lors des études initiales et n'ont donc pas été développés dans cette indication. (176)

### **2.2.2.3. Biosimilaires**

Biosimilaire sont des médicaments issus du vivant (cellule), cliniquement équivalent, comparable à un médicament biologique de référence qui a déjà une AMM et dont le brevet est tombé dans le domaine public

Il doit démontrer son équivalence au médicament biologique de référence en terme de qualité, de sécurité (tolérance) et d'efficacité (clinique). Le médecin en charge du suivi peut proposer tout au long du parcours du patient de changer un médicament biologique par un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires = interchangeabilité.

Les biosimilaires des anti-TNF ont les mêmes indications que le princeps en rhumatologie. Ils ont le même dosage, la même forme pharmaceutique, la même voie d'administration et la même composition en excipients que les anti-TNF. La bioéquivalence de ces biosimilaires aux anti-TNF a été démontrée dans des études pharmacocinétiques réalisées chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante et son équivalence clinique a été évaluée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

L'étude PLANETAS (Programme evaluating the Autoimmune disease iNvestigational drug cT-p13 in AS patients) a comparé pendant 54 semaines l'efficacité du CT-P13, biosimilaire de l'infliximab, avec l'infliximab lui-même, à la posologie de 5 mg/ kg/ 8 semaines chez des patients atteints de SA. Le CT-P13 est un anticorps IgG1 chimérique biosimilaire à l'infliximab, produit dans le même type de cellules et dont les propriétés pharmacocinétiques sont similaires

Les résultats ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes : 80,7 % de répondeurs ASAS 20 dans le groupe maintien versus 76,9 % dans le groupe switch.

La tolérance du biosimilaire de l'infliximab semble rassurante dans la SA, même après switch entre la molécule originale et le biosimilaire (294)

#### **2.2.2.4. Les petites molécules ciblées ou Targeted synthetic DMARDts**

##### **Inhibiteurs des Janus kinases (JAK) :**

Le tofacitinib et le baricitinib classés dans les tsDMARDs (Targeted Synthetic DMARDs) sont des inhibiteurs de JAK (JAKi) et sont indiqués depuis 2018 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Cependant, Il est difficile pour le moment de proposer un traitement par tofacitinib dans les spondyloarthrites axiales. (177)

En effet, le JAKi a été testé en échec des AINS uniquement. Hors AMM, on ne peut pas placer le tofacitinib en 1ère ligne devant les biothérapies sauf dans les cas de maladie active chez des patients contre-indiqués aux anti-TNF ou anti-IL17.

Seul le tofacitinib a, pour l'instant, démontré une efficacité clinique dans la spondyloarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique.

Il n'y a pas de précaution spécifique d'utilisation dans les spondyloarthrites comparée à l'utilisation des JAKi dans la polyarthrite rhumatoïde.

### Tofacitinib

- Le tofacitinib module la signalisation intracellulaire par inhibition de JAK3 et/ou JAK1. Cette inhibition affecte la production cytokinique « JAK dépendante » IL-17, IL-23, IL-6 et aussi de manière indirecte la production de certaines cytokines « JAK indépendantes » comme le TNF.

Une seule étude a démontré un effet positif du tofacitinib dans la spondylarthrite ankylosante chez des patients en échec d'AINS. Le tofacitinib aux posologies de 5 mg x2/j et 10 mg x2/j améliore globalement les scores cliniques, fonctionnels et IRM à la semaine 12 comparé au placebo

- La tolérance du tofacitinib est semblable à celle identifiée dans les études de polyarthrite rhumatoïde et comparable aux biothérapies dans le rhumatisme psoriasique, excepté le sur-risque d'infection herpès-zona.

### -Baricitinib

- Le baricitinib inhibe sélectivement JAK1 et JAK2 et par conséquent, inhibe GM-CSF, IL-6, IL-12, IL-23 et de manière indirecte le TNF, ce qui en fait un traitement potentiel des spondyloarthrites. Aucune donnée n'est publiée concernant le baricitinib dans les spondyloarthrites. (177)

### L'aprémilast (OTEZLA) :

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase est une substance qui bloque l'action d'un ou plusieurs des cinq sous-types de l'enzyme phosphodiesterase (PDE). Elle empêche ainsi la désactivation des messagers secondaires intracellulaires, l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et la guanosine monophosphate cyclique (GMPc), par les différents sous-types de PDE.

Ainsi il module l'expression du TNFalpha, de l'IL 17, et de l'IL10 par le biais de l'AMPc.

L'efficacité de l'aprémilast a été mise en évidence dans les études PALACE dans le rhumatisme psoriasique et elle est réservée aux formes non sévères, peu actives et en cas de contre-indication aux biomédicaments. La tolérance de l'aprémilast est apparue très satisfaisante dans ces études,

### 2.2.2.5. Autres Perspectives thérapeutiques

Une des complications de la spondylarthrite classique est l'apparition de syndesmophytes évoluant parfois vers des ankyloses qui grèvent le pronostic fonctionnel, voire vital d'un certain nombre de patients. Les traitements biologiques à disposition ne semblent pas être très utiles pour prévenir cette complication. D'autres mécanismes physiopathologiques que l'inflammation entrent en ligne de compte. On commence à mieux les cerner et même à développer les premières molécules susceptibles d'agir sur les voies d'ossification ligamentaire (voie **Wnt avec ces inhibiteurs : DKK1, sclérostine**). On en est encore aux modèles expérimentaux et à notre connaissance, aucune molécule n'a encore été testée chez l'homme. Cependant, vu le dynamisme de la recherche biopharmacologique et le raccourcissement spectaculaire des délais entre détection d'une cible thérapeutique, la fabrication d'une molécule efficace et le développement d'un traitement en pratique clinique, des traitements seront disponibles pour ce type de complication dans les cinq à dix ans à venir.

### 2.2.3. Traitement adjuvant

Dans le cadre du suivi de cette pathologie chronique, il est important que le rhumatologue s'assure que le dépistage et la prise en charge des comorbidités, notamment cardio-vasculaire, l'ostéoporose et la dépression, soient réalisés selon les recommandations en vigueur (138).

L'importance et la fréquence des comorbidités ont été soulignées dans divers travaux récents, en particulier l'étude COMOSPA.

## 2.3. Prise en charge chirurgicale

L'indication chirurgicale doit être posée au cas par cas en tenant compte de la douleur et de l'incapacité fonctionnelle sous traitement, de l'atteinte structurale et des souhaits et attentes du patient.

L'arthroplastie totale de hanche (ATH) peut être envisagée chez les patients avec douleur réfractaire, gêne fonctionnelle sévère et lésion articulaire structurale, indépendamment de l'âge. Plusieurs études observationnelles ont démontré l'efficacité de l'arthroplastie totale de hanche dans le cas de la SA, cela même quand elle est effectuée à un âge jeune. À notre connaissance, il n'existe pas d'études de l'ATH dans le cas de la SpA périphérique.

La chirurgie rachidienne, par exemple l'ostéotomie, a fait l'objet de plusieurs séries de cas qui ont montré des résultats intéressants en termes d'amélioration fonctionnelle. Il s'agit cependant d'une chirurgie difficile, avec des risques spécifiques (intubation, complications vasculaires et neurologiques) (178).

### **3. Recommandations et algorithme du traitement**

La spondyloarthrite (SpA) est une maladie complexe avec différentes présentations phénotypiques. Sa prise en charge incombe au rhumatologue et fait l'objet de diverses recommandations (138).

Conformément aux recommandations des 2 sociétés marocaine et française de rhumatologie, l'instauration d'un traitement par anti TNF doit être proposée aux patients dont la maladie est active et résistante aux traitements conventionnels.

Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) pour la prise en charge thérapeutique des malades atteints de spondylarthrite ankylosante (SpA) grave.

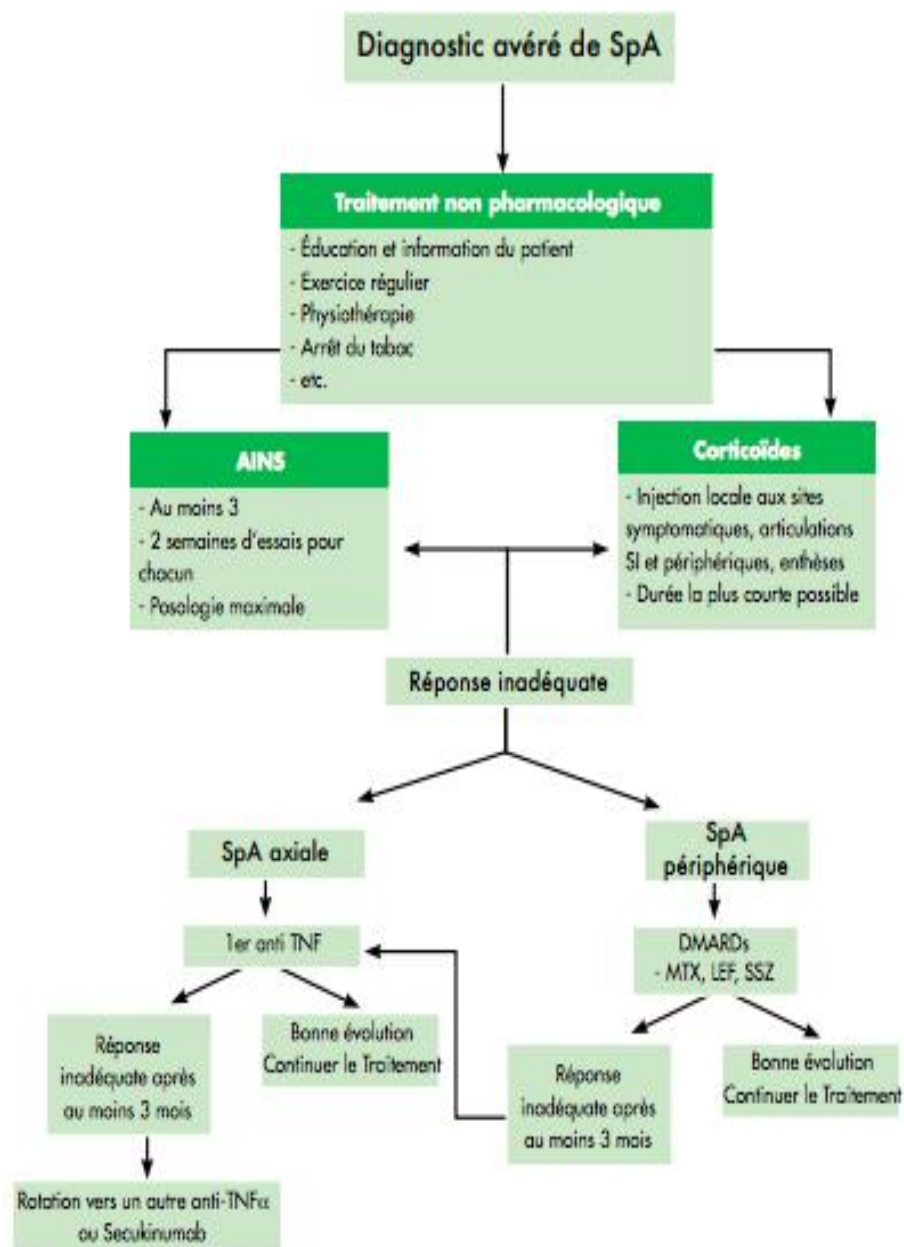
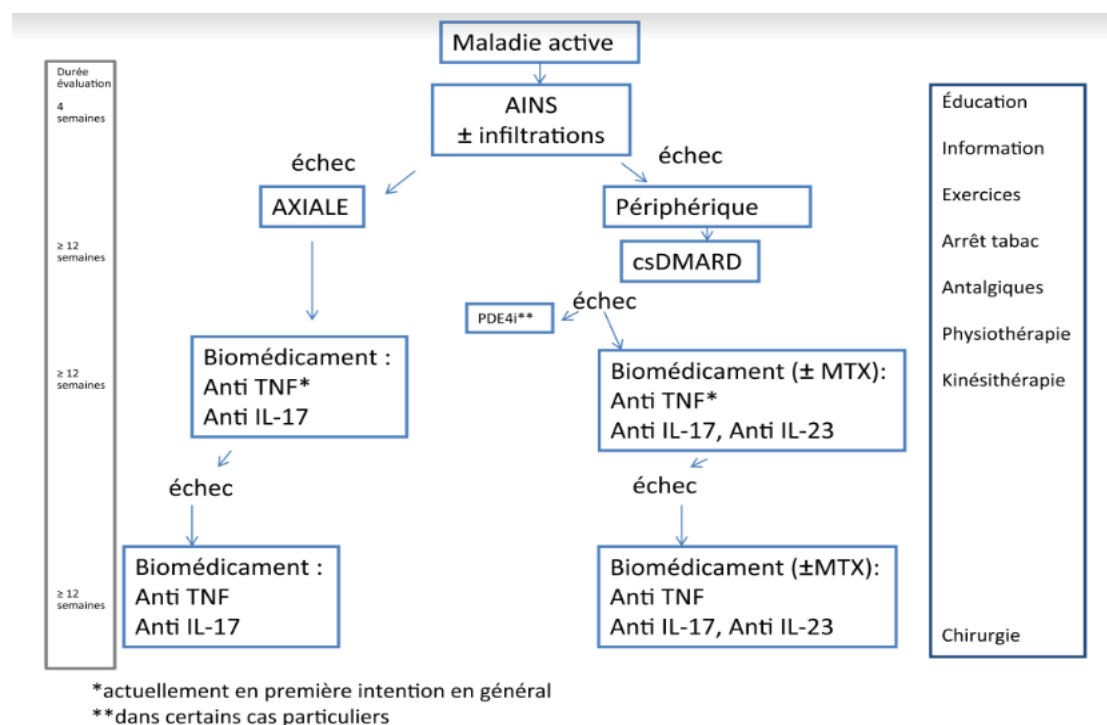


Figure 31 : Algorithme du traitement de la SpA (140)



**Figure 32 : schéma général de la prise en charge thérapeutique d'une spondylarthrite selon les recommandations 2018 de la société française de rhumatologie (SFR). (138)**

*AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens ; DMARD : traitement d'action lente conventionnel synthétique ; PDE4i : inhibiteur de phosphodiesterase 4.*

*Les AINS (jusqu'à dose maximale) sont indiqués en première ligne.*

*En cas d'efficacité, ils seront poursuivis à la posologie et pour la durée nécessaire au contrôle des symptômes.*

*L'échec des AINS est défini comme :*

*Objectif non atteint (douleur/niveau d'activité) après au moins deux molécules de classe différente prises **durant au moins 15 jours** chacune, ou nécessité de posologies maximales prolongées avec risque d'effets secondaires. La non-réponse est également exprimée par des marqueurs d'activité au-delà de certains seuils ( $BASDAI \geq 4$ ,  $ASDAS \geq 2,1$ ). Ces éléments*

*d'activité doivent être présents dans la durée, une seule valeur élevée isolée n'est pas suffisante. La présence d'éléments objectifs est nécessaire : CRP élevée sans autre cause, imagerie positive (radiographie sacro-iliaque positive selon les critères de New York modifiés, ou sacro-iliite inflammatoire en IRM).*

- ✓ *Les traitements de fond conventionnels synthétiques (methotrexate, leflunomide, sulfasalazine) doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique, mais ne sont pas indiqués pour les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.*
- ✓ *Pour les formes axiales, les biomédicaments (anti-TNF, anti-IL17), en général anti-TNF, doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS. Dans les SpA axiales non-radiographiques, en l'absence d'inflammation biologique et IRM, un biomédicament n'est pas indiqué, sauf cas particulier.*
- ✓ *Pour les formes périphériques articulaires et enthésitiques, les biomédicaments (anti-TNF, anti-IL23, anti-IL17), en général anti-TNF, doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré le traitement conventionnel. (Dans certains cas particuliers l'inhibiteur de la phosphodiesterase 4 peut être proposé).*
- ✓ *L'inefficacité pour les biomédicaments est définie par l'absence d'atteinte de la cible prédéfinie (rémission ou faible niveau d'activité, en utilisant les outils ASDAS, DAPSA, MDA), ou par une amélioration insuffisante (pour les formes axiales, la réponse est définie par une diminution  $ASDAS \geq 1,1$  et  $BASDAI \geq 2/10$ ) et en considérant les différentes dimensions de la maladie, après un délai suffisant (3 à 6 mois). En cas d'inefficacité primaire ou secondaire à un anti-TNF, il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'arguments démontrant formellement l'intérêt de l'augmentation de la posologie [64]. Le changement de biomédicament peut correspondre à une autre classe (par exemple anti-TNF vers anti IL-17), ou une rotation d'un anti-TNF vers un autre anti-TNF, avec des résultats intéressants (179) (62). D'autres molécules, en particulier des inhibiteurs de kinases, sont en évaluation et pourront peut-être offrir des alternatives thérapeutiques dans cette situation.*

- ✓ *En cas de rémission ou faible activité maintenue au moins 6 mois sous biomédicament, l'espacement progressif des administrations ou la réduction de posologie du traitement peuvent être envisagés.*
- ✓ *Les antalgiques peuvent être utilisés pour les douleurs résiduelles, en association aux autres traitements.*
- ✓ *La corticothérapie générale n'est pas justifiée dans la majorité des cas, en particulier dans les formes axiales. Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées pour les arthrites et les enthésites.*
- ✓ *La chirurgie peut être discutée en cas d'arthrite périphérique destructrice, d'ankylose rachidienne avec déformation majeure ou de fracture rachidienne.*

#### **4. Suivi dans la spondyloarthrite**

Les objectifs thérapeutiques et le suivi dans les spondyloarthrites visent le maintien de la fonction physique, le contrôle l'activité de la maladie et prévention de la progression radiographique. Cependant, et contrairement à la polyarthrite rhumatoïde, le concept Treat To Target (T2T) pour traiter les SpA est encore à ses débuts. Des preuves cliniques commencent à émerger à travers plusieurs programmes de recherche.

L'évaluation de la réponse thérapeutique est basée sur des paramètres cliniques (par exemple des questionnaires), biologiques et parfois d'imagerie. Elle doit être réalisée régulièrement et personnalisée selon la sévérité de la maladie et les traitements reçus

#### **Efficacité :**

Le groupe ASAS a développé des outils d'évaluation de la maladie et des critères de réponse thérapeutique. Ces critères sont actuellement utilisés pour juger de l'efficacité des traitements dans la SpA. Ils peuvent servir pour adapter les posologies des traitements durant le suivi des malades. Dans le cadre d'une stratégie Treat To Target, ces outils sont essentiels pour définir la cible thérapeutique et d'indiquer le moment opportun de l'utilité d'une biothérapie après échec des AINS ou d'un traitement de fond classique (88) (180)

## **BASDAI et BASDAI-50**

En 2001, le groupe ASAS a proposé une définition de la **rémission partielle** (112) (181) : la rémission partielle est définie par une valeur  $\leq 2$  sur une échelle visuelle analogique de 0 à 10 pour chacun des 4 domaines suivants : évaluation globale de l'activité par le patient, douleur rachidienne, fonction (BASFI), inflammation (moyenne des questions 5 et 6 du BASDAI).

## **ASDAS**

Une réponse thérapeutique a été définie, si le changement de **l'ASDAS est  $\geq 1,1$**  comme une « amélioration cliniquement importante », et un changement  $\geq 2,0$  unités comme une « amélioration majeure » (182).

En 2017, de nouvelles recommandations ont été réévaluées, basées sur les résultats d'une revue systématique de la littérature, d'avis d'experts, de patients et de professionnels de la santé (183). Cette mise à jour a élaboré un ensemble de 5 principes généraux et 11 recommandations (Tableau 21).

Pour le suivi thérapeutique, le choix est porté dans les SpA axiales pour le **BASDAI ou l'ASDAS associé ou non au BASFI** (recommandation 6). **L'ASDAS-CRP** est préférable car l'inflammation biologique est corrélée à la progression des dommages structuraux. C'est la seule mesure objective de l'activité de la maladie en particulier dans la SpA axiale ; une maladie inactive est ainsi définie par un score **ASDAS-CRP inférieur à 1,3**. (112) (83)

La fréquence du suivi en cas d'activité élevée doit être comprise entre **un et trois mois**. Si la cible thérapeutique est atteinte, le suivi peut être espacé **tous les 6 à 12 mois** (recommandation 6). Il n'y a pas de données actuelles justifiant l'utilisation de l'imagerie dans le suivi.

Dans les recommandations SFR (184) : « il n'y a, actuellement pas de définition ni de critères opérationnels et consensuels de rémission pour la spondylarthrite et ses différentes formes phénotypiques. À défaut, il peut être fait appel à la définition de rémission partielle proposée par l'ASAS dans les essais thérapeutiques des AINS, ou encore aux seuils d'activités du score ASDAS (un score inférieur à 1,3 définissant une maladie inactive). L'évaluation par imagerie (IRM en particulier) dans le suivi du malade n'est en revanche pas justifiée à ce jour, dans la mesure où la pertinence de cet examen dans ce but est inconnue. »

**Tableau 21 : Treat to target, recommandation 2017 (183)**

| Numéro de la recommandation | Résumé de la recommandation                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                           | La cible thérapeutique doit être la rémission clinique ou une maladie inactive aussi bien pour les manifestations articulaires (arthrite, dactylite, enthésite, manifestation axiale) et extra-articulaires.                                                                |
| 2                           | La cible thérapeutique doit être individualisée en fonction des manifestations actuelles de la maladie. Les modalités de traitement doivent être prises en compte lors de la définition du temps nécessaire pour atteindre la cible thérapeutique (3 à 6 mois).             |
| 3                           | La rémission clinique ou une maladie inactive est définie comme l'absence de preuves cliniques et biologiques d'une activité de la maladie.                                                                                                                                 |
| 4                           | Une faible activité de la maladie peut être une alternative thérapeutique.                                                                                                                                                                                                  |
| 5                           | L'activité de la maladie doit être mesurée sur la base des symptômes cliniques et des paramètres de la phase aiguë d'inflammation.                                                                                                                                          |
| 6                           | Les mesures validées de l'activité de la maladie (manifestations articulaires, cutanées et extra-articulaires), devraient être utilisées dans la pratique clinique pour définir la cible thérapeutique. La fréquence des mesures dépend du niveau d'activité de la maladie. |
| 7                           | Pour définir la cible T2T, les mesures d'activité de référence sont l'ASDAS pour la SpA axiale et DAPSA ou MDA pour le rhumatisme psoriasique.                                                                                                                              |
| 8                           | Le choix de la cible thérapeutique et de l'outil de mesure d'activité doivent prendre en compte les co-morbidités et la toxicité des médicaments.                                                                                                                           |
| 9                           | En plus des mesures cliniques et biologiques, les résultats d'imagerie peuvent être pris en compte dans la prise en charge clinique.                                                                                                                                        |
| 10                          | Une fois la cible atteinte, elle devrait idéalement être maintenue tout au long de la maladie.                                                                                                                                                                              |
| 11                          | Le patient devrait être correctement informé et impliqué dans les discussions sur la cible thérapeutique, les risques et les avantages de la stratégie prévue pour atteindre cet objectif.                                                                                  |

**Tolérance:** A noter que toutes les classes thérapeutiques utilisées ont beaucoup d'effets indésirables ; Pour cela, il faut les chercher par l'examen clinique ainsi que des examens complémentaires.

### III. UVEITES

#### A. Rappel anatomique

L'œil, ou le globe oculaire, est la partie principale de l'appareil de la vision. Entièrement contenu dans l'orbite, il a la forme d'une sphère. Son diamètre vertical est d'environ 23mm chez l'adulte ; le diamètre antéropostérieur, sensiblement sagittal, mesure 25mm. Son poids est de sept grammes et son volume est de 6,5cm<sup>3</sup>. Sa consistance est très ferme chez le sujet vivant, du fait de la tension des liquides intérieurs, appréciée par la tonométrie.

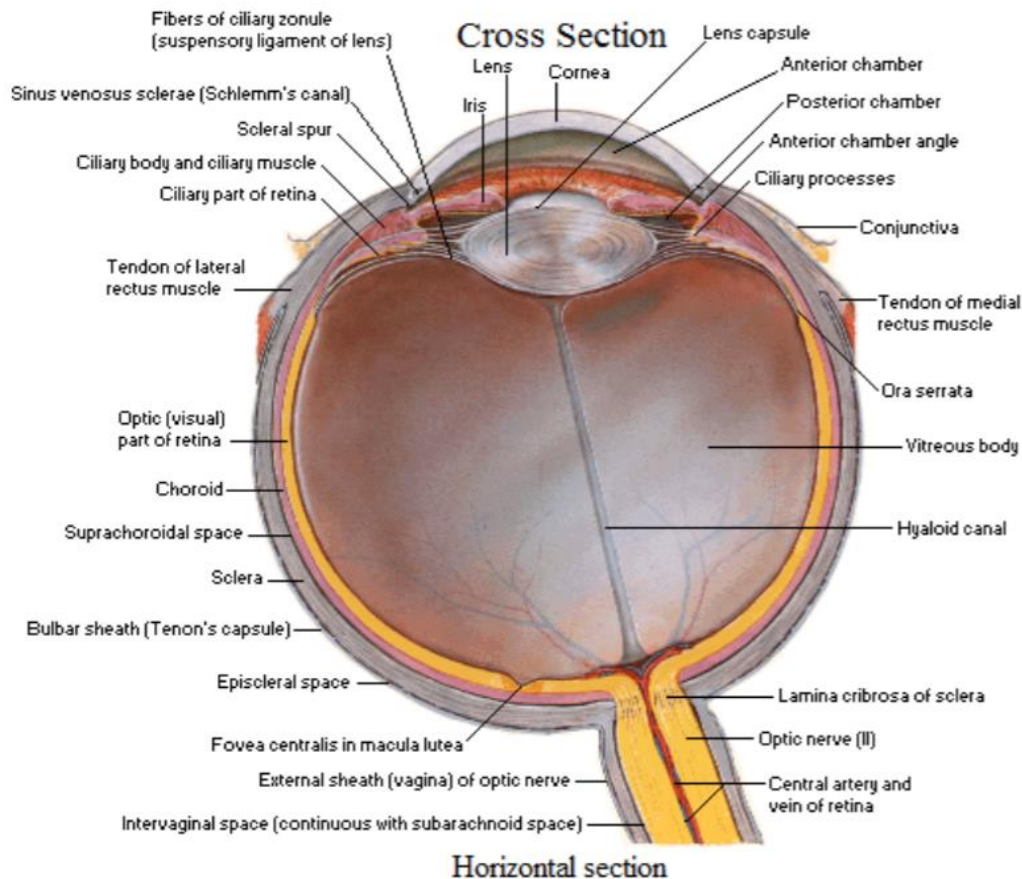
L'œil est formé de trois tuniques :

- Une tunique fibreuse, externe, qui se compose de la sclérotique opaque en arrière et de la cornée transparente en avant.
- Une tunique uvéale, dite aussi uvée, qui se compose de trois éléments : l'iris en avant, le corps ciliaire et la choroïde en arrière.
- Une tunique nerveuse, profonde, qui est représentée par la rétine.

Il est constitué aussi de trois milieux transparents :

- L'humeur aqueuse,
- Le cristallin,
- Le corps vitré.

On appelle tractus uvéal, tunique vasculaire de l'œil, l'ensemble formé d'avant en arrière par l'iris, le corps ciliaire puis la choroïde (figure 33).



**Figure 33 : Coupe transversale du globe oculaire(185)**

## **1. L'iris (185)**

Il joue le rôle d'un diaphragme qui a la forme d'un disque perforé en son centre d'un orifice circulaire qui est la pupille, dont l'ouverture et la fermeture dépendent du degré de luminosité. Le diamètre de l'iris est de 12 à 13mm, son épaisseur maximale est de 0,6mm dans sa partie médiane. Il se prolonge en arrière par le corps ciliaire et la choroïde.

L'iris est mobilisé par deux muscles :

1. Le sphincter de l'iris, qui entoure l'orifice pupillaire, est innervé par un contingent parasympathique tributaire du nerf oculomoteur commun (III). La contraction de ce muscle resserre la pupille réalisant ainsi le myosis.

2. Le dilatateur de l'iris est plat et situé devant le feuillet postérieur pigmenté. Sa contraction dépend du système sympathique, et occasionne une dilatation de la pupille appelée mydriase.

La vascularisation de l'iris dépend des artères ciliaires longues postérieures. Le drainage veineux est parallèle au système artériel et aboutit aux veines ciliaires et choroïdiennes. Par le biais de sa face antérieure, l'iris forme avec la face postérieure de la cornée l'angle irido-cornéen. C'est la zone d'évacuation de l'humeur aqueuse encore appelée trabéculum qui a un rôle de filtre microscopique. Après avoir traversé le trabéculum, l'humeur aqueuse est collectée au niveau du canal de Schlemm, structure circulaire intrasclérale, ayant le rôle d'un sinus veineux de drainage ; elle se draine ensuite dans les veines épisclérales.

## **2. Le corps ciliaire (185)**

C'est un anneau saillant et triangulaire, situé entre la choroïde en arrière et l'iris en avant. Il présente (figure 34) :

1. Une base qui reçoit la racine de l'iris.
2. Une face antéro-externe plaquée contre la face interne de la sclérotique.
3. Une face postéro-interne regardant vers l'intérieur du globe oculaire et présentant une zone lisse en arrière (pars plana) et une zone saillante en avant, les procès ciliaires qui sont des diverticules au nombre de soixante-dix à quatre-vingt et qui assurent la fonction de sécrétion de l'humeur aqueuse.
4. Un sommet qui se poursuit par la choroïde en arrière, au niveau de l'Ora-serrata.

Le corps ciliaire comporte un système musculaire complexe : le muscle ciliaire, qui est richement innervé par les nerfs ciliaires courts issus du moteur oculaire commun, détend la zonule en se contractant, ce qui augmente la courbure du cristallin ; c'est donc le muscle de la cilio-motricité, à l'origine du réflexe d'accommodation.

Toute inflammation siégeant au niveau de l'iris et ou de la partie antérieure du corps ciliaire définit **l'uvéite antérieure ou irido-cyclite**, et toute inflammation de la partie postérieure du corps ciliaire définit **l'uvéite intermédiaire ou pars planite**.

### 3. La choroïde (185)

C'est une lame de tissu conjonctif adhérent à la sclère. Elle est pigmentée, essentiellement vasculaire et elle occupe les deux tiers postérieurs de l'œil. Elle est limitée en avant par le corps ciliaire au niveau de l'ora-serrata et en arrière par la papille. Elle est séparée de la rétine et de l'épithélium pigmentaire par la membrane de Bruch. Les artères ciliaires courtes se divisent à son épaisseur en un arbre vasculaire complexe, qui se termine en capillaires. Le drainage veineux est assuré par un réseau parallèle qui aboutit aux veines vortiqueuses. Ce système vasculaire, appelé chorio-capillaire, assure l'irrigation des couches externes de la rétine. Les artères ciliaires longues postérieures cheminent entre la choroïde et la sclère pour gagner le segment antérieur (figure 35).

L'inflammation de la choroïde définit schématiquement **l'uvéite postérieure**.

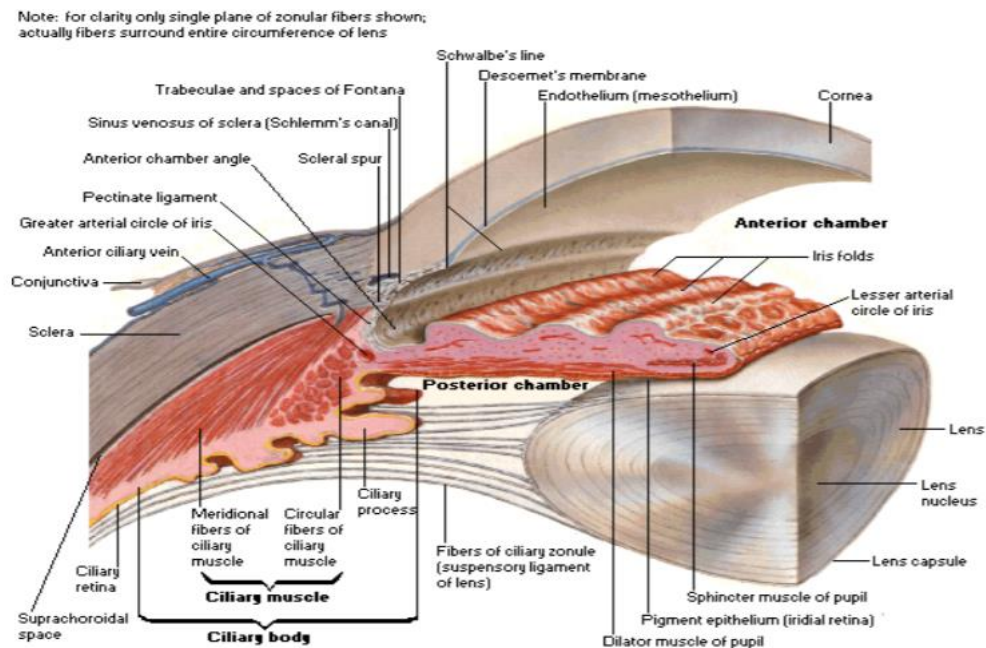


Figure 34 : Coupe horizontale de l'uvée (185).

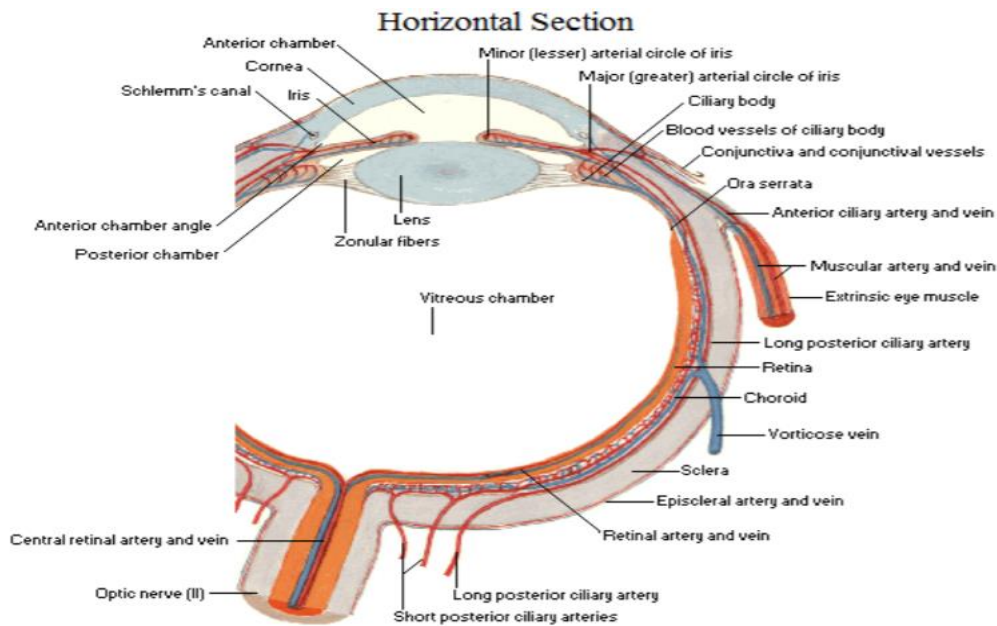


Figure 35 : Vascularisation de l'uvée (185).

## B. Classification des uvéites

La classification des uvéites représente une étape fondamentale dans la prise en charge diagnostique, thérapeutique et permet d'avoir une meilleure idée sur le pronostic de cette affection. Plusieurs critères de classification ont été proposés.

### 1. Classification anatomique

La localisation anatomique de la partie prépondérante de l'inflammation permet de subdiviser les uvéites en (186) (187):

- Uvéites antérieures : désignent les cas où l'inflammation se situe au niveau de l'**iris** et ou de la **partie antérieure du corps ciliaire**. Ainsi, elles regroupent les iritis, les cyclites antérieures et les irido-cyclites.
- Uvéites intermédiaires : désignent les cas où l'inflammation se situe au niveau **de la partie postérieure du corps ciliaire ou pars plana, de la base du vitré et ou de la partie périphérique de la rétine**. Ainsi, elles regroupent les cyclites postérieures dites aussi pars planites, les hyalites et les rétinobulbaires basales.

- Uvéites postérieures : correspondent à l'atteinte inflammatoire des structures postérieures de l'uvée, notamment **la choroïde** qu'elle soit une atteinte focale, multifocale ou diffuse. Néanmoins, cette classification reste très schématique puisque l'inflammation de l'uvée a une tendance naturelle à se propager aux tissus intraoculaires contigus, rétine et vitré essentiellement. Ainsi, les choroïdites peuvent être parfois associées à des chorioretinites, des rétinobchoroïdites, voire même des neuro-uvéites.
- Panuvéites : correspondent à l'inflammation des différents segments de **l'uvée «antérieure, intermédiaire et postérieure»**, sans que la réaction inflammatoire ne prédomine dans l'une de ces régions. (Figure 36)

## 2. Classification clinique

Cette classification est basée sur plusieurs éléments (186) (175) :

### Les éléments de l'examen clinique :

- Irido-cyclite exsudative traduisant la présence d'un fin tyndall cellulaire,
- Irido-cyclite plastique avec de la fibrine quand l'exsudation est massive,
- Uvéite séreuse,
- Uvéite suppurée,
- Uvéite hypertensive : la présence d'hypertonie oculaire oriente vers l'atteinte herpétique,
- Uvéite à Hypopion : sédimentation de tyndall massif dans la partie déclive de la chambre antérieure.

### Le profil clinique de l'uvéite, c'est-à-dire son mode de survenue et sa durée :

- Une uvéite est dite aigue lorsque les signes inflammatoires durent depuis **moins de 3 mois**. Elle est de survenue généralement brutale.

- Une uvéite est dite chronique lorsque l'inflammation persiste **depuis 3 mois ou plus**.

Elle est de survenue habituellement insidieuse et peut-être asymptomatique.

Les inflammations chroniques peuvent cependant se compliquer de poussées aiguës. Une uvéite récurrente se définit par deux ou plusieurs épisodes inflammatoires séparés par un intervalle libre, sans signes inflammatoires.

### 3. Classification étiologique

Elle prend en considération l'origine de l'agression ayant entraîné les phénomènes inflammatoires (186) (188). On distingue ainsi, deux types d'uvéites :

- **Les uvéites exogènes** : dues à des agressions extérieures qui peuvent être un agent infectieux, un acte chirurgical, ou un corps étranger.
- **Les uvéites endogènes** : pouvant être d'origine infectieuse ou rentrant dans le cadre d'une maladie générale d'origine immunitaire. Ainsi, on distingue :
  - Les uvéites associées à une maladie systémique : spondylarthropathies, sarcoïdose, maladie de Behçet.
  - Les uvéites strictement oculaires : syndrome de Fuchs, maladie de Birdshot, choroïdopathie multifocale, épithéliopathie en plaque.
  - Les uvéites infectieuses : toxoplasmose oculaire, tuberculose, candidose.

### 4. Classification pathologique ou sémiologique

L'aspect de l'inflammation endoculaire permet de classer les uvéites selon leur caractère granulomateux ou non granulomateux.

a. **Les uvéites granulomateuses** (2) (186) (188): Dues à une hypersensibilité locale. Ces uvéites se caractérisent par des précipités de cellules inflammatoires de grande taille ou des agglomérats sur l'endothélium cornéen réalisant **un aspect « en graisse de mouton »** ; des

**nodules de Koeppe**, gris ou blancs, situés au bord pupillaire en général de petite taille, résultent de l'infiltration du parenchyme irien par des lymphocytes et des polynucléaires; **des nodules de Busacca** situés, à distance de la pupille et plus volumineux, dans le stroma irien avec souvent un épaissement ou une atrophie de l'iris. La sarcoïdose et l'herpès intraoculaire en sont les étiologies les plus fréquentes.

b. **Les uvéites non granulomateuses** (2) (186) (188): Elles se caractérisent par la présence de précipités inflammatoires sur l'endothélium sous forme de poussière. Ils réalisent dans certains cas **un hypopion** qui est une exsudation puriforme aseptique collectée dans la partie inférieure de la chambre antérieure. Ces précipités proviennent des cellules inflammatoires présentes dans l'humeur aqueuse qui sédimentent par gravitation sur la paroi interne de l'œil. La deuxième caractéristique de l'uvéite non granulomateuse est la formation de fibrine, en cas d'inflammation importante, à partir de la grande quantité de protéines présentes dans l'humeur aqueuse et qui sont également à l'origine **de synéchies** entre le bord pupillaire et la surface antérieure du cristallin.

Le caractère granulomateux de l'uvéite permet de limiter la recherche de son étiologie à une liste restreinte. Toutefois, sur le plan pratique, cette différence n'est pas toujours aisée ; de plus ce caractère granulomateux s'estompe avec le temps lorsque la phase aigüe disparaît.

## **5. Classification de l'International Uveitis Study Group (IUSG)**

En 1987, l'IUSG a émis un consensus afin d'apporter une uniformité dans la description et la classification des uvéites (186). Elle est basée essentiellement sur des critères anatomiques et évolutifs. Elle comporte plusieurs paramètres (tableau 22 et 23) :

1. La classification anatomique
2. La description de l'évolution de la maladie
3. L'évaluation des dommages visuels
4. La réponse à la corticothérapie

**Tableau 22 : Recommandations de l'IUSG pour les critères anatomiques des uvéites (186)**

|                      |                                                                                                                                                           |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Uvéite antérieure    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iritis</li> <li>• Cyclite antérieure</li> <li>• Irido cyclite</li> </ul>                                         |
| Uvéite intermédiaire | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pars planite</li> <li>• Cyclite postérieure</li> <li>• Hyalite</li> <li>• Rétinochoroïdite basale</li> </ul>     |
| Uvéite postérieure   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroïdite focale, multifocale ou diffuse</li> <li>• Chorio-rétinite, Rétinochoroïdite, uvéoméningite</li> </ul> |
| Panuvéite            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte des trois tuniques</li> </ul>                                                                           |

**Tableau 23 : Recommandation de l'IUSG pour les critères utilisés dans la description, chaque épisode étant évalué séparément (186)**

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mode de début                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insidieux</li> <li>• Brutal</li> </ul>                                                                                                                                                                                                        |
| Durée                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Courte ou aiguë &lt;3 mois</li> <li>• Longue ou chronique &gt;ou= 3 mois</li> </ul>                                                                                                                                                           |
| Activité                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moyenne</li> <li>• Sévère</li> </ul>                                                                                                                                                                                                          |
| Tendance                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Episode unique</li> <li>• Episode répété</li> </ul>                                                                                                                                                                                           |
| Altérations notées sur            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuité visuelle</li> <li>• Champ visuel</li> <li>• Electrorétinogramme</li> <li>• Electro-oculogramme</li> <li>• Autres</li> </ul>                                                                                                            |
| Evaluation des dommages visuels   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sévère : si la perte visuelle est &gt; 50%, ou s'il existe une perte de l'amplitude à l'ERG &gt; 50% de la normale</li> <li>• Modérée : si la perte visuelle est &lt; 50%, ou si l'amplitude de l'ERG est diminuée de moins de 50%</li> </ul> |
| Réponse au traitement corticoïdes | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bonne réponse</li> <li>• Corticorésistance (à un équivalent thérapeutique de 100mg de prednisone par jour)</li> <li>• Corticodépendance</li> </ul>                                                                                            |

Sur le plan pratique, la classification de l'IUSG est actuellement la référence

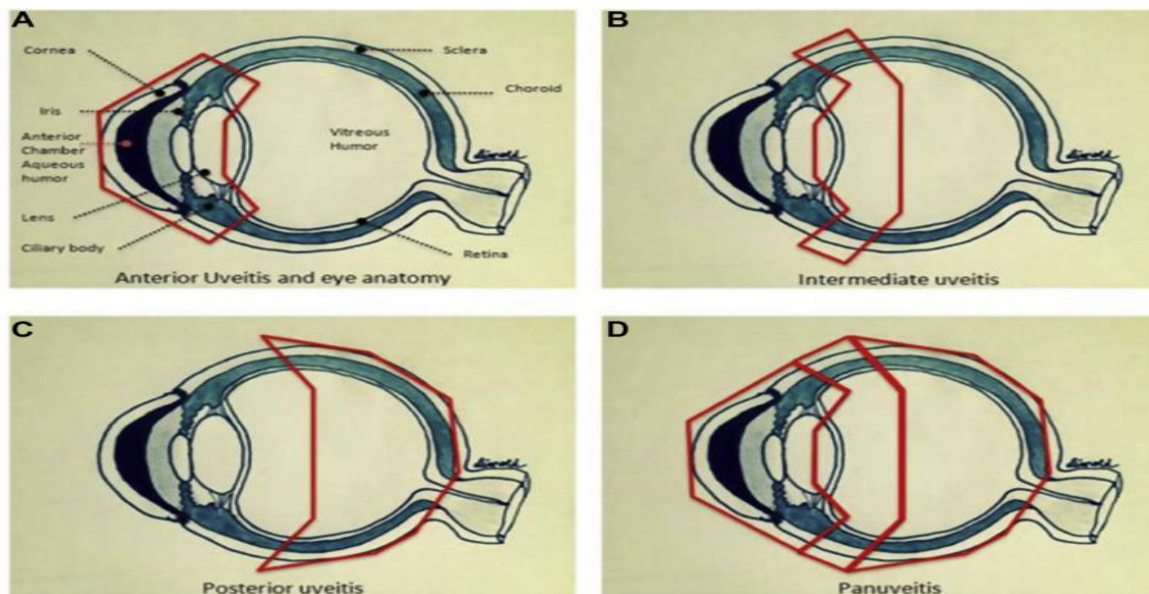


Figure 36 : A:uvéite antérieure, B:uvéite intermédiaire, C:uvéite postérieure, D:Panuvéite (4).

## C. Epidémiologie

### 1. Age

L'uvéite peut survenir à tout âge, mais touche principalement les personnes âgées de 20 à 60 ans avec un pic de fréquence entre 35 et 45 ans (189) (190).

La grande majorité des séries rapporte des fréquences plus faibles d'uvéites chez les enfants et les personnes âgées comparativement aux adultes en âge de travailler.

### 2. Sexe

L'incidence des uvéites, toutes formes confondues, est similaire chez les deux sexes selon l'ensemble des séries de la littérature (190). Ce ratio varie en réalité fortement en fonction de l'étiologie. En effet, hormis deux études réalisées au Brésil (191) et en Arabie Saoudite (191) et qui ont montré une légère prédominance féminine, une fréquence d'atteinte égale est retrouvée dans toutes les autres séries publiées à ce jour (190) (192) (193).

### **3. Incidence et prévalence**

Son incidence annuelle, en Europe et en Amérique du nord, se situe entre 17 et 24/100000 habitants(2) et sa prévalence est de 115 cas pour 100000 habitants selon une étude nord-américaine récente (3). Elle est responsable de 10 % des cas de cécité dans les pays occidentaux. Une étude récente réalisée à partir des données de l'assurance maladie aux États-Unis à partir de 4 millions d'individus rapporte une prévalence de 133 pour 100 000 incluant une majorité d'uvéïtes non-infectieuses (90,7 %) et d'uvéïtes antérieures (80 %). En France, seule une étude ancienne réalisée en Savoie a estimé l'incidence annuelle des uvéïtes à 17 pour 100 000 (4).

### **4. Répartition des différentes formes anatomiques des uvéïtes :**

L'uvéïte antérieure est la forme la plus fréquente des uvéïtes. C'est en particulier le cas dans les pays occidentaux, où elle représente 50 à 60 % des cas d'uvéïtes diagnostiquées dans les centres tertiaires et 90 % dans les unités de soins primaires (194). L'uvéïte postérieure est la deuxième forme par sa fréquence dans la majorité des pays et représente environ 15 à 30 % des cas. Quant à l'uvéïte intermédiaire, la forme la plus rare, elle représente 4 à 20 % de l'ensemble des uvéïtes (167) (195).

Au Maroc, selon une étude faite en 2010 au service d'ophtalmologie de Marrakech, les atteintes antérieures sont les plus fréquemment rencontrées (42,2%), suivies des panuvéïtes représentant (33,3%), puis des atteintes intermédiaires (15,6%) et en dernier des formes postérieures (8,9%).

### **5. Etiologies**

L'étiologie infectieuse des uvéïtes était considérée prédominante dans les années 1940 puis au cours des années 1980, l'hypothèse d'une atteinte auto-immune s'est développée sur la base de modèles expérimentaux (l'uvéorétinite expérimentale autoimmune) permettant de distinguer les inflammations primitives de l'uvéïte des inflammations secondaires à un processus infectieux (196) (197).

Les années 1990 nous ont permis de réaliser à quel point les maladies immunologiques et infectieuses étaient intriquées ; une infection initiale pouvant déclencher un mécanisme immunologique évoluant ensuite pour son propre compte par rupture de la tolérance centrale et périphérique (exemple de l'hypersensibilité au BK).

#### Infectieuses :

**Bactériennes** : Tuberculose, lèpre, maladie de Lyme, syphilis, leptospirose, maladie de Whipple, brucellose, Rickettsioses et maladie des griffes du chat.

**Virales** : Herpes, virus de la varicelle et du zona, CMV, HIV et le virus « human T lymphotropic retrovirus type 1 » (HTLV1).

**Parasitaires et mycotiques** : Toxoplasmose, toxocarose, onchocercose, candida et autres fongiques.

#### Inflammatoires :

**Uvéites liées à l'antigène HLA-B27**, sarcoïdose, Behçet, Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, Sclérose en plaques, Syndrome de néphrite tubulo-interstitielle, Syndrome de Cogan, Arthrite juvénile idiopathique.

Isolées, symptomatiques d'une maladie ophtalmologique : Le syndrome de Posner-Schlossmann, uvéite phacoantigénique, uvéite intermédiaire idiopathique ou pars planite, chorioretinopathie de type « Birdshot », épithéliopathie en plaques (EEP), choroïdite serpiginieuse, ophtalmie sympathique, le syndrome des taches blanches évanescences, la choroïdite multifocale et la cyclite hétérochromique de Fuchs

#### Uvéites médicamenteuses

#### Uvéites et la pathologie oto-rhino-laryngologique

#### Uvéites idiopathiques

## **6. Influence des facteurs environnementaux et génétiques : (185) (127)**

La distribution des types d'uvéïtes, de leurs associations cliniques et de l'étiologie dans une population donnée est fortement influencée par une variété de facteurs génétiques, géographiques, environnementaux et socio-économiques. Les exemples les plus remarquables incluent notamment :

- \*la distribution géographique de l'onchocercose, ou « cécité des rivières » dans certaines régions d'Afrique intertropicale

- \*la distribution de la leptospirose dans certaines régions tropicales, notamment en Asie

- \*la relative forte prévalence de la maladie de Behçet le long de l'ancienne route de la soie (bassin méditerranéen, Turquie, Moyen-Orient, Chine, Japon)

Les facteurs génétiques influencent également fortement la distribution de certaines causes d'uvéïtes dans les populations. Ceci est particulièrement vrai pour les uvéïtes associées à certains antigènes du système HLA, comme les uvéïtes antérieures associées à l'antigène HLA-B27

Mais en raison de la mondialisation et de la tendance aux migrations de populations, notamment des pays en développement vers les pays développés, le contexte ethnique et l'origine géographique du patient doivent être pris en considération dans l'établissement de la liste des diagnostics les plus probables.

## **D. physiopathologie : (127)**

La physiopathologie de l'uvéïte est mal élucidée et diffère d'une étiologie à une autre.

Nous nous sommes intéressés uniquement à celle de l'uvéïte d'origine inflammatoire.

En effet l'uvéïte auto-immune est un modèle de maladie auto-immune médiée par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> spécifiques de différents autoantigènes rétiens qui peuvent être activées lors de la rencontre avec ces antigènes ou des antigènes bactériens présentant une réaction croisée avec les antigènes rétiens (mimétisme moléculaire) dans le contexte d'un signal de

danger. Les cytokines secrétées par les lymphocytes T attirent les macrophages qui produisent à leur tour des cytokines, chimiokines et molécules d'adhérence qui vont provoquer **la rupture de la barrière hémato-oculaire** dans les sites oculaires, induisant la destruction des tissus rétiens par la libération de radicaux oxygénés, de métabolites nitrogénés, et d'enzymes protéolytiques.

Les cellules qui participent à la physiopathologie des uvéites sont plus spécifiquement des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> helpers (lymphocytes Th1, Th17, Th2). Ces molécules sont divisées en deux types :

- les types Th1 et Th17 (considérés comme pro-inflammatoire) : cytokines IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-23, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  et IL-17 ; chimiokines CXCL9, CXCL10, CXCL11 et CCL5, et leurs récepteurs (CXCR3 et CCR5) ;

- le type Th2 (immunorégulateur) : cytokines IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 ; chimiokines CCL8, CCL11, CCL17 et CCL1 et leurs récepteurs (CCR3, CCR4 et CCR8)

## **E. Diagnostic positif**

### **1. Diagnostic clinique**

Le diagnostic d'une uvéite est purement clinique. Il repose sur l'interrogatoire et l'examen ophtalmologique.

Cet examen doit commencer par une inspection du patient à la lumière du jour et une évaluation objective de l'acuité visuelle. Celle-ci est succédée par un examen biomicroscopique des différentes structures du tractus uvéal réalisé à la lampe à fente. Cet examen doit être bilatéral, comparatif et doit être associé systématiquement à une analyse du fond d'œil au verre à trois miroirs, ainsi qu'à une mesure de la pression intra- oculaire. Il doit être achevé par un examen des annexes de l'œil.

Les signes ophtalmologiques fonctionnels et physiques diffèrent selon qu'il s'agit d'une atteinte antérieure, intermédiaire ou postérieure.

## 1.1. Uvéite antérieure

### Signes fonctionnels :

Ils ne sont pas spécifiques d'une uvéite antérieure, mais fortement évocateurs. Ils se présentent sous forme d'une sémiologie variable faite de :

- Douleur oculaire sourde, profonde à type de lourdeur périorbitaire,
- Photophobie,
- Larmoiement et de blépharospasme à la suite de l'irritation de branches des nerfs trijumeau et facial (198).
- La baisse de l'acuité visuelle représente également un motif fréquent de consultation (198)

### Signes physiques :

L'examen à l'œil nu peut révéler une rougeur oculaire avec un cercle périkératique. La cornée est claire sans œdème. Toutefois, les signes majeurs de l'uvéite antérieure retrouvés à l'examen à la lampe à fente, consistent en(198):

- **Une hyperhémie de l'iris**, lui conférant un aspect mat et sale et effaçant l'alternance des cryptes et des crêtes iriennes (figure 37). Dans ces conditions, la pupille est en myosis ; ceci résulte non seulement de l'hyperhémie irienne, mais aussi d'un spasme réflexe du muscle sphincter.
- **Une hyperhémie du corps ciliaire.**
- **Un tyndall de l'humeur aqueuse** : il s'agit d'une simple augmentation des protéines de l'humeur aqueuse sous forme de petites particules brillantes. Cet effet tyndall est pathognomonique de l'uvéite, et il s'évalue selon son intensité de 0 à 4+ dans un faisceau de 1 × 1 mm de la lampe à fente, définie par les critères du SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) (tableau 24). Cette classification permet

une comparaison au cours de l'évolution et de standardiser les examens selon les observateurs. Cependant, elle peut entraîner des biais dans l'analyse de la réponse thérapeutique. Lorsque l'uvéite antérieure est sévère, un exsudat puriforme, fait de cellules inflammatoires, peut se collecter dans la partie inférieure de la chambre antérieure donnant l'image typique de **l'hypopion**.

- Des **précipités descemétiques rétro-cornéens** constitués de cellules inflammatoires ayant la tendance à s'accoler au niveau de la face postérieure de la cornée (figure 38).
- Des nodules iriens ou dits **nodules de Koeppe**, résultent de l'infiltration du parenchyme irien par des lymphocytes et des polynucléaires ou encore de la formation de lésions granulomateuses typiques d'origine tuberculeuse, syphilitique, sarcoïdique ou lépreuse.
- Des **synéchies postérieures** situées entre l'iris et le cristallin, apparaissent sous forme d'exsudats organisés, pigmentés et disposés de façon annulaire ou arciforme, à l'origine de déformation pupillaire (figure 39).

L'examen de fond d'œil, réalisé systématiquement après dilatation pupillaire, est normal en cas d'uvéite antérieure isolée (198). La présence d'une atteinte postérieure associée signe alors une panuvéite.

Il est important de rappeler la nécessité d'éliminer avec certitude les autres causes d'œil rouge douloureux avec baisse d'acuité visuelle et pour lesquelles la démarche diagnostique et thérapeutique ainsi que le pronostic sont totalement différents. Ces étiologies sont représentées par la kératite, la crise de glaucome par fermeture de l'angle et la conjonctivite (198)

**Tableau 24 : Quantification du tyndall cellulaire en chambre antérieure selon le SUN (198)**

| Grade | Nombre de cellules observées dans un champ de 1 × 1 mm de lampe à fente |
|-------|-------------------------------------------------------------------------|
| 0     | < 1                                                                     |
| 0,5+  | 1-5                                                                     |
| 1+    | 6-15                                                                    |
| 2+    | 16-25                                                                   |
| 3+    | 26-50                                                                   |
| 4+    | > 50                                                                    |

tyndall 2+ à un tyndall 1+. En revanche, une réduction de 25 à 16 cellules par champ est enregistrée comme une absence de variation du tyndall, qui reste alors coté à 2+.

## **1.2. Uvéite intermédiaire**

### **Signes fonctionnels :**

- Les myodésopsies (définies par la perception d'éléments noirs punctiforme et ou filiforme en suspension parasitant la vision) et la vision trouble d'installation progressive sont les symptômes les plus fréquemment retrouvés en cas d'uvéite intermédiaire (199).

Néanmoins, il existe des formes asymptomatiques de découverte fortuite à l'occasion d'un examen systématique. Plus rarement, l'uvéite est révélée par une baisse d'acuité visuelle contemporaine d'un épisode d'hémorragie intravitréenne ou de décollement rétinien. La douleur oculaire et la photophobie sont inhabituelles (199).

### **Signes physiques :**

Les manifestations cliniques au cours des uvéites intermédiaires sont bilatérales dans près de 75% des cas (200) (201) (202).

Une inflammation vitréenne est obligatoirement présente en cas d'uvéite intermédiaire active. La présence d'une fine réaction cellulaire siégeant au sein du vitré antérieur dite hyalite antérieure constitue la manifestation initiale de l'uvéite.

**Des opacités vitréennes en « boules de neige », ou snowballs, ou encore « œufs de fourmis »** (figure 40), affectant essentiellement la partie inférieure de la base du vitré et provenant de la coalescence de cellules inflammatoires, sont les lésions les plus caractéristiques des uvéites intermédiaires (199). Des exsudats blanchâtres, localisés au niveau de la pars-plana, appelés snowbanks ou exsudats « en banquise », peuvent être retrouvés et témoignent généralement d'une atteinte plus sévère. Les atteintes maculaires, papillaires et de la périphérie rétinienne sont habituelles au cours des uvéites intermédiaires (199).

Il est également indispensable d'éliminer dès ce stade une pseudo-uvéite avant de confirmer le diagnostic d'uvéite et d'entamer le bilan étiologique. Les pseudo-uvéites prennent volontiers le masque d'une inflammation oculaire mais il s'agit principalement d'infections bactériennes aiguës postopératoires ou d'affections malignes intraoculaires (199) (tableau 25).

**Tableau 25 : Etiologies des pseudo-uvéites (199)**

- Endophtalmies aiguës ou chroniques post chirurgicales
- Endophtalmies endogènes
- Lymphome oculocérébral primitif
- Mélanome choroïdien
- Ischémie du segment antérieur (Horton, PAN)
- Xanthogranulome juvénile
- Rétinoblastome infiltrant diffus
- Leucémies aiguës
- Amylose
- Corps étranger intraoculaire

### **1.3. Uvéite postérieure**

**Signes fonctionnels** : Ils sont très variables selon l'importance de l'inflammation et la localisation des lésions. Les uvéites sont fréquemment découvertes à l'occasion de myodésopsies ou de baisse d'acuité visuelle. Dans certains cas sévères, le patient peut rapporter un scotome central dont il faudra suivre l'évolution.

### Signes physiques :

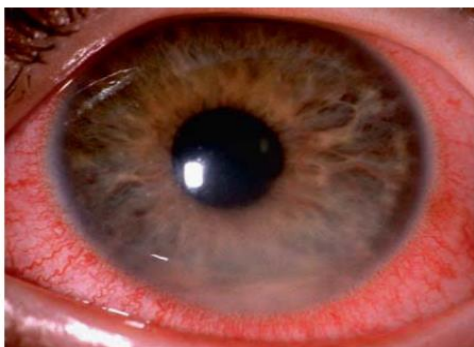
L'examen du fond d'œil est souvent gêné par la présence d'un trouble vitréen localisé ou diffus, secondaire à la rupture de la barrière hémato-oculaire et induit par l'inflammation de la rétine et de la choroïde (203).

Les critères diagnostiques d'une uvéite postérieure sont le nombre de lésions, leur localisation et leur aspect. (Tableau 26)

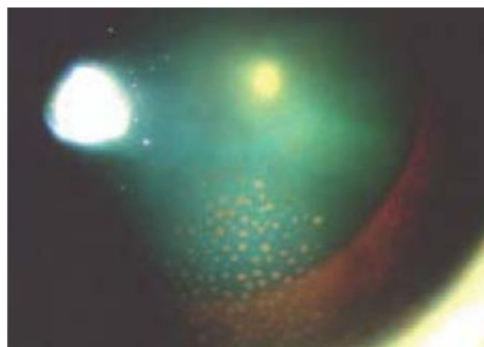
L'uvéite postérieure se traduit par un foyer choriorétinien apparaissant sous forme d'une zone œdémateuse, blanchâtre aux contours mal limités, peu saillante, avec quelques hémorragies de bordure (figure 41) (203). Le foyer peut être unique ou multiple, parfois à des stades évolutifs différents. A cette étape de l'examen, il est important, pour une meilleure orientation étiologique mais surtout pronostique et thérapeutique, de rechercher une **vascularite** associée des artères ou des veines rétiniennes qui se manifeste par des engainements vasculaires et ou une occlusion des branches vasculaires, un œdème maculaire ou papillaire qui constituent des signes de gravité de l'atteinte oculaire (203).

**Tableau 26 : Critères d'analyse des lésions du fond d'œil au cours des uvéites postérieures.**

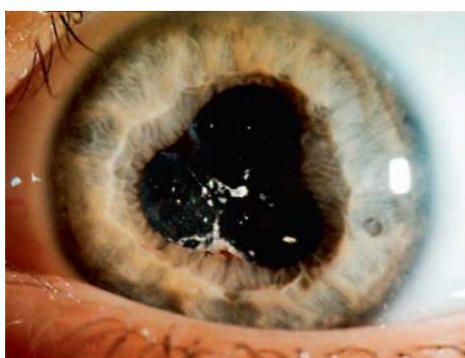
|                                  |                                                     |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Quantité                         | Lésion unique                                       |
|                                  | Lésions multiples                                   |
| Localisation antéro-postérieure  | Périphérique                                        |
|                                  | Pôle postérieur                                     |
|                                  | Maculaire                                           |
| Profondeur de la (des) lésion(s) | Péripapillaire                                      |
|                                  | Choroïdiennes                                       |
|                                  | Rétiniennes profondes                               |
|                                  | Intrarétiniennes                                    |
| Couleur de la (des) lésion(s)    | Rétiniennes superficielles                          |
|                                  | Blanche, « crémeuse »                               |
| Surface de la (des) lésion(s)    | Atrophique, pigmentée                               |
|                                  | < 1 diamètre papillaire,<br>≥ 1 diamètre papillaire |



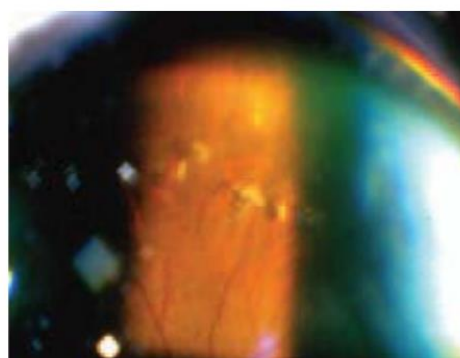
**Figure 37 : Iridocyclite aiguë (203).**



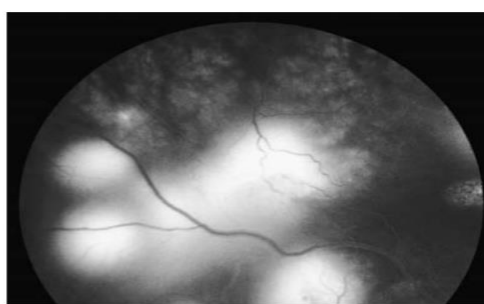
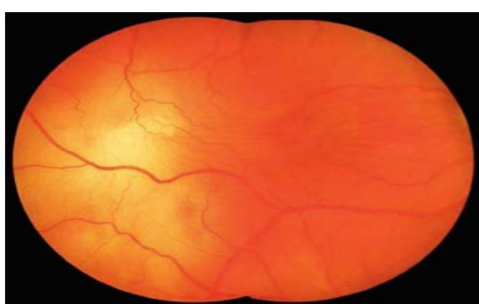
**Figure 38 : Précipités rétro cornéens  
granulomateux (204).**



**Figure 39 : Synéchies irido-cristalliniennes  
responsables de déformation pupillaire(203).**



**Figure 40 : Périphérie de la rétine  
inférieure : hyalite et « œufs de fourmis »  
(204).**



**Figure 41 : Chorioretinite dans le cadre de VKH, photo du fond d'œil et angiographie à la  
fluorescéine (205).**

**Tableau 27 : Signes fonctionnels et physiques des différentes uvéites**

|                                    | <u>Signes fonctionnels</u>                                                                                                                   | <u>Signes physiques</u>                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u><b>Uvéite antérieure</b></u>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleur oculaire</li> <li>• Photophobie</li> <li>• Larmoiement</li> <li>• Blépharospasme</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cercle périkeratique</li> <li>• Tyndall, hypopion</li> <li>• Hyperhémie de l'iris et/ou des corps ciliaires</li> <li>• Synéchies postérieures</li> <li>• Des précipités retrocornéens</li> </ul> |
| <u><b>Uvéite intermédiaire</b></u> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myodésopsies</li> <li>• Vision trouble</li> </ul>                                                   | Des opacités vitréennes en « boules de neige », ou snowballs, ou encore « œufs de fourmis »                                                                                                                                               |
| <u><b>Uvéite postérieure</b></u>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myodésopsies</li> <li>• Métamorphopsie</li> <li>• Baisse d'acuité visuelle</li> </ul>               | Foyer chorioretinien                                                                                                                                                                                                                      |

## **2. Diagnostic paraclinique**

### **2.1. Investigations ophtalmiques**

#### **2.1.1. L'angiographie rétinienne**

Elle doit être systématique au cours du bilan de toute uvéite. Elle permet de compléter l'examen du fond d'œil en enrichissant la sémiologie du segment postérieur. Deux types d'angiographie peuvent être pratiqués :

**L'angiographie à la fluorescéine** (206): La fluorescéine constitue un moyen très sensible pour l'analyse des structures superficielles du fond d'œil étant donné qu'une exsudation des vaisseaux se fait même en cas d'inflammation minime, ce qui permet de mettre en évidence une papillite, un œdème maculaire cystoïde ou une vascularite même lorsqu'ils sont très discrets. Par contre la fluorescéine ne permet pas, à l'exception de la couche chorio-

capillaire pendant les premières secondes de l'angiographie, l'exploration choroïdienne, d'une part parce que son spectre de rayonnement se situe dans les longueurs d'ondes de la lumière visible et ne passe pas l'écran que représente l'épithélium pigmenté de la rétine et d'autre part parce qu'elle sort massivement des capillaires fenêtrés de la couche chorio-capillaire et aussitôt lavée du compartiment choroïdien.

**L'angiographie au vert d'indocyanine (206):** C'est une molécule hydrosoluble qui se lie fortement aux protéines après l'injection intraveineuse. Elle sort lentement de la couche chorio-capillaire fenêtrée et imprègne l'espace choroïdien, offrant des informations sur la perfusion de la couche chorio-capillaire, sur les vaisseaux choroïdiens stromaux et sur l'infiltration inflammatoire choroïdienne.

Il s'agit donc d'un examen incontournable dans la prise en charge des uvéites. Il devra comporter des clichés sans injection de produit de contraste, des clichés aux temps précoces et tardifs, ainsi que des clichés orientés sur la périphérie rétinienne.

La fluorescéine est la molécule la plus utilisée de façon routinière sur le plan pratique

### **2.1.2. Ponction de la chambre antérieure**

Il s'agit d'un geste pratiqué à visée diagnostique de manière routinière en France, mais exceptionnellement dans les pays anglo-saxons <sup>1</sup>. Elle est indiquée lorsqu'il y'a un doute diagnostique avec une possibilité d'analyse fiable du prélèvement et si la décision thérapeutique envisagée dépend des résultats de l'analyse effectuée (1). La ponction de la chambre antérieure permet la recherche directe, dans l'humeur aqueuse, d'anticorps anti toxoplasmose et d'anticorps anti toxocarose ainsi que l'analyse virologique (polymerase chain reaction [PCR] des herpès virus [HSV1-2, CMV, EBV, VZV] et du virus de la rubéole, et bactériologique (hémocultures pédiatriques, PCR universelle pan-bactérienne [ARN 16S]),

### **2.1.3. Vitrectomie à visée diagnostique**

Celle-ci peut être indiquée, comme la ponction de la chambre antérieure, pour la recherche par PCR de l'ADN d'un agent infectieux (207) (208). Celui-ci peut être bactérien comme dans la maladie de Whipple ou viral comme dans les nécroses rétinienne aiguës. Le but du prélèvement peut être la réalisation d'examens immunologiques et cytologiques, essentiellement au cours de suspicions de pseudouvéites d'origine néoplasique (209).

### **2.1.4. Biopsie chorioretinienne**

Elle est indiquée en cas de bilatéralisation d'une uvéite avec perte fonctionnelle du premier œil. Les pseudo-uvéites néoplasiques sont l'une des indications de cette biopsie (209) (210) (211).

## **2.2. Les investigations extra-ophtalmologiques**

Plusieurs auteurs ont proposé la réalisation d'examens complémentaires pour le diagnostic des uvéites.

Kijlstra recommande les examens suivants pour toutes les uvéites : <sup>4</sup>

- Numération formule plaquettes (NFP),
- Vitesse de sédimentation (VS),
- Sérologie syphilitique,
- Groupage HLA
- Radiographie pulmonaire

Harper et al. proposent un bilan déterminé par le type anatomoclinique de l'uvéite. Il s'agit (4) :

- En cas de 2<sup>e</sup> épisode d'uvéite antérieure aiguë, d'une NFP, VS, sérologie syphilitique et d'un groupage HLA ;

- En cas d'uvéïte granulomateuse, d'une radiographie pulmonaire, d'un dosage de l'ECA et du lysozyme ;
- En cas d'uvéïte intermédiaire, des sérologies syphilis, Lyme, bartonellose, toxocarose, d'un dosage de l'ECA et d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ;
- En cas de pan-uvéïte ou d'uvéïte postérieure, d'une NFP, VS et sérologie toxoplasmose (Tableau 28)

**Tableau 28 : Bilan paraclinique selon le type anatomaclinique de l'uvéïte(4)**

| Type d'uvéïte                                                                                   | Bilan paraclinique                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Toute uvéïte                                                                                    | NFP, CRP<br>IDR tuberculine (10 unités)<br>Radiographie pulmonaire de face<br>VDRL-TPHA                                                               |
| Uvéïte antérieure aiguë (non granulomateuse)                                                    | Groupage HLA B27<br>Imagerie des sacro-iliaques si douleurs rachidiennes insidieuses                                                                  |
| Uvéïte antérieure aiguë granulomateuse unilatérale inexpliquée                                  | Ponction chambre antérieure (virus du groupe herpès)                                                                                                  |
| Uvéïte chronique                                                                                | Enzyme de conversion angiotensine<br>Quantiféron®<br>TDM thoracique<br>IRM cérébrale                                                                  |
| Uvéïte du segment postérieur (> 40 ans) <sup>a</sup><br>Œdème papillaire bilatéral <sup>a</sup> | IRM cérébrale<br>Analyse du liquide céphalorachidien (avec prise de pression du LCR)                                                                  |
| Uvéïte intermédiaire (> 40 ans) <sup>a</sup>                                                    | Ponction chambre antérieure (PCR des herpès virus, PCR ARN 16S, <i>Bartonella</i> , <i>T. Whipplei</i> , <i>Leptospira</i> , toxoplasmose, IL-10/IL6) |
| Uvéïte corticodépendante <sup>a</sup>                                                           | Ponction chambre antérieure et/ou vitrectomie (protocole lymphome)                                                                                    |

<sup>a</sup> Si l'uvéïte demeure inexpliquée après la réalisation des examens précédents.

## F. Complications de l'uvéïte

Pour l'uvéïte antérieure la plus fréquente des complications est : la formation de **synéchies irido-cristalliniennes**, avec une fréquence variant de 13 % à plus de 90 % des cas notamment pour l'uvéïte lié à HLA B27 (206) (212) . Les poussées inflammatoires et l'existence de synéchies sont une cause fréquente de **cataracte** chez l'adulte jeune, qui complique cette uvéïte dans 7 % à 28 % des cas selon les séries (206).

Les autres complications sont :

- Hypertonie oculaire,
- Glaucome secondaire
- Kératopathie en bandelette,
- Atrophie de l'iris,
- Exceptionnellement de décollement de rétine
- Phtysis du globe
- Passage à la chronicité de l'uvéite (durée de plus de trois mois).

Pour l'uvéite intermédiaire et postérieure, les complications résident en :

- Hyalite,
- Papillite
- Œdème maculaire cystoïde : L'œdème maculaire est l'élément essentiel engageant le pronostic visuel au cours des uvéites. Sa quantification en OCT supplante l'angiographie fluorescéinique (Tableau 29) (213)
- Œdème papillaire : par contiguïté en cas d'uvéite intermédiaire, voire d'uvéite antérieure prolongée. L'angiographie fluorescéinique reste la méthode la plus utilisée pour quantifier l'œdème papillaire, Celui-ci est évalué selon son retentissement fonctionnel, selon l'intensité de la diffusion de la fluorescéine, dans les formes les plus sévères selon le retentissement sur les vaisseaux réiniens
- Atrophie optique : un œdème maculaire uvéitique prolongé peut faire suite une atrophie, constituant une séquelle fréquemment observée à la phase post-inflammatoire des uvéites. Cette atrophie est associée à un pronostic visuel défavorable, avec une chute irréversible de l'acuité visuelle
- Parfois de néovascularisation pré-papillaire (213)

**Tableau 29 : Critères d'analyse de l'œdème maculaire en OCT(213)**

| Type de machine utilisée |                                                                      |                 |                                              |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------|
| Analyse quantitative     | Épaisseur au point de fixation                                       |                 |                                              |
|                          | Épaisseur moyenne dans les 1 mm centraux                             |                 |                                              |
|                          | Volume fovéolaire dans les 6 mm centraux                             |                 |                                              |
| Analyse qualitative      | Type d'œdème maculaire                                               | Cystoïde        |                                              |
|                          |                                                                      | Diffus          |                                              |
|                          | Troisième ligne hautement réfléchive (au niveau des photorécepteurs) | Présente        |                                              |
|                          |                                                                      |                 | Partiellement présente                       |
|                          |                                                                      |                 | Absente                                      |
|                          | Membrane épimaculaire associée                                       | Pas de membrane |                                              |
|                          |                                                                      |                 | Membrane adhérente à la rétine               |
|                          |                                                                      |                 | Membrane partiellement adhérente à la rétine |
|                          |                                                                      |                 | Membrane détachée du plan rétinien           |

## G. Démarche générale de prise en charge des uvéites :

La diversité de l'étiologie des uvéites et l'hétérogénéité de leur présentation rendent nécessaire une démarche codifiée pour que la prise en charge soit optimisée. Comme pour toute pathologie complexe, les objectifs de cette démarche permettent d'arriver à un **diagnostic étiologique**, d'évaluer **la sévérité des manifestations**, puis de définir **une stratégie thérapeutique** fondée sur la meilleure évaluation possible du rapport bénéfice/risque des traitements proposés (figure 44)

### 1. Acquérir la certitude qu'il s'agit bien d'une uvéite plutôt qu'une autre pathologie simulant une inflammation

Le diagnostic d'uvéite est généralement simple ; cependant, plusieurs pathologies peuvent simuler des uvéites et leur prise en charge doit être le plus précocement distincte de celle des causes d'inflammation intraoculaire. Ces « pseudo-uvéites » regroupent des entités très variées, allant de la réaction inflammatoire ou/et infectieuse à un corps étranger méconnu jusqu'aux lymphomes intraoculaires. Dans certains cas, la frontière entre uvéite et pseudo-uvéite peut être incertaine : ainsi, les endophtalmies postopératoires ne sont pas classiquement classées parmi les uvéites ; toutefois, certaines formes d'endophtalmies, notamment à germes lents, peuvent mettre en jeu des mécanismes d'hypersensibilité à des antigènes bactériens et avoir des présentations et des modes évolutifs très comparables à ceux d'uvéites « classiques »

## 2. Déterminer si l'uvéïte est isolée ou s'inscrit dans un contexte de pathologie générale

La démarche est simple ou délicate selon les caractéristiques sémiologiques de l'uvéïte, ainsi selon son caractère concomitant ou non à des manifestations extraoculaires et selon leur caractère symptomatique ou non.

Il n'est pas de la pratique habituelle de l'ophtalmologiste de procéder à un examen clinique complet d'un patient. En revanche, l'interrogatoire est essentiel pour rechercher des manifestations extraoculaires, dont le patient ignore le plus souvent le lien avec l'uvéïte (tableau30-31-32)

**Tableau 30 : Orientation étiologique selon le type anatomo-pathologique de l'uvéïte**

|                                                |                                                                              |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Uvéïte aigue antérieure unilatérale            | Uvéïte-HLA B27, HSV, VZV, CMV                                                |
| Uvéïte aigue antérieure bilatérale             | Médicaments, strepto, TINU, Kawazaki                                         |
| Uvéïte antérieure chronique granulomateuse     | BBS, BK, syphilis, hérapès                                                   |
| Uvéïte antérieure chronique non granulomateuse | BBS, BK, syphilis, hérapès, SpA, behçet, cyclite de Fuchs                    |
| Uvéïte intermédiaire                           | BBS, sep, LMNH cérébral, Lyme, syphilis                                      |
| Uvéïte postérieure : chorioretinite en foyer   | Toxoplasmose                                                                 |
| Uvéïte postérieure : Choroidite diffuse        | BBS, behçet, HSV, BK, syphilis, Harada, Birdshot                             |
| Uvéïte postérieure : Vascularite rétinienne    | Behçet, BBS, syphilis, SEP                                                   |
| Panuvéïte                                      | BBS, syphilis, HSV bactérienne, Syphilis, toxoplasmose, Vogt-koyanagi Harada |

**Tableau 31 : Exemples de manifestations extraophtalmiques à rechercher chez un patient présentant une uvéite**

|                        | Signes à rechercher                                           | Étiologie possible de l'uvéite                     |
|------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Dermatologie           | Vitiligo, poliose                                             | Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada                    |
|                        | Érythème noueux                                               | Sarcoïdose                                         |
|                        | Pseudo-folliculite, hypersensibilité cutanée, aphtose cutanée | Maladie de Behçet                                  |
| Stomatologie           | Aphtose                                                       | Maladie de Behçet                                  |
| ORL                    | Surdité de perception                                        | Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, syndrome de Cogan |
| Rhumatologie           | Douleurs lombaires inflammatoires                             | Uvéite associée à l'HLA-B27                     |
|                        | Arthrite du sujet jeune                                       | Arthrite idiopathique juvénile                    |
| Gastro-entérologie    | Diarrhées hémorrhagiques                                    | Maladie de Crohn, rectocolite hémorrhagique       |
| Gynécologie, urologie | Aphtose génitale                                             | Maladie de Behçet                                 |
| Neurologie             | Signes méningés                                             | Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada                    |
| Pneumologie            | Dyspnée                                                      | Tuberculose, sarcoïdose                           |

**Tableau 32 :   tiologies des uvéites.**

|                                                                                                  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>I. Principales uvéites habituellement associées à des manifestations extraophtalmiques</b> |  |
| <b>A. Maladies infectieuses</b>                                                                  |  |
| 1. Infections bactériennes                                                                      |  |
| Tuberculose                                                                                      |  |
| Lèpre                                                                                           |  |
| Syphilis                                                                                         |  |
| Maladie de Lyme                                                                                  |  |
| Leptospirose                                                                                     |  |
| Maladie de Whipple                                                                               |  |
| Brucellose                                                                                       |  |
| Rickettsioses                                                                                    |  |
| Maladie des griffes du chat                                                                      |  |
| 2. Infections parasitaires                                                                       |  |
| Onchocercose                                                                                     |  |
| 3. Infections virales                                                                            |  |
| Virus de la famille de l'herpès : le plus souvent symptomatologie oculaire isolée              |  |
| <b>B. Affections d'origine inflammatoire</b>                                                     |  |
| Uvéites associées à l'HLA-B27                                                                 |  |
| Ent  rocolopathies inflammatoires chroniques                                                     |  |
| Sarcoïdose                                                                                      |  |
| Maladie de Behçet                                                                               |  |
| Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada                                                                  |  |
| Sclérose en plaques                                                                             |  |
| Arthrite chronique juvénile                                                                     |  |
| Syndrome de néphrite tubulo-interstitielle aiguë et uvéite (TINU)                             |  |
| <b>II. Principales uvéites habituellement non associées à des manifestations systémiques</b> |  |
| <b>A. Uvéites isolées d'origine infectieuse</b>                                                |  |
| 1. Uvéites isolées d'origine parasitaires                                                      |  |
| Toxoplasmose oculaire                                                                            |  |
| Toxocarose oculaire                                                                              |  |
| 2. Uvéites isolées d'origine mycotique                                                         |  |
| Histoplasmosse présumée                                                                        |  |
| 3. Uvéites isolées d'origine virale                                                            |  |
| Segmentite herpétique                                                                           |  |
| Uvéite antérieure associée au virus de la varicelle et du zona                                |  |
| Nécrose rétinienne aigu  e                                                                     |  |
| Uvéite associée à HTLV-1                                                                      |  |
| <b>B. Uvéites isolées d'origine inflammatoire</b>                                              |  |
| 1. Segment antérieur                                                                            |  |
| Uvéite phacoantig  nique                                                                        |  |
| Syndrome de Posner-Schlossman                                                                    |  |
| 2. Uvéite intermédiaire idiopathique, pars planite                                             |  |
| 3. Segment postérieur                                                                           |  |
| Choriorétinopathie de type <i>birdshot</i>                                                      |  |
|   pith  liopathie en plaques (EEP)                                                               |  |
| Choroidite serpiginieuse                                                                         |  |
| Ophtalmie sympathique                                                                            |  |
| Choroidite multifocale                                                                           |  |
| Syndrome des taches blanches évanescents                                                        |  |
| Autres causes rares d'uvéite postérieure                                                       |  |
| Uvéites compliquant les d  g  n  scences tapéto-rétiniennes                                   |  |

### 3. Apprécier l'origine inflammatoire, infectieuse ou mixte de l'uvéite

Les manifestations oculaires regroupées sous la définition d'uvéite sont extrêmement diverses (figure 42). Leur origine inflammatoire ou infectieuse est parfois évidente, en particulier dans des contextes d'association à des manifestations extraoculaires. Cependant, dans de nombreux cas, des mécanismes mixtes sont susceptibles d'intervenir dans la physiopathogénie de l'uvéite. À titre d'exemple, la maladie de Eales est caractérisée par une uvéite postérieure avec inflammation vasculaire rétinienne et zones d'ischémie périphérique : de longue date, une hypersensibilité à *Mycobacterium tuberculosis* a été invoquée dans la physiopathogénie de cette entité ; toutefois, les niveaux de preuve de cette association restent peu élevés. Pour d'autres affections, telles que la toxoplasmose, malgré une origine infectieuse indiscutable, des mécanismes inflammatoires peuvent cependant contribuer à la physiopathogénie des lésions oculaires. De l'identification de ces mécanismes mixtes découlent parfois des schémas thérapeutiques associant un traitement anti-infectieux à un traitement anti-inflammatoire

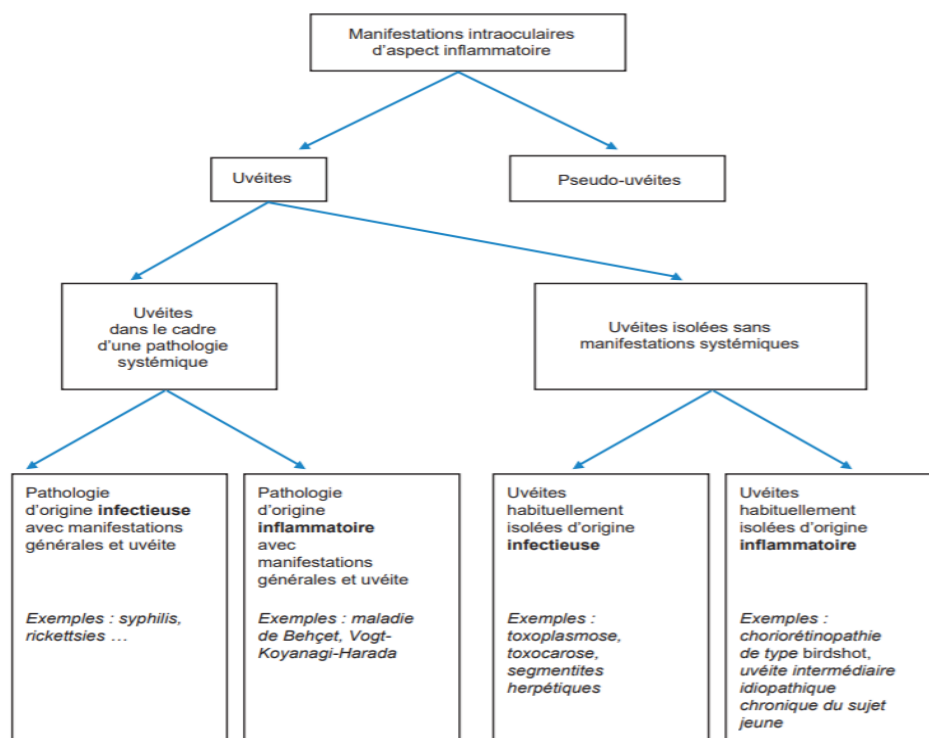
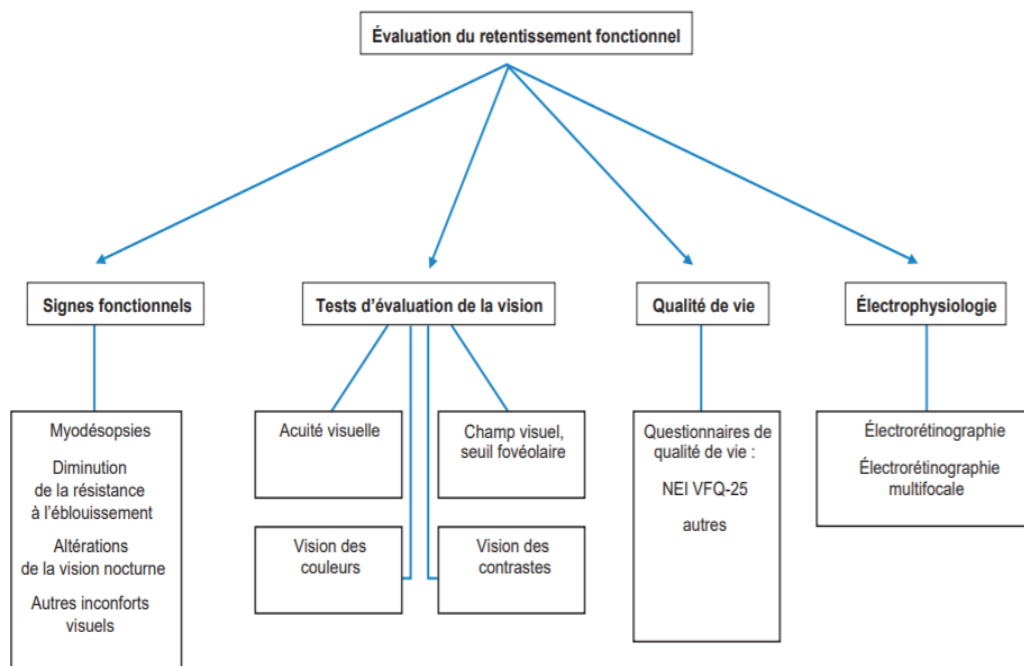


Figure 42 : Arbre de classification étiologique des uvéites.

#### **4. Apprécier le retentissement de l'uvéite**

Lorsque l'uvéite s'inscrit dans un contexte de maladie générale, le pronostic global de la maladie est la somme du retentissement des manifestations oculaires et du retentissement de celles affectant d'autres organes. Dans de nombreux exemples, l'œil constitue la cible dominante du pronostic de la maladie. Ainsi, dans une maladie de Behçet associant aphtose, signes dermatologiques et uvéite, les manifestations oculaires seront généralement celles dictant les décisions thérapeutiques. En revanche, dans certains cas moins fréquents de maladie de Behçet, les signes neurologiques peuvent conditionner le pronostic vital et être au premier plan des éléments sur lesquels repose la décision thérapeutique. Le pronostic proprement oculaire d'une uvéite est conditionné d'une part par son retentissement anatomique, d'autre part par son retentissement fonctionnel. Les corrélations sont généralement étroites entre les conséquences de l'uvéite sur les structures oculaires et leur retentissement sur la vision. Cependant, dans quelques cas, des uvéites symptomatiques sur le plan anatomique (par exemple, avec synéchies iridocristalliniennes) peuvent n'avoir aucun retentissement sur la vision. Le retentissement fonctionnel de l'uvéite s'apprécie par la mesure de l'acuité visuelle, mais également par l'évaluation d'autres paramètres d'étude de la vision (fig 43). Ainsi, certaines uvéites peuvent entraîner des altérations progressives du champ visuel, des troubles de la vision des contrastes ou de la vision nocturne, tandis que l'acuité visuelle est préservée. Les questionnaires de qualité de vie, tels que celui élaboré par le National Eye Institute (NEI VFQ-25), permettent d'apprécier le retentissement de l'uvéite sur la vie quotidienne et diverses activités de la vie courante des patients. Les complications anatomiques des uvéites peuvent intéresser toutes les structures oculaires. Parmi l'ensemble de ces complications, l'œdème maculaire est la cause la plus fréquente d'atteinte irréversible de la vision.



**Figure 43 : Évaluation du retentissement fonctionnel d'une uvéite**

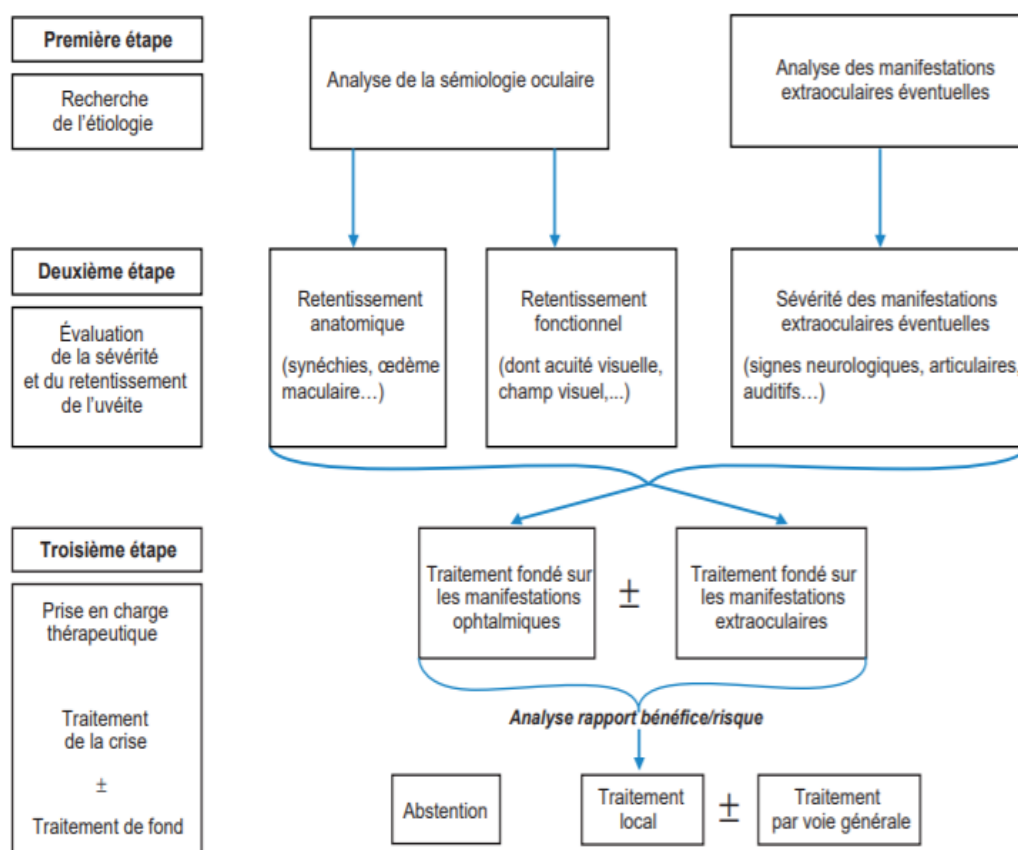
## **5. Élaborer une démarche thérapeutique fondée sur une analyse du rapport bénéfices/risques**

La stratégie thérapeutique d'une uvéite est facilitée lorsque son diagnostic étiologique est identifié. Dans ces cas, la démarche thérapeutique peut généralement s'appuyer sur les données issues de séries de patients atteints du même type d'uvéite. Une stratégie thérapeutique structurée peut également être élaborée lorsque le diagnostic étiologique n'est pas posé : le point essentiel de la démarche doit être l'identification des objectifs du traitement, en partant d'une analyse la plus complète possible de l'état initial. Le traitement peut être à visée **curative**, visant à faire disparaître les manifestations inflammatoires oculaires, ou **préventives**, visant à prévenir la survenue de récurrences. Dans tous les cas, la cible du traitement et les critères permettant de mesurer son efficacité doivent avoir été envisagés. L'objectif peut être anatomique, visant à réduire le tyndall cellulaire, le flare ou les synéchies en chambre antérieure et, en ce qui concerne le segment postérieur, la hyalite, les vascularites rétinienne, l'œdème papillaire ou l'œdème maculaire. Le suivi fonctionnel est assuré de manière parallèle, en comparant

l'évolution à la situation de l'évaluation initiale. La corticothérapie, particulièrement par voie générale et administrée de manière prolongée, est associée à une forte morbidité. De même, chaque traitement d'épargne cortisonnée est associé à ses risques spécifiques de complication.

Les décisions thérapeutiques doivent donc être prises en évaluant le rapport bénéfices/risques des stratégies choisies.

En général, le traitement repose sur la lutte contre la poussée inflammatoire par la corticothérapie locale en collyres ou en injection sous-conjonctivale après avoir éliminé une affection virale de surface, associée à des mydriatiques. Ensuite il faut traiter l'étiologie (si connue) et les complications.



**Figure 44 : Démarche générale de prise en charge des uvéites**

## H. Surveillance

L'évolution de l'activité d'une uvéite peut-être jugée sur de nombreux critères, anatomiques ou fonctionnels. Afin de standardiser cette évaluation, le groupe du SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) a proposé des définitions précises des notions d'inactivité, d'amélioration, d'aggravation ou de rémission d'une uvéite (tableau 33). Cependant, l'appréciation de l'évolution d'une inflammation intraoculaire peut être bien plus complexe et doit prendre en compte des éléments fonctionnels autant qu'anatomiques. Par ailleurs, les imperfections de la quantification de l'inflammation de 0 à 4+ pour juger de l'évolution d'une uvéite sont flagrantes. Ainsi, si l'analyse du tyndall cellulaire montre une évolution de 25 à 16 cellules par champ de  $1 \times 1$  mm en chambre antérieure, l'inflammation reste quantifiée à 2+. En revanche, une évolution de 16 à 15 cellules se traduit par une « amélioration » du tyndall en chambre antérieure de 2+ à 1+. La prise en compte de ces imperfections des critères d'évaluation de l'inflammation intraoculaire est nécessaire pour juger de l'évolutivité d'une uvéite. L'association de plusieurs critères de jugement permet une appréciation globale de l'évolution des uvéites, sur laquelle les décisions thérapeutiques peuvent être fondées.

**Tableau 33 : Évolution de l'activité d'une uvéite selon le SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature).**

| Type         | Définition                                                                                                                                |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inactive     | Absence de cellules (grade 0 en chambre antérieure)                                                                                       |
| Aggravation  | Augmentation de 2 niveaux du niveau de l'inflammation (cellules en chambre antérieure, haze vitréen) ou passage du grade 3 + au grade 4 + |
| Amélioration | Diminution de 2 niveaux du niveau de l'inflammation (cellules en chambre antérieure, haze vitréen) ou diminution jusqu'au grade 0         |
| Rémission    | Maladie inactive depuis 3 mois ou plus, après arrêt de tout traitement de la maladie oculaire                                             |

## **IV. Particularités des uvéites associées aux spondyloarthrites :**

L'œil est le site d'inflammation le plus fréquemment touché en dehors du système musculosquelettique dans les spondyloarthrites.

Dans des études dédiées aux liens entre l'uvéite et les manifestations systémiques associées, l'uvéite a été l'élément révélateur du diagnostic systémique dans 41 % à 65 % des cas (200) (190) (214) .

### **A. Epidémiologie**

#### **1. Incidence et prévalence**

##### **Incidence :**

Chez les patients atteints de spondyloarthrites, l'incidence mondiale sur 2 ans d'uvéite, est de 4,3% (215).

##### **Prévalence :**

L'uvéite survient chez environ 33% des personnes atteintes de spondyloarthrites (216), bien que, au sein de populations spécifiques, la prévalence de l'uvéite est variable. Par exemple, dans une série sud-américaine de SpA, la prévalence de l'uvéite dans la SpA était d'environ 20% (217). Cette disparité est en partie liée à la prévalence de l'antigène HLAB27 au sein de la population (214).

#### **2. Age**

La première poussée d'uvéite associée à l'antigène B27 atteint des patients généralement entre trente et quarante ans. (214).

#### **3. Sexe**

Selon une étude italienne, la prévalence change également selon le sexe du patient : la prévalence féminine est plus élevée que les hommes (Odds Ratio [OR] 1,3 ; intervalle de confiance [CI] 95% 1,1-1,4).

Cependant, les données sur les différences de sexe dans la prévalence de l'UAA n'ont pas été entièrement élucidées dans la littérature (218).

#### 4. Répartition selon le sous -type

L'uvéite se produit avec une fréquence variable selon le sous-type des spondyloarthrites. La prévalence de l'uvéite basée sur l'examen ophtalmologique est de :

- 33% dans AS,
- 25% dans RA,
- 13% dans SpA indifférencié
- 6 à 25% dans PsA,
- 2 à 36% dans les MICI (217). (Tableau 34)

La relation entre PsA et uvéite est plus fortement associée que celle du psoriasis seul (217). De même pour les entérocopathies inflammatoires par rapport à une atteinte intestinale isolée. (217)

**Tableau 34 : pourcentage de l'uvéite selon les sous-types de spA (156)**

| Entité                                        | Prévalence HLA B27 (%) | Pourcentage des patients avec uvéite |
|-----------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| Spondylarthrite ankylosante                   | 90                     | 25–50                                |
| Arthrite réactionnelle                        | 40–80                  | 12–37                                |
| Rhumatisme psoriasique                        | 40–50                  | 7–25,1                               |
| Rhumatisme des entérocopathies inflammatoires | 35–75                  | 2–36,9                               |
| Spondyloarthrites indifférenciées             | 70                     | 13,2                                 |

#### 5. Facteurs favorisants

La présence d'uvéite est en corrélation positive avec la présence de :

1. *Sacro-iliite radiologique* (216).
2. *HLA-B27* : (216).

La mise en évidence de l'association entre HLA B27 et uvéites antérieures aiguës remonte à 1973, très rapidement après la découverte de son lien avec la spondylarthrite ankylosante et l'arthrite réactionnelle. Le séquençage génétique a permis de montrer que l'antigène HLA B27 possédait une soixantaine de sous-types correspondant à des protéines différentes (219). Ainsi le HLA B\*2705 est le plus associé au développement des uvéites et reste très fréquemment retrouvé dans la plupart des populations. Le sous-type HLAB\*2702 et B\*2704 (prédominant en Asie) sont également associés aux spondyloarthropathies, alors que les sous-types HLA B\*2709 (Sardaigne) et HLA B\*2706 (Asie du Sud-Est) sont peu associés au risque de développer des uvéites (190).

Ces sous-types différents entre eux par des substitutions d'acide aminés et peuvent influencer la sélection des peptides présentés aux lymphocytes T (220). Ainsi ce grand polymorphisme des antigènes HLA est à l'origine des théories du peptide « uvéitogène », qui suppose que la molécule HLA B27 présente les peptides provenant des antigènes exprimés dans les tissus cibles des spondyloarthropathies (œil et articulations) et d'activer les lymphocytes T CD8+ pathogènes localisés au niveau de ces tissus (214) (214).

Le génotype HLA-B27 est présent dans 50% des cas d'AAU en Occident et entre 18% et 88% dans le monde en raison de variations raciales considérables dans le portage du HLA-B27 (190).

Au Japon et en Corée, par exemple, ils ont moins de cas d'uvéite antérieure associée aux SpA et moins de cas d'uvéite antérieure HLA-B27 sans maladie systémique. L'uvéite antérieure, comme la SpA, est polygénique, et dans certaines races, il peut y avoir facteurs de susceptibilité génétique contributifs supplémentaires qui peuvent protéger contre ou favoriser la maladie (127) (220) (214) (221) ;

Selon une étude caucasienne, le risque de développer une uvéite pour un apparenté de patient ayant présenté une uvéite B27 est de 13 %, contre 1 % pour les porteurs de B27 dans la population générale <sup>10</sup>. Le taux de concordance chez les jumeaux homozygotes est de 40 % contre 7 % chez les jumeaux dizygotes pour l'uvéite, suggérant également que d'autres gènes non-HLA-B27 participent au développement de l'uvéite (22).

3. **Durée de diagnostic de spondylarthrites de 10 ans ou plus** (222) (223) (224) (225) (226) (227) (228) (229) (230) (231) (232) (233) (216) (184):

La prévalence de l'uvéite peut atteindre 43% dans la SpA où la maladie persiste pendant 30 ans ou plus.

## **B. Particularités cliniques**

L'uvéite **antérieure** est la présentation la plus courante en SpA, survenant dans 90% de tous les cas d'uvéite en SpA (217).

Elle se caractérise souvent par une apparition **soudaine** et **unilatérale** ou **unilatérale alternée, récurrente** avec parfois une atteinte controlatérale décalée dans le temps et toujours **non granulomateuse** (Tableau 35, tableau 36). Elle peut parfois précéder les manifestations articulaires de quelques mois à plusieurs années.

### **Atteinte du segment antérieur**

L'uvéite antérieure aiguë se manifeste par une baisse brutale de l'acuité visuelle, associée à un œil rouge et douloureux. Le patient consulte souvent en urgence.

L'examen ophtalmologique objective la baisse de l'acuité visuelle, qui peut être profonde et reste souvent proportionnelle à l'intensité inflammatoire.

Il existe en général une hyperhémie conjonctivale prédominant autour de la cornée, sous forme d'un cercle périkératique, associée à une photophobie, et parfois un blépharospasme.

La réaction inflammatoire **fibrineuse** est rapide et intense, entraînant la formation des adhérences entre la capsule du cristallin et l'iris, qui sont appelés **synéchies iridocristalliniennes**. Le **Tyndall** protéique prédomine nettement sur la réaction cellulaire. Un **hypopion** peut être observé dans près de 10 % des cas, signant le stade le plus sévère de l'inflammation (Fig.37) (223). Un bouchon de fibrine peut être observé au niveau de la pupille (Fig. 38). La tension oculaire peut être normale ou plus fréquemment abaissée. La durée moyenne de l'inflammation est de 4 à 6 semaines.

A noter que la conjonctivite à côté de l'uvéite antérieure aiguë représente aussi une manifestation clinique des spondyloarthrites.

L'ophtalmologiste fera la différence entre les deux atteintes anatomiques après un examen à la lampe à fente.

Les autres formes sont moins fréquentes et se voient surtout dans le PsA et les entérocolopathies inflammatoires où l'uvéite est susceptible d'être associée à un début insidieux, d'un aspect bilatéral, d'une évolution chronique et affecte la partie postérieure du segment (224) (225). Les enterocolopathies, en particulier, est très fréquemment associée à l'épisclérite et la sclérite.

### Atteinte du segment postérieur

L'atteinte du segment postérieur est plus rare et survient généralement lorsque l'atteinte antérieure est passée à la chronicité, faute de traitement efficace. Elle peut se manifester par un œdème maculaire observé dans 6 à 20 % des cas, ou plus rarement une hyalite, une hyperhémie papillaire ou des vascularites rétinienne. Les mini-foyers de nécrose rétinienne sont exceptionnellement observés chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

**Tableau 35 : Données démographiques des uvéites associées aux spondylarthrites, à travers les principales études ou revues de la littérature.**

| Référence                         | Nature de l'étude | Nombre de patients | HLA-B27 | Hommes | Uvéite aiguë | Unilatérale | Âge à la première poussée d'uvéite | Maladies systémiques associées |
|-----------------------------------|-------------------|--------------------|---------|--------|--------------|-------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Braakenburg, 2008 <sup>[63]</sup> | Rétrospective     | 177                | 100 %   | 54 %   | 82 %         | 93 %*       | 35,6 ans ± 12,3                    | 39 %                           |
| Monnet, 2004 <sup>[47]</sup>      | Observationnelle  | 175                | 100 %   | 57 %   | 95 %*        | 87 %        | 34,5 ans ± 13,9                    | 77,7 %                         |
| Dodds, 1999 <sup>[79]</sup>       | Rétrospective     | 114                | 100 %   | NA     | NA           | NA          | NA                                 | 42,1 %                         |
| Power, 1998 <sup>[46]</sup>       | Rétrospective     | 263                | 73 %    | NA     | 86 %         | 77 %*       | 35,3 ans                           | 49,2 %                         |
| Tay-Kearney, 1996 <sup>[51]</sup> | Rétrospective     | 148                | 100 %   | 60 %   | 87 %         | 93 %*       | 32 ans (médiane)                   | 58 %                           |
| Linssen, 1995 <sup>[80]</sup>     | Prospective       | 154                | 77 %    | 64 %   | 94 %         | 94 %        | 32 ans [8-77]                      | 50 %-66 %**                    |

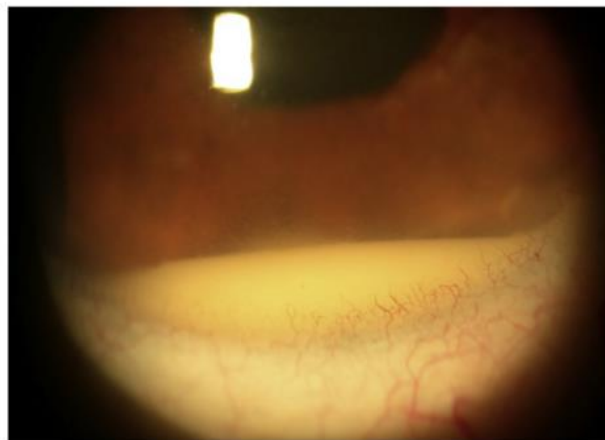
\* Évolution chronique et/ou atteinte bilatérale retrouvée plus fréquemment chez les femmes.

\*\* 9 ans après la première évaluation.

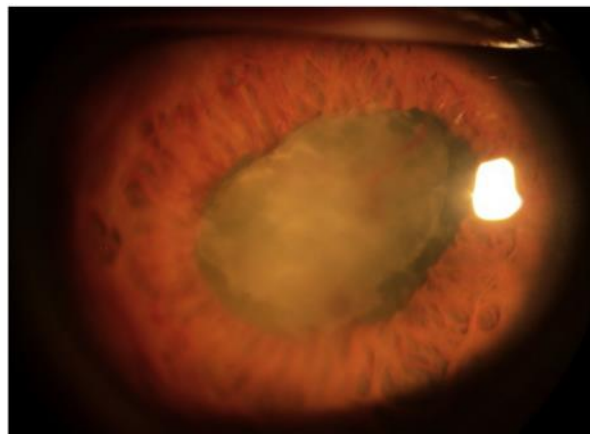
NA, non applicable.

**Tableau 36 : Récapitulatif des caractéristiques cliniques de l'uvéite associée aux spondylarthrites. À partir des données de méta-analyse du tableau 35.**

|                            |                                                          |               |
|----------------------------|----------------------------------------------------------|---------------|
| Âge de début 32 ans-36 ans |                                                          |               |
| Sexe                       | Prédominance masculine                                   | (1,3-2,5 : 1) |
| Mode évolutif              | Début brutal                                             |               |
|                            | Aigu (< 3 mois)                                          | 80 %-87 %     |
| Présentation               | Non granulomateuse                                       | 97 %-100 %    |
|                            | Unilatérale                                              | 76 %-95 %     |
|                            | Fibrine en chambre antérieure                            | 25 %-56 %     |
|                            | Hypopion                                                 | 12 %-15 %     |
|                            | Hypotone                                                 |               |
| Récidive                   | Fréquente, avec atteinte possible de l'œil controlatéral |               |
| Maladies associées         | Spondylarthropathies (++)                                | 48 %-84 %     |



**Tableau 37 : Uvéite à hypopion au cours d'une uvéite psoriasique. (223)**



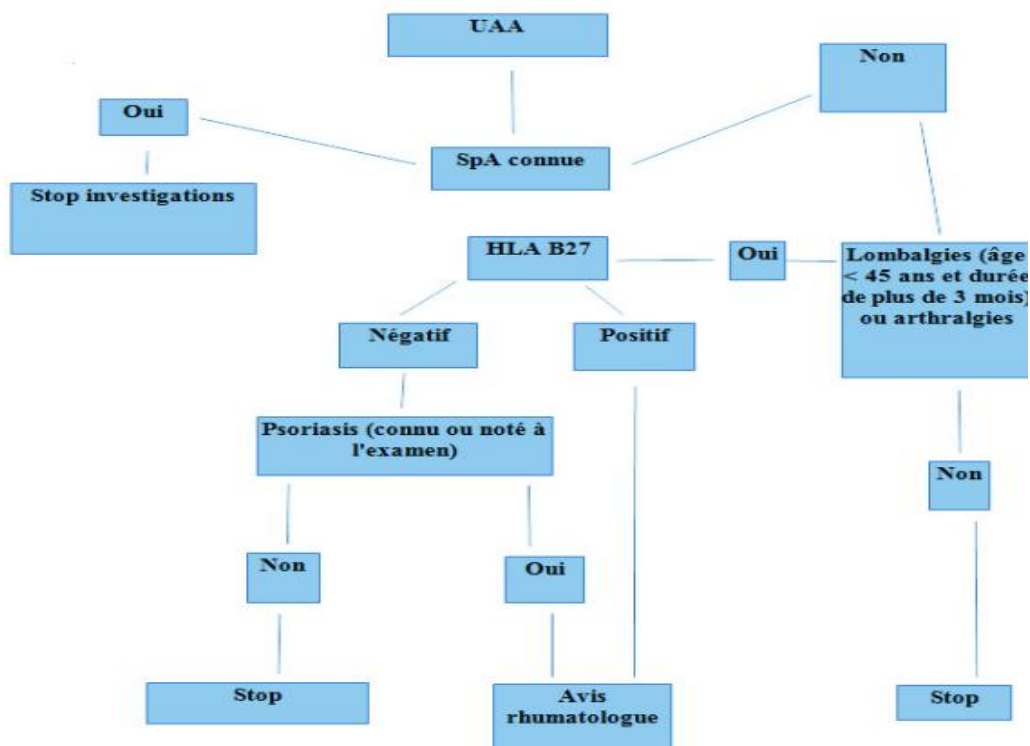
**Tableau 38 : Bouchon de fibrine en cours de résolution sous traitement local intensif. (223)**

## C. Diagnostic différentiel

La principale affection pouvant mimer une uvéite antérieure aiguë de type B27 est la **maladie de Behçet**. L'atteinte survient plus fréquemment chez l'homme en moyenne âgé de 30 ans avec une prédominance géographique autour du bassin méditerranéen ou plus précisément au niveau de « la route de la soie ». L'inflammation antérieure pure est rare (10 % des cas) mais elle est également, comme l'uvéite rhumatismale, non granulomateuse. L'hypopion est observé dans près de 13 % des cas (226). L'aphtose buccale est un signe associé obligatoire. Le typage HLA B51 ne fait pas partie des critères diagnostiques. Le pronostic visuel est beaucoup plus réservé que les uvéites de type B27 et la maladie nécessite une prise en charge thérapeutique systémique associant corticoïdes, immunosuppresseurs ou agents biologiques.

Il est classique d'affirmer que le diagnostic d'uvéite de type B27 et de maladie de Behçet peut être écarté devant toute uvéite granulomateuse.

Au total, devant une uvéite aigue antérieure non granulomateuse, Si la SpA est connue, aucune investigation n'est demandée. Pourtant le problème se pose si le malade n'est pas suivi pour spondyloarthrite, dans ce cas-là, il faut rechercher la présence de lombalgies dont la durée dépasse 3 mois ou arthralgies chez un sujet de moins de 45 ans. S'ils sont présents, le dosage de HLA B 27 s'impose. (Figure 45)



**Figure 45 : Algorithme de DUEET (Dublin uveitis evaluation tool) sur les patients atteints d'uvéite aiguë antérieure vu par l'ophtalmologiste et quand l'adresser au rhumatologue.**

## D. Evolution et pronostic

L'évolution s'effectue selon un mode aigu (durée de la poussée d'uvéite de moins de trois mois), avec une durée moyenne de quatre à six semaines (227). L'atteinte est en règle unilatérale avec tendance à la récurrence. Toutefois, l'œil initialement atteint serait plus souvent affecté par les récurrences (228).

Une tendance à la diminution des récurrences parallèle à la durée d'évolution depuis la première poussée d'uvéite a été observée (228).

La fréquence des rechutes varie de 0,6 à 3,3 poussées d'uvéite par an selon les études (190), avec un intervalle entre les poussées variant de deux mois à plus de trente-cinq ans (moyenne de quinze à vingt-cinq mois).

Quant à l'évolution des spondyloarthrites, la durée totale de la maladie peut également être plus longue chez ceux qui souffrent d'uvéite à une moyenne de 5 ans (230) (231).

Une grande étude observationnelle française de 902 cas de SpA n'a trouvé aucune association entre uvéite et activité de la maladie (229), bien que la présence d'uvéite ait été associée à une plus grande gravité de la maladie ou incapacité dans d'autres rapports (232). Il est possible que la combinaison de cas dans l'étude par Canoui-Poitrine a inclus moins de cas de SpA sévère que les autres rapports car la population étudiée n'était pas limitée aux centres de référence tertiaires, limitant ainsi le biais de référence.

Le pronostic des uvéites HLA B27 est classiquement plus réservé que celui des UA non liées à cet antigène du complexe majeur d'histocompatibilité, en rapport avec les multiples récurrences et l'intensité de la réaction fibrineuse. Les uvéites compliquant le rhumatisme psoriasique ont un pronostic plus sévère et une réponse moins favorable aux différentes stratégies thérapeutiques actuellement disponibles.

## **E. Complications**

Le passage à un mode chronique est associé à un risque élevé de complications inévitables à long terme, touchant le segment postérieur, principalement à type d'œdème maculaire ou alors entraînant un glaucome chronique.

### **Synéchies irido-cristalliniennes**

La principale complication reste la formation de synéchies irido-cristalliniennes, qui est variable de 13 à 90 % des cas (190). L'étendue des synéchies reste limitée étant donné le caractère aigu de l'uvéite qui amène le patient à consulter en urgence avec par conséquent, la mise en route quasi immédiate du traitement anti-inflammatoire et cycloplégique.

### **Cataracte**

La cataracte est une complication fréquente des UA chroniques.

Sa constitution est favorisée par l'inflammation intraoculaire et le traitement corticoïde. Elle se voit dans 7 à 28 % des uvéites chroniques (190) (233). Le siège des opacités est souvent

cortical ou sous capsulaire postérieur. Le risque de survenue de cataracte est proportionnel à la chronicité de l'uvéite, à l'atteinte irienne et à la corticothérapie. La chirurgie de la cataracte ne pose en général pas de problème particulier chez ces patients dans la mesure où l'inflammation a été durablement contrôlée dans les 3 mois précédents et les semaines suivant le geste opératoire.

### **Hypertonie oculaire et le glaucome secondaire**

L'hypertonie oculaire doit être toujours recherchée devant toute uvéite. À la phase aiguë, il est classique d'observer une baisse relative de la pression oculaire par rapport à l'œil adelphe, liée à une sidération du corps ciliaire. Cependant, l'hypertonie oculaire peut accompagner la poussée aiguë par le biais d'une trabéculite ou par obstruction des mailles trabéculaires par les cellules inflammatoires. Au cours des formes chroniques s'ajoute l'effet des goniosynéchies. Le dépistage d'une hypertonie oculaire est souvent à l'origine d'une modification de la stratégie thérapeutique avec la contre-indication relative des corticoïdes topiques et le recours à la voie systémique.

## **F. Traitement**

### **1. Objectifs**

Consiste à traiter la poussée d'uvéite aiguë et ses complications ainsi de prévenir la survenue de récurrence

### **2. Moyens thérapeutiques**

#### **2.1. Traitement de la poussée aiguë**

##### **Corticothérapie :**

Elle est toujours initiée par voie locale, elle peut être associée aux collyres mydriatiques (tropicamide, néo-synéphrine, atropine) qui empêche la constitution des synéchies iridocristalliniennes. Elle est plus rarement associée aux anti-hypertenseurs si hypertonie oculaire (2).

En l'absence de réponse au traitement topique bien conduit, La corticothérapie sera administrée à fortes doses, si pas d'atteinte cornéenne épithéliale. Elle sera débutée par un corticoïde puissant, la dexaméthasone, selon un rythme d'administration proportionnel à la sévérité de l'inflammation du segment antérieur. Il est admis que toute insuffisance thérapeutique initiale expose au risque de persistance inflammatoire ou de passage à la chronicité. Ainsi, en cas d'inflammation sévère on peut préconiser des instillations horaires, relayées le soir par une pommade corticoïde. Cette fréquence sera réduite au fur et à mesure que l'inflammation oculaire s'atténue. Une dose d'entretien d'une goutte 3 fois par jour peut être nécessaire, afin d'éviter une éventuelle rechute. La durée moyenne du traitement se situe entre 4 et 6 semaines (2).

La surveillance clinique de la corticothérapie locale doit être rapprochée, en appréciant le **Tyndall de chambre antérieure**, au mieux grâce au tyndallomètre laser, qui permet une évaluation quantitative précise et objective de l'inflammation antérieure. La mesure de la tension oculaire doit être systématique en raison de la fréquence des hypertonies cortisoniques (2).

En cas d'atteinte sévère, en particulier si un hypopion est observé, des injections sous-conjonctivales de dexaméthasone pourraient être réalisées à la phase initiale.

Il est exceptionnel d'avoir recours à la corticothérapie générale au cours d'une uvéite purement antérieure mais cette solution est utilisée en cas de résistance au traitement bien conduit (234).

## **2.2. Traitement et prévention de récive**

### **a-Immuno-modulateurs :**

Cs DMARD, y compris MTX, sulfasalazine ou cyclosporine A, sont indiqués en cas de persistance active de l'inflammation oculaire, de poussées récurrentes malgré le traitement par CS, ou complications menaçant la vue, en particulier l'œdème maculaire, ainsi pour éviter les complications de la corticothérapie au long court.

Cependant, Les données sur la sulfasalazine et le léfunomide pour le traitement de l'UAA sont très limitées. Pour la cyclosporine son intérêt pour l'uvéite postérieure est bien décrit par plusieurs articles montrant une efficacité comparable avec les corticostéroïdes. Il offrait à la fois une rémission complète dans plus de 30% et un effet significatif épargnant les corticostéroïdes dans au moins 20% des patients traités. Mais, le manque de données sur le traitement de l'uvéite antérieure et ses effets néphrotoxiques et hypertensive, sont les principales limites de l'usage extensif de la cyclosporine pour la gestion de l'UAA liée à la SpA. Quant à l'utilisation du méthotrexate associée à la corticothérapie locale semble être juste une étape intermédiaire avant de passer aux agents biologiques qui paraît remplacés les immuno-modulateurs dans le traitement de l'UAA (218).

### **b-La biothérapie :**

Le TNF alpha est essentiel dans la réponse immunitaire intraoculaire et dans l'autorégulation de l'apoptose physiologique des cellules oculaires. Ainsi l'avènement des biothérapies anti-TNF alpha a révolutionné la prévention des récurrences des uvéites liées aux SpA.

Pour comparer l'efficacité des différents anti-TNFa dans le traitement de l'uvéite, une étude rétrospective sur 46 patients traités par : étanercept, infliximab ou adalimumab, a montré que le nombre de poussées d'uvéite par patient avant de commencer un traitement anti-TNF était plus élevé qu'après le début du traitement. L'infliximab et l'adalimumab ont montré les plus grandes réductions (149).

En suède, le registre biologique, sur 1365 patients, Lie et al. a trouvé une multiplication par quatre, le risque d'uvéite antérieure, au cours des 2 premières années après le début du traitement, chez les patients ayant commencé le traitement étanercept par rapport à l'adalimumab, et une augmentation de deux fois pour l'étanercept par rapport à l'infliximab, mais aucune différence statistique entre l'adalimumab et l'infliximab (149).

**Ceci montre que l'efficacité de l'infliximab et de l'adalimumab est meilleure que celle de l'étanercept sur la réduction des récurrences (234).**

Récemment 2 autres agents anti-TNF, le Golimumab, et certolizumab pegol ont démontrés une efficacité dans le contrôle d'uvéite récalcitrante secondaire aux spondyloarthrites et HLA B27, et peuvent être indiqué en cas d'intolérance à l'infliximab (234) (149).

En plus du TNF $\alpha$ , des études ont impliqué l'importance des cytokines, IL-17 et IL-23, dans la pathogenèse de SpA axiale, conduisant à la possibilité à ce qu'ils sont une cible dans les traitements d'uvéite. L'IL-23, est actuellement à l'étude pour l'uvéite. Il a montré son efficacité dans un rapport de cas d'un patient atteint de PsA et uvéite, avec une amélioration. Il a également montré un contrôle de l'uvéite chez un patient avec PsA pédiatrique que l'infliximab et adalimumab ont échoués (234) .

#### Prospective :

L'IL-22, une cytokine sécrétée par certaines cellules Th17, fait partie intégrante de la maladie de PsA et RA et dans l'uvéite, suggérant un potentiel future cible pour le traitement de l'uvéite (234).

De même, les voies JAK et tyrosine kinase sont à l'étude pour leur impact sur l'uvéite. Le tofacitinib (Xeljanz ; Pfizer, New York City, NY, USA) qui inhibe JAK 1–3 et la tyrosine kinase 2, a montré une certaine amélioration des symptômes des patients atteints de SpA, et peut être dans l'avenir un outil thérapeutique dans l'uvéite associée à la SpA aussi le filgotinib qui est un inhibiteur de JAK1, est actuellement en essai (234).

## **2.3. Traitement des complications**

### La chirurgie :

La chirurgie des complications comme la cataracte doit être pratiquée avec prudence en respectant quelques règles simples. En effet, l'inflammation oculaire doit être contrôlée depuis plus de 3 mois avant la chirurgie et une corticothérapie périopératoire dont les modalités seront décidées au cas par cas permettra la meilleure récupération possible sans rechute postopératoire (149).

### 3. Indications

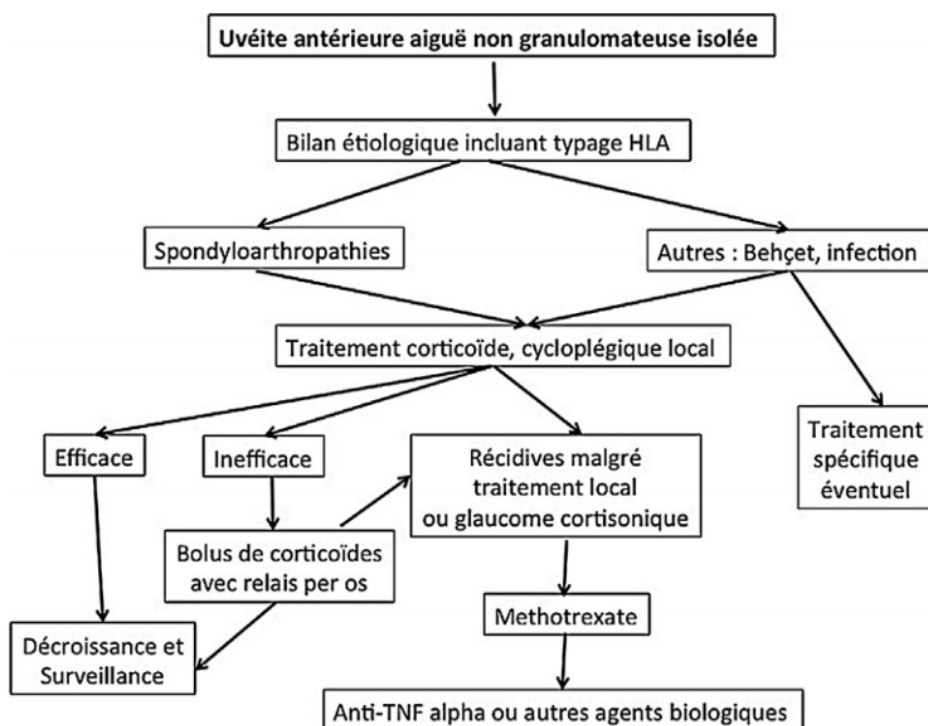


Figure 46 : Algorithme thérapeutique proposé devant une uvéite rhumatismale de type B27.

(234)

- ✓ Le traitement de la UAA liée aux SpA se base sur la corticothérapie locale associée aux collyres mydriatiques et cycloplégiques pour traiter et prévenir les synéchies postérieures.
- ✓ En cas d'inefficacité, des instillations de dexaméthasone à forte dose sont recommandées pour éviter le passage à la chronicité.
- ✓ Le recours à la corticothérapie générale est très rare et réservé en cas de résistance au traitement local bien conduit.
- ✓ La décision de mise en place d'un traitement préventif au long cours est le fruit d'une collaboration entre ophtalmologiste, interniste et rhumatologue. Ce traitement peut être proposé à partir de 3 à 4 poussées d'uvéite par an

- ✓ Initialement utilisée pour la prévention des récurrences, la Salazopyrine était dotée de plusieurs effets secondaires et des problèmes de tolérance avec notamment un risque de toxicité hématologique. Actuellement ce traitement est abandonné, en faveur des biomédicaments anti-TNF. L'utilisation du méthotrexate associée à la corticothérapie locale semble être une étape intermédiaire avant de proposer les agents biologiques.
- ✓ L'efficacité de l'infliximab et de l'adalimumab est meilleure que celle de l'etanercept sur la réduction des récurrences.
- ✓ Enfin, les nouveaux agents biologiques comme l'anti-IL-1, l'anti-IL-6 et l'anti-IL-23 méritent des études complémentaires pour identifier leur place dans l'arsenal thérapeutique.



## I. Le recueil des données

Le RBSMR (Registre des Biothérapies de la Société Marocaine de Rhumatologie) est un registre des thérapies biologiques des maladies rhumatismales de la Société Marocaine de Rhumatologie dont l'objectif principal est d'évaluer la tolérabilité et l'efficacité des biothérapies des patients atteints de PR ou de SpA. Il s'agit d'un registre historique, prospectif et multicentrique, qui comprend 10 départements de rhumatologie dans les centres médicaux universitaires avec la participation de Dr. **Benchérifa Sara** (Département de Rhumatologie A, hôpital El Ayachi, chu Ibn Sina, Salé- Maroc), Pr. **Amine Bouchra** (Département de Rhumatologie A, hôpital El Ayachi, chu Ibn Sina, Salé Maroc) , Dr. **El Binoune Imane** (Département de Rhumatologie A, hôpital El Ayachi, chu Ibn Sina, Salé Maroc) , Dr. **Hmamouchi Ihsane** (Laboratoire de Biostatistique, de recherche Clinique et d'épidémiologie, Faculté de Médecine et Pharmacie, université Mohammed V, Rabat, Maroc, Département de Rhumatologie, hôpital Provincial de Temara, Maroc), Pr. **Rostom Samira** ( Département de Rhumatologie A, hôpital El Ayachi, chu Ibn Sina, Salé Maroc), Pr. **Abouqal Redouane** (Laboratoire de Biostatistique, de recherche Clinique et d'épidémiologie), Pr. **Achemlal Lahsen** (Département de Rhumatologie, de l'hôpital militaire Mohammed V, CHU Ibn Sina, Rabat,Maroc),Pr. **Allali Fadoua** ( Département de Rhumatologie B, hôpital El Ayachi, chu Ibn Sina, Salé Maroc),Pr. **El Bouchti Imane** ( Département de Rhumatologie , hôpital universitaire Arrazi, Marrakech, Maroc),Pr. **El Maghraoui Abdellah** (cabinet médical privé, Rabat, Maroc),Pr. **Ghozlani Imad** (Département de Rhumatologie, hôpital universitaire d'Agadir, Maroc ),Pr. **Hassikou Hasna** (Département de Rhumatologie, hôpital militaire Moulay Ismail, Hassan II, Meknès, Maroc) , Pr. **Harzy Touafik** (Département de Rhumatologie, hôpital universitaire Hassan II, Fès, Maroc), Pr. **Ichchou Linda** (Département de Rhumatologie, Hôpital Universitaire Mohammed VI, Oujda, Maroc),Pr. **Mkinsi Ouafa** (Département de Rhumatologie, hôpital universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc),Pr. **Niamane Redouane** (Département de Rhumatologie, hôpital militaire Avicenne, hôpital universitaire Mohammed VI, Marrakech, Maroc ) et Pr. **Bahiri Rachid** (Département de Rhumatologie A, hôpital El Ayachi, chu Ibn Sina, Salé Maroc).

Ainsi :

#### **Les critères d'inclusion :**

- ✓ Homme ou femme ayant un âge supérieur à 18 ans.
- ✓ Ils ont été diagnostiqués SpA et traités par biothérapie (initiation ou biothérapie en cours) dans différents centres médicaux universitaires au Maroc. Nous allons nous intéresser seulement à ceux atteints de SpA avec uvéite.
- ✓ La période d'inclusion était de Mai 2017 à Janvier 2019 et le suivi était de 3 ans.

#### **Les critères d'exclusion :**

- ✓ Patients ne répondant pas aux critères ASAS pour le diagnostic de SpA.
- ✓ Patients n'ayant pas reçus de biothérapie.

## **II. Etude**

Nous avons réalisé une étude transversale, multicentrique et analytique en utilisant la base de données du registre RBSMR, qui comprenait **194 patients** suivis pour SpA répondant aux critères ASAS 2009 (Assessment of SpondyloArthritis International Society) dont **27** seulement présentant une uvéite.

L'étude a été conçue pour décrire la prévalence des uvéites chez tous les patients SpA inclus dans le registre RBSMR au moment de leur inclusion dans l'étude et l'analyse de leurs caractéristiques épidémiologiques, démographiques ainsi que les facteurs qui contribuent à leur développement.

## **III. Analyse statistique**

L'étude statistique a été réalisée selon la base de données figées en janvier 2019. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS, version 23. Le test de Kolmogorov Smirnov a été utilisé pour tester l'homogénéité des variables. Les données pour les patients ont été présentées sous forme de médianes et d'intervalles interquartiles pour les variables continues et

sous forme de nombres et de pourcentages pour les variables catégorielles. Les comparaisons entre les 2 groupes de SpA (avec et sans arthrite périphérique) ont été examinées en utilisant le test exact de Fischer. Les valeurs de  $p$  inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

Les caractéristiques initiales associées à la présence d'UAA au départ ont été identifiées avec une analyse univariée suivie d'une analyse de régression logistique multivariée pour l'UAA. L'analyse multivariable ne va pas contenir que les caractéristiques ayant une pertinence clinique déjà rapportées dans la littérature, mais également celles dont le  $p < 0,2$  dans l'analyse univariable.



# *RESULTATS*

## I. Aperçu sur la population

Le registre comporte 194 malades atteints d'SpA dont 27 seulement présentant une uvéite et qui correspondent à la population cible de notre analyse.

### A. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Tableau 39 : caractéristiques démographiques et cliniques des patients SpA dans RBSMR

| Paramètres                                  | Valeur<br>(N=194) |
|---------------------------------------------|-------------------|
| Age (années) <sup>a</sup>                   | 39 [28 ; 51]      |
| Sexe <sup>b</sup>                           |                   |
| Male                                        | 123 (63.4)        |
| Femelle                                     | 71 (36.6)         |
| Durée de la maladie <sup>a</sup>            |                   |
| Moins de 2ans                               | 44 (30.1)         |
| Entre 2ans et 5ans                          | 83 (65.8)         |
| Plus de 5ans                                | 19 (13)           |
| HLA B27 <sup>b</sup>                        |                   |
| Positive                                    | 35 (18)           |
| Négative                                    | 18 (9.3)          |
| Histoire familiale de SPA <sup>b</sup>      |                   |
| Oui                                         | 26 (13.4)         |
| Non                                         | 153 (78.9)        |
| SPA avec arthrite périphérique <sup>b</sup> | 133 (70)          |

HLA B27: Human leukocyte antigen B27

<sup>a</sup> Medianes et écart-type

<sup>b</sup> Numéros et pourcentage

**Tableau 40 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients SpA avec Uvéite dans RBSMR**

| <b>Paramètres</b>                                  | <b>Valeur (N=27)</b> |
|----------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Age (années) <sup>a</sup></b>                   | 43,37 [18 ; 69]      |
| <b>Sexe <sup>b</sup></b>                           |                      |
| <b>Male</b>                                        | 19 (70,3)            |
| <b>Femelle</b>                                     | 8 (29,7)             |
| <b>Durée de la maladie (semaines) <sup>a</sup></b> | 685,93 [261 ;1461]   |
| <b>HLA B27 <sup>b</sup></b>                        |                      |
| <b>Positive</b>                                    | 12 (44,4)            |
| <b>Négative</b>                                    | 2 (7,4)              |
| <b>Indéterminé</b>                                 | 12 (44,4)            |
| <b>Sacroilite</b>                                  |                      |
| <b>Oui</b>                                         | 5 (18,5)             |
| <b>Non</b>                                         | 22 (81,5)            |
| <b>SpA avec arthrite périphérique <sup>b</sup></b> | 19(70.3)             |
| <b>SpA sans arthrite périphérique<sup>b</sup></b>  | 8(29.7)              |

HLA B27: Human leukocyte antigen B27

a Medianes et écart-type

b Numéros et pourcentage

## B. Prévalence :

L'uvéite représente la manifestation extra-articulaire la plus fréquente, notamment l'uvéite aigue antérieure.

Sa prévalence était de 14% dans notre série. (Figure 47)

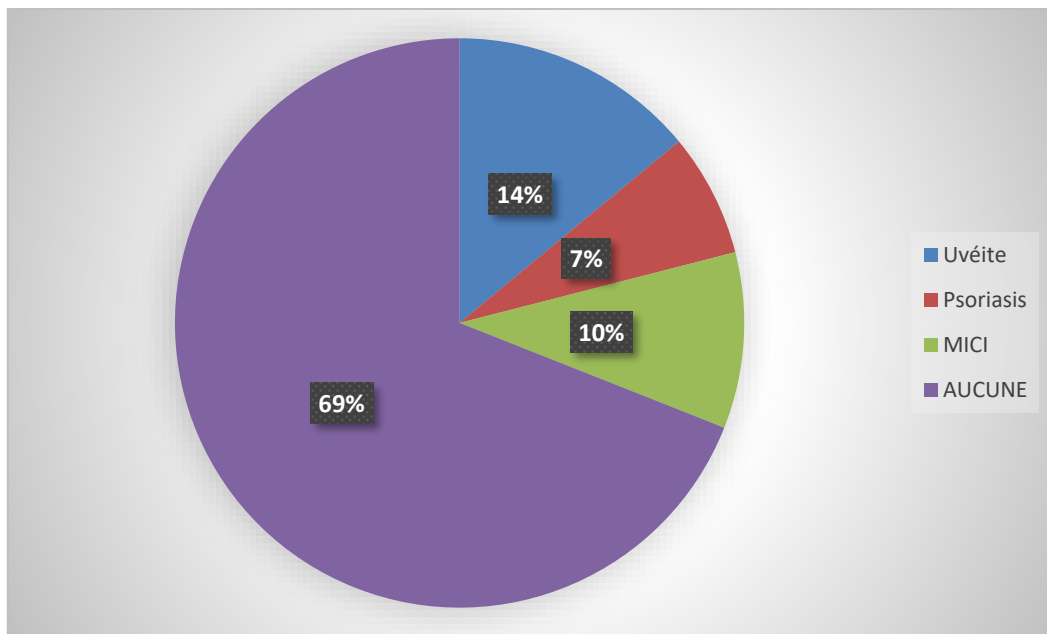


Figure 47 : Prévalence de l'uvéite antérieure aigue, psoriasis et MICI au cours des spA du RBSMR

## C. Facteurs favorisants

L'ensemble des facteurs favorisants sont représentés dans le tableau 41

**Tableau 41 : Facteurs favorisants la survenue de l'uvéite antérieure aigue : Analyse univariée et Multivariée.**

|                                  | Analyse Univariée |       |            | Analyse Multivariée |       |            |
|----------------------------------|-------------------|-------|------------|---------------------|-------|------------|
|                                  | OR                | p     | IC 95%     | OR                  | p     | IC 95%     |
| <b>Sexe</b>                      | 1.40              | 0.45  | 0.57-3.40  |                     |       |            |
| <b>Durée de la maladie</b>       | 1.001             | 0.21  | 1-1.002    | 1.001               | 0.24  | 0.99-1.002 |
| <b>HLA B27</b>                   |                   |       |            |                     |       |            |
| <b>Oui</b>                       | 4.69              | 0.001 | 1.86-11.80 | 11.43               | 0.001 | 0.99-1.002 |
| <b>Non</b>                       | 1.87              | 0.36  | 0.47-7.35  |                     |       |            |
| <b>Histoire familiale de SPA</b> |                   |       |            |                     |       |            |
| <b>Oui</b>                       | 0.29              | 0.09  | 0.07-1.23  | 0.13                | 0.039 | 0.01-0.90  |
| <b>No</b>                        | 1.50              | 0.61  | 0.31-7.12  |                     |       |            |
| <b>Arthrite périphérique</b>     | 0.91              | 0.85  | 0.37-2.24  | 1.01                | 0.96  | 0.53-1.93  |
| <b>Sacro-iliite rx</b>           | 2,8               | <0.01 | 1.3 – 5.5  | 1,6                 | <0.01 | 0.7-3.4    |

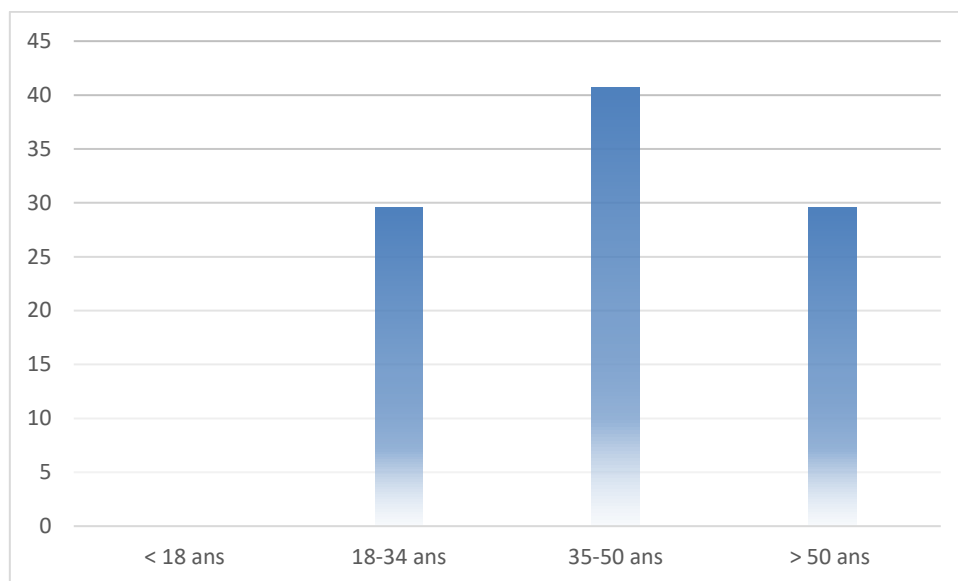
## II. Données épidémiologiques

### A. Age

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 43,37 [18 ; 69] ans.

La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 35 et 50 ans.

La répartition selon la tranche d'âge est représentée sur la figure 48.



**Figure 48 : Répartition des patients selon la tranche d'âge (n=27)**

## B. Sexe

Une prédominance masculine a été constatée dans notre série avec 19 hommes (soit 70,3%) et 8 femmes (soit 29,7%), et un sex-ratio (H/F)= 2.3 (Figure 49)

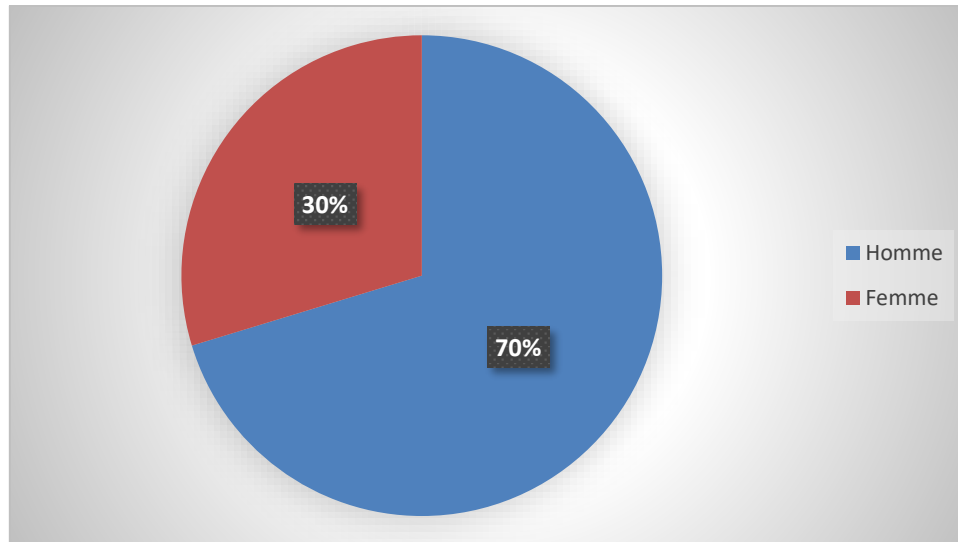


Figure 49 : Répartition des patients selon le sexe (n=27)

## C. Couverture sociale

55,6 % avaient une couverture médicale, parmi ceux-ci 37 % bénéficiaient du RAMED (Régime d'assistance médicale) (Figure 50).

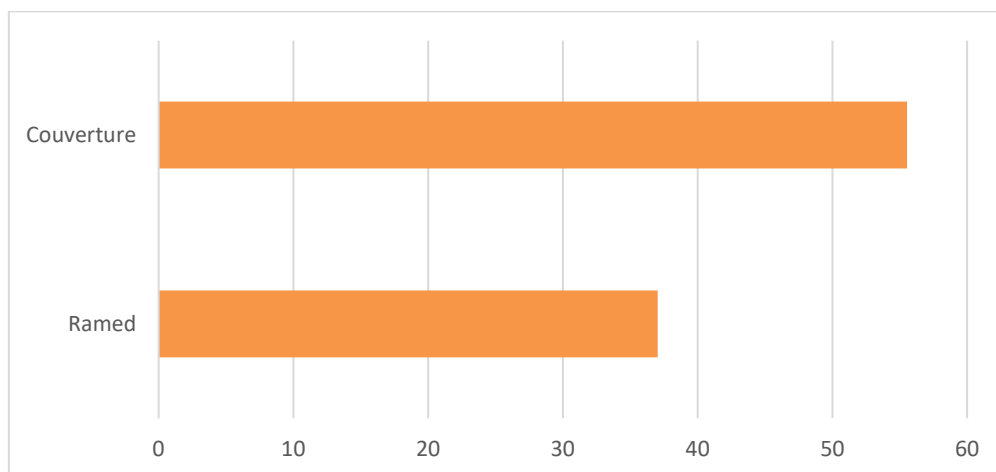


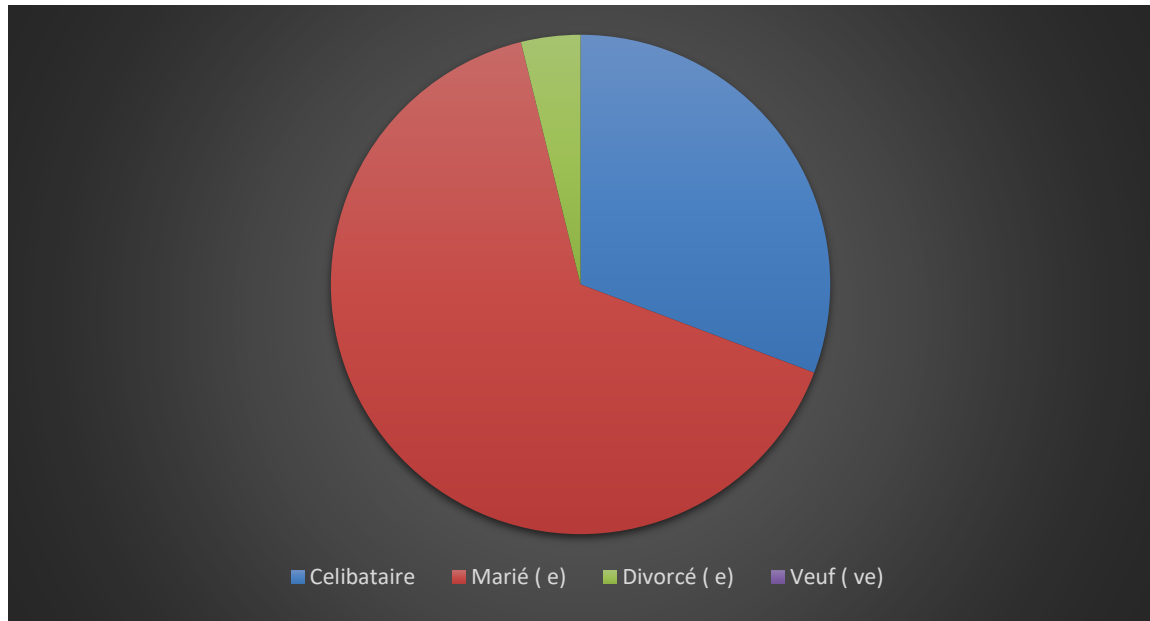
Figure 50 : Répartition selon la couverture sociale et le RAMED (n=27)

## D. Statut marital

Notre série comportait 66,6% de cas marié (e)s (n=18),

29,6 % célibataires (n=8),

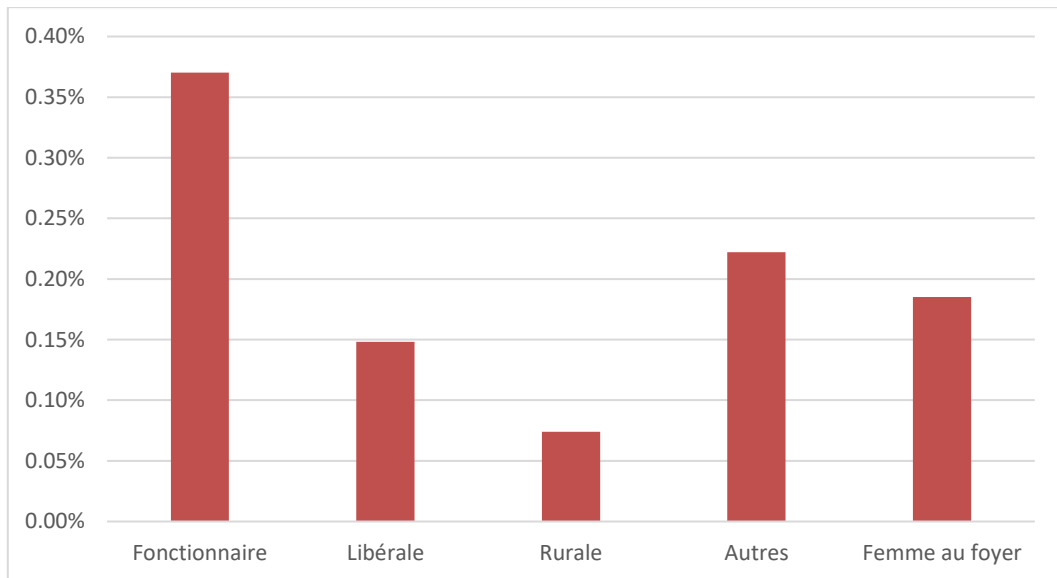
3,8% divorcé (e)s (n =1) et 0 veuf (ve) s. (Figure 51)



**Figure 51 : Répartition des patients selon le statut marital (n=27)**

## E. Profession

Dans notre série 37% (n=10) étaient fonctionnaires, 18,51% soit 5 patientes étaient femmes au foyer, 14,81% (n=4) appartenant à la fonction libérale, 7,4% (n=2) rurale et 22,2% soit 6 patients repartis sur d'autres fonctions. (Figure 52)



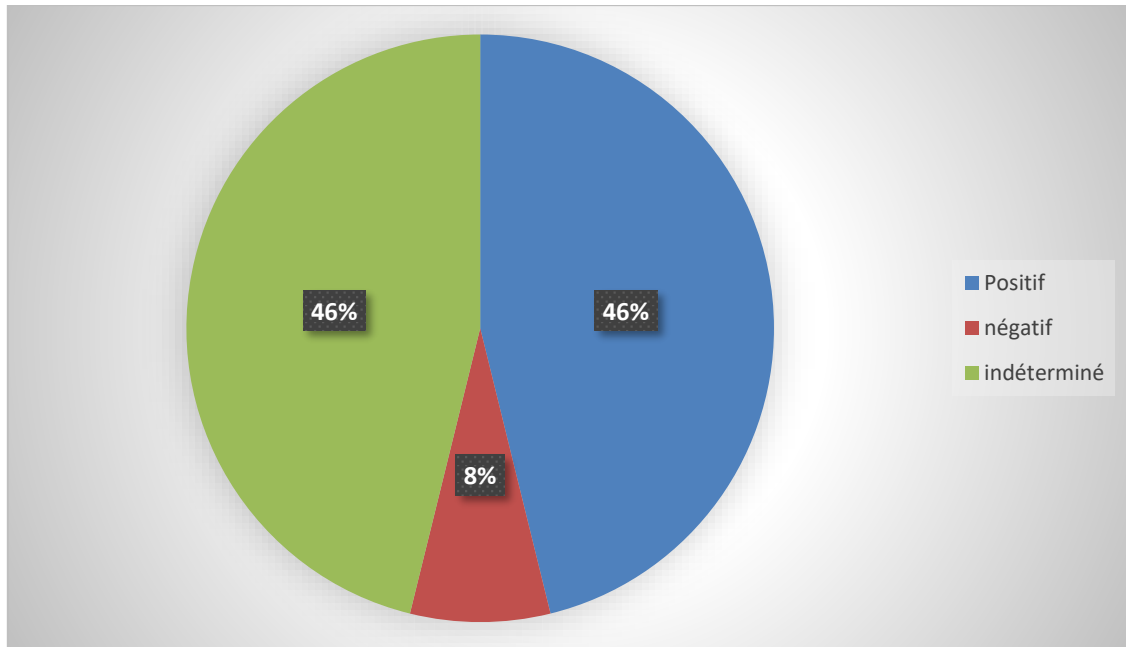
**Figure 52 : Répartition des patients selon la profession (n=27)**

## F. Durée de la maladie

La durée moyenne d'évolution de la spondyloarthrite chez les malades ayant une uvéite était de 808 [261 ; 1461] semaines.

## G. Statut HLA B27

Le résultat était positif chez 12 patients soit 46 % des cas testés, 2 patients seulement avaient un HLA B27 négatif soit 8 %. Et le reste des malades (n=12) soit 46 % avaient un statut HLA B 27 non déterminé. (Figure 53).



**Figure 53 : Profil HLA B27 (n=27)**

## H. Histoire familiale de spA

Dans notre série 9 malades (soit 33,3%) avaient un ATCD familial de spA, alors que 55,5% (n=15) ne l'avaient pas. Pour le reste (soit 11,1%), leur histoire familiale était non précisée. (Figure 54)

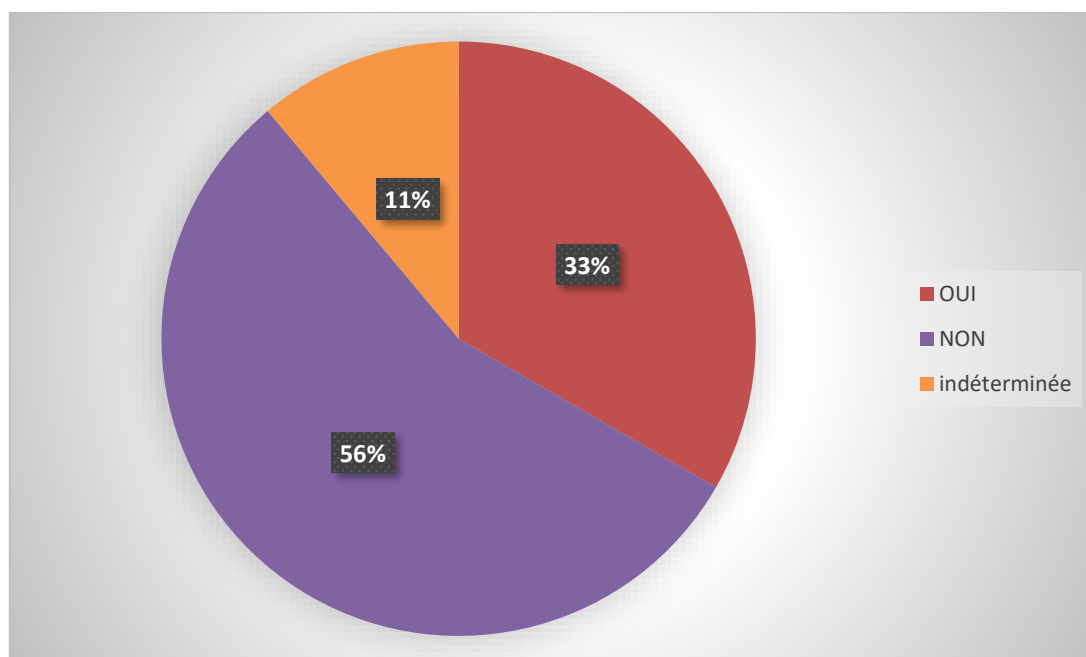


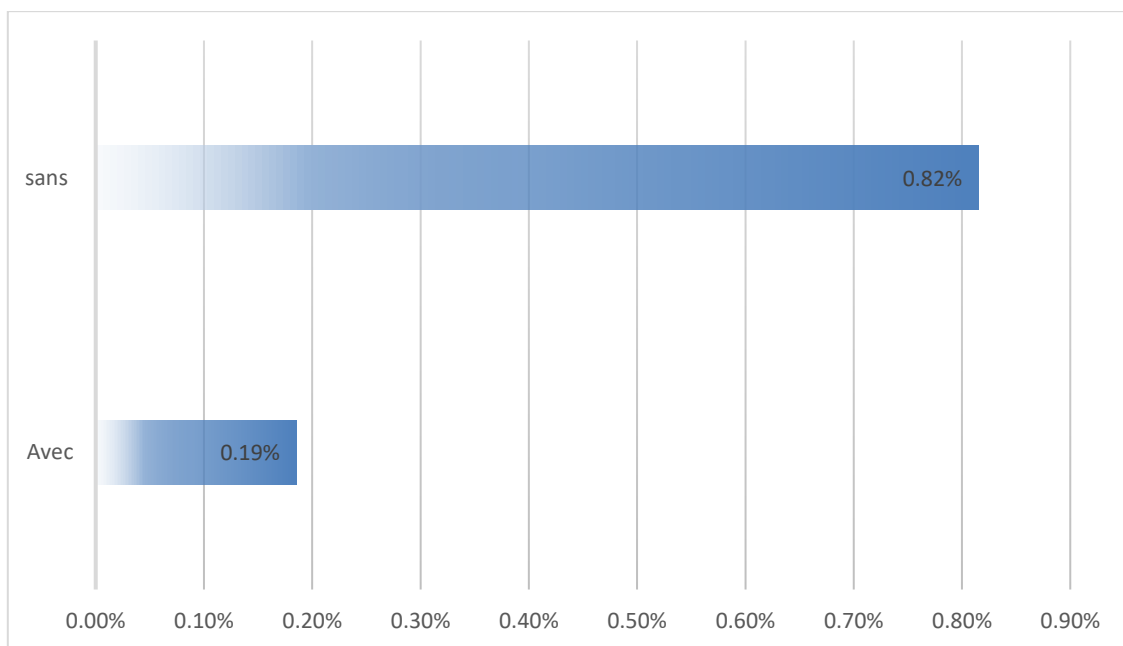
Figure 54 : Répartition des patients selon l'existence d'une histoire familiale de spA

## I. Sacro-iliite radiologique

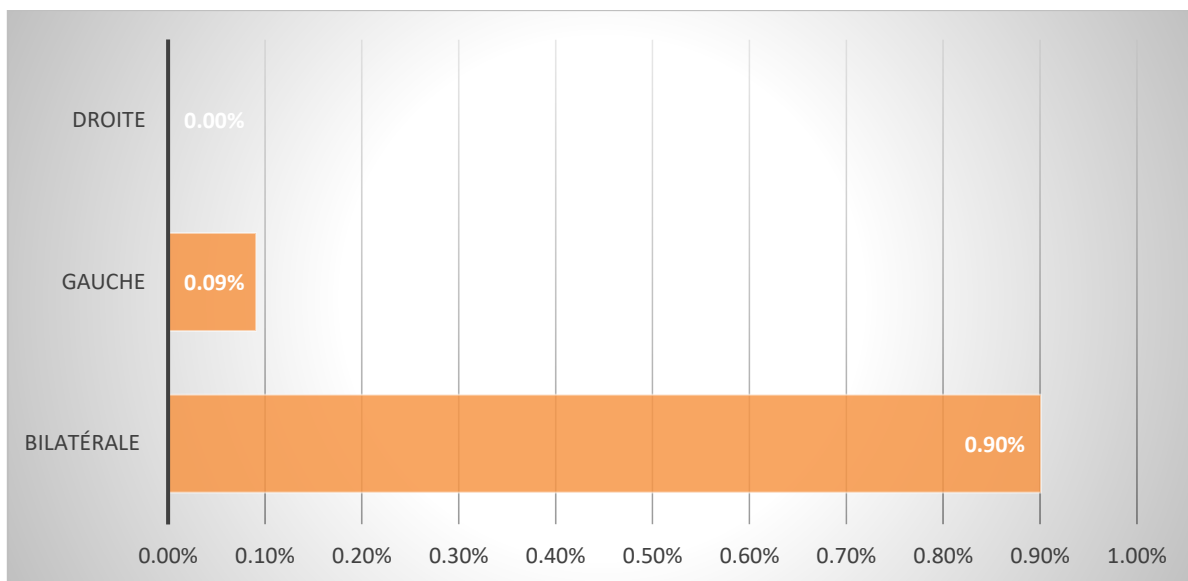
Une sacro-iliite a été observée chez 22 patients soit 81,5 % (figure 55)

Dans 90% (n=20) elle était bilatérale, seulement 2 sacro-iliites (soit 9%) étaient unilatérales gauches, et aucune n'était droite.

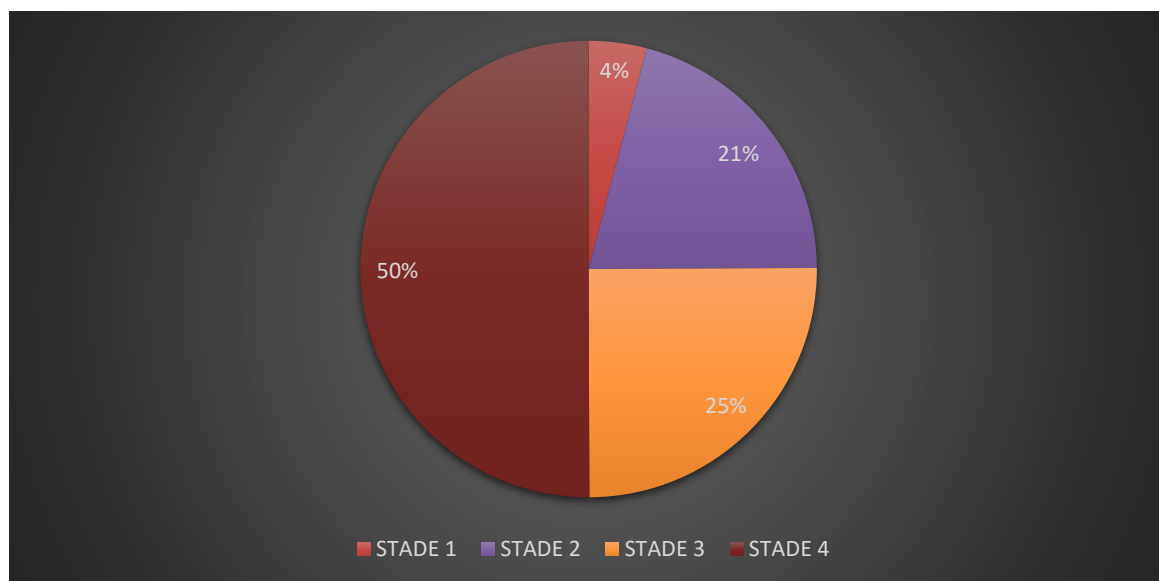
Selon les stades de FORESTIER, le stade 4 représentait la moitié des stades de sacro-iliite de notre série, 25% des malades (soit n=6) étaient au stade 3, 20% (n=5) au stade 2, et seulement 4,1% au stade 1.



**Figure 55 : Répartition des uvéites selon la présence ou non de sacro-iliite radiologique**



**Figure 56 : Répartition de sacro-iliite radiologique selon la localisation chez les patients spA ayant une uvéite**



**Figure 57 : Répartition de sacro-iliite radiologique selon les stades de FORESTIER chez les patients spA ayant une uvéite.**

### III. Données thérapeutiques

#### A. Traitement symptomatique

##### 1. Antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'antalgique a été utilisé chez 51,8 % (n=14) des patients. (Figure 58)

L'indométacine représentait l'AINS le plus utilisé avec un pourcentage de 42,8% (soit 6 malades) suivi de Célécoxib, Diclofenac potassique et sodique de l'ordre de 14,28%(n=2).

Les autres médicaments étaient moins prescrits avec un pourcentage de 7,14% chacun (soit n=1). (Figure 59)

Quant à la durée du traitement, 55% des malades étaient sous analgésie tous les jours. 25% pour une fréquence de plus de 5 jours / semaine, 10% entre 1 et 3 jours/ semaine et 10 % aussi pour moins d'un jour/semaine. (Figure 60)

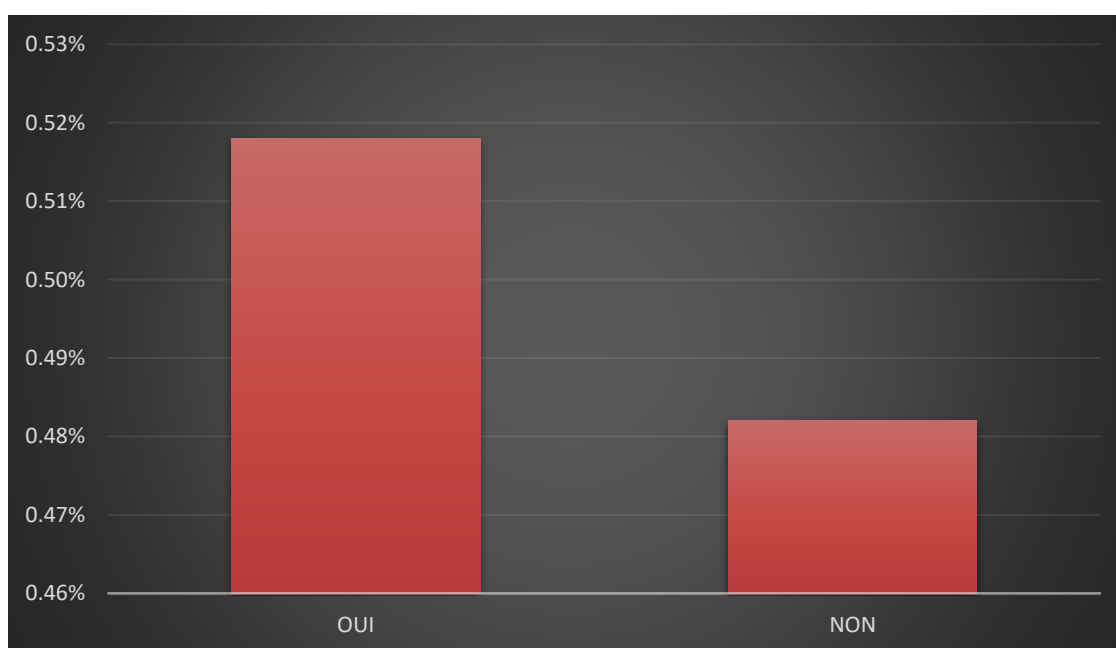
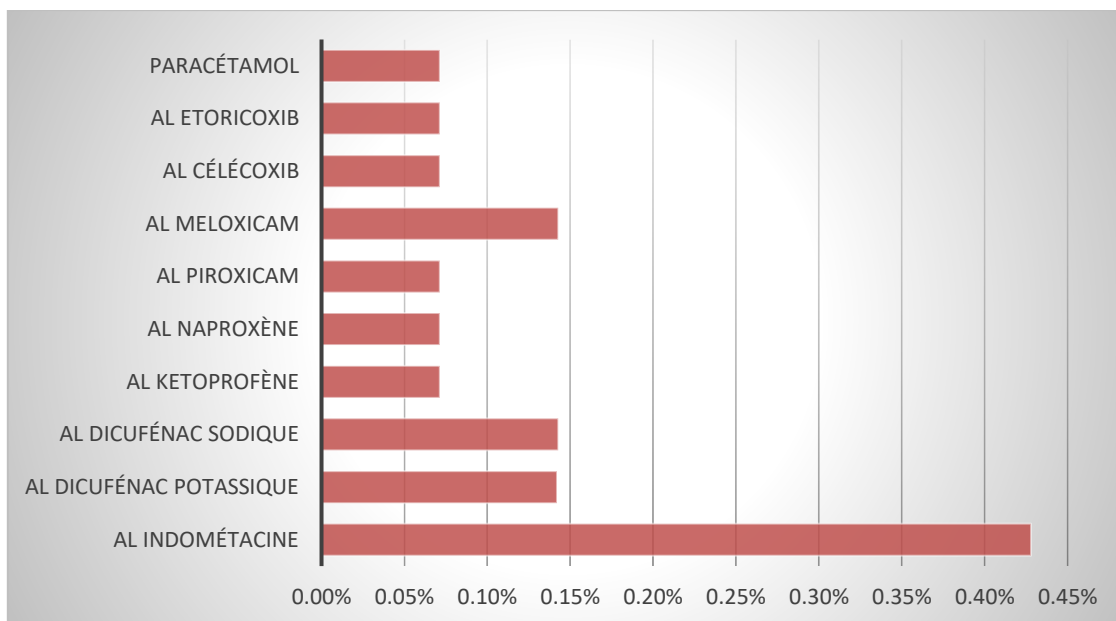
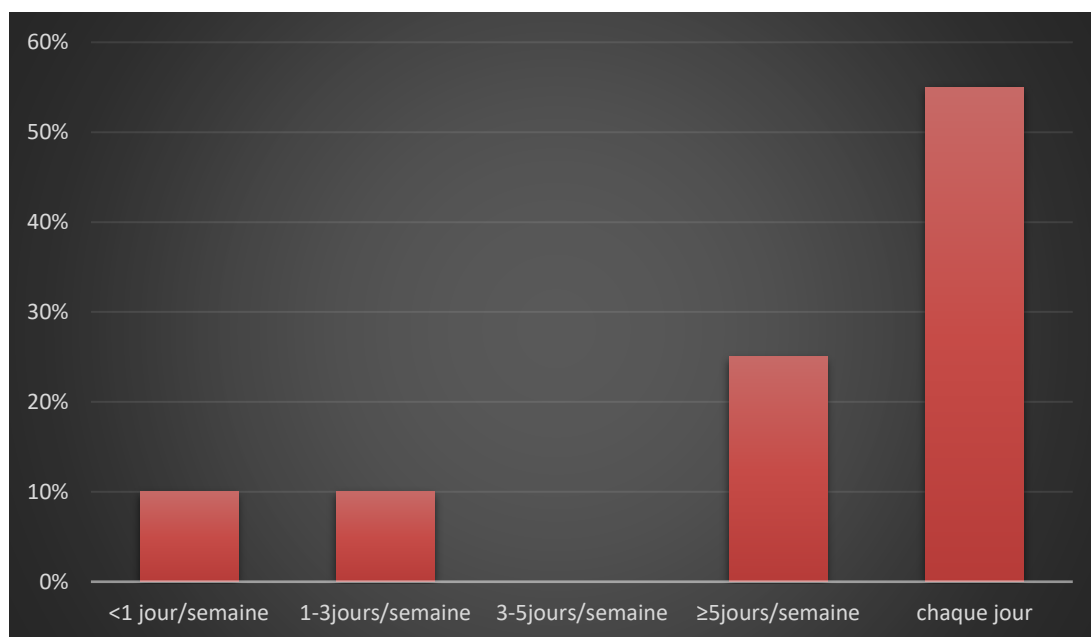


Figure 58 : Répartition selon la prise d'antalgique et d'AINS (n=27)



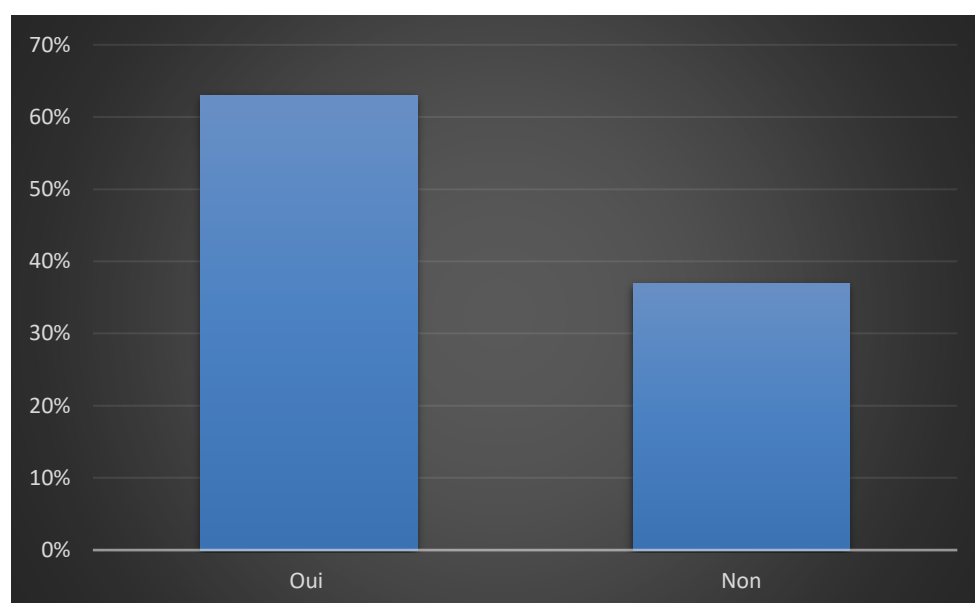
**Figure 59 : Répartition selon l'antalgique ou l'AINS utilisé**



**Figure 60 : Répartition selon la durée de prise de l'antalgique**

## 2. Corticoïdes

17 patients soit 63% recevaient des corticoïdes topiques (figure 61)



**Figure 61 : Répartition selon l'utilisation de la corticothérapie (n=27)**

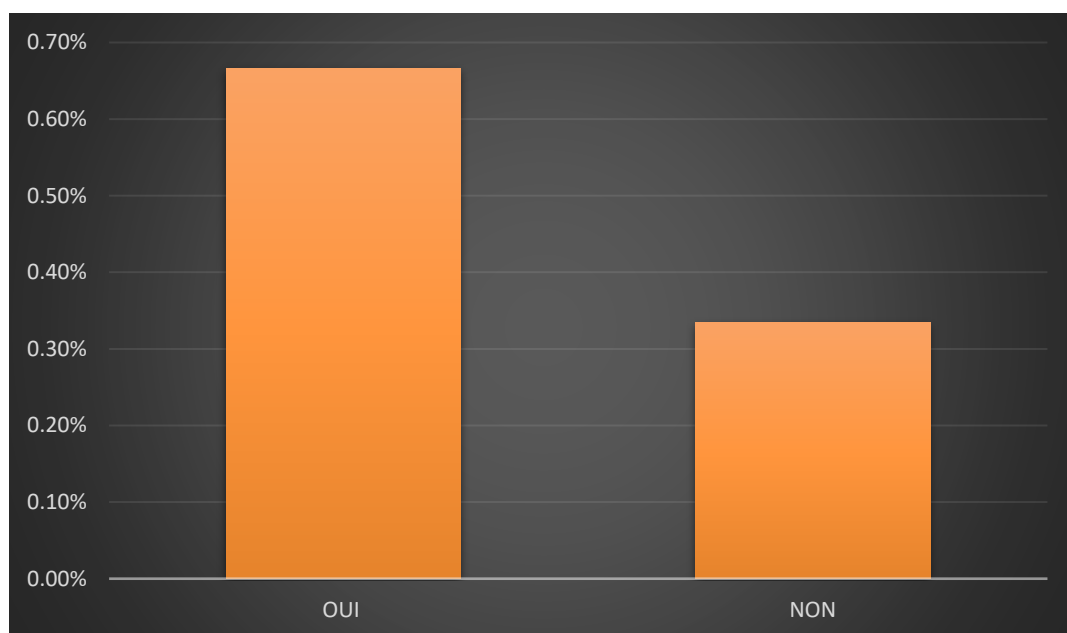
## B. Traitement de fond

### 1. Immuno-modulateurs

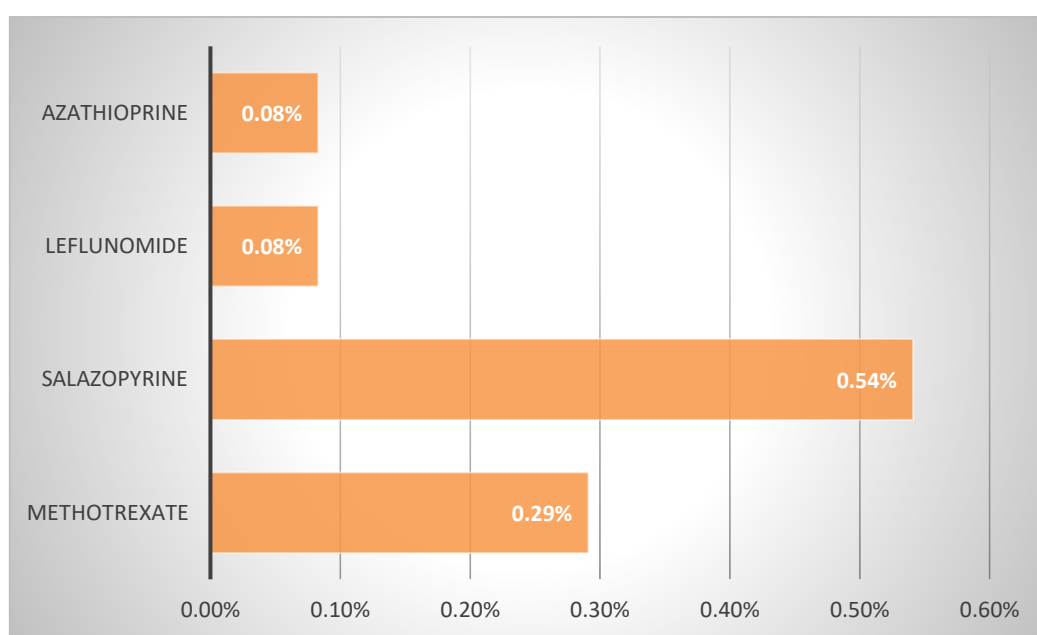
18 patients étaient sous cs DMARD soit 66,6% (Figure 62)

Le Salazopyrine représentait la classe thérapeutique la plus utilisée avec un pourcentage de 54,1% soit chez 13 patients, suivi du Méthotrexate de l'ordre de 29,1% (n=7), puis de la même fréquence Leflunomide et l'Azathioprine avec un pourcentage de 8,3% chacun (n=2) (Figure 63).

La durée moyenne de la prescription des cs DMARD était de 6ans et 7 mois [8mois-21 ans]



**Figure 62 : Répartition selon la prise de DMARD (n=27)**

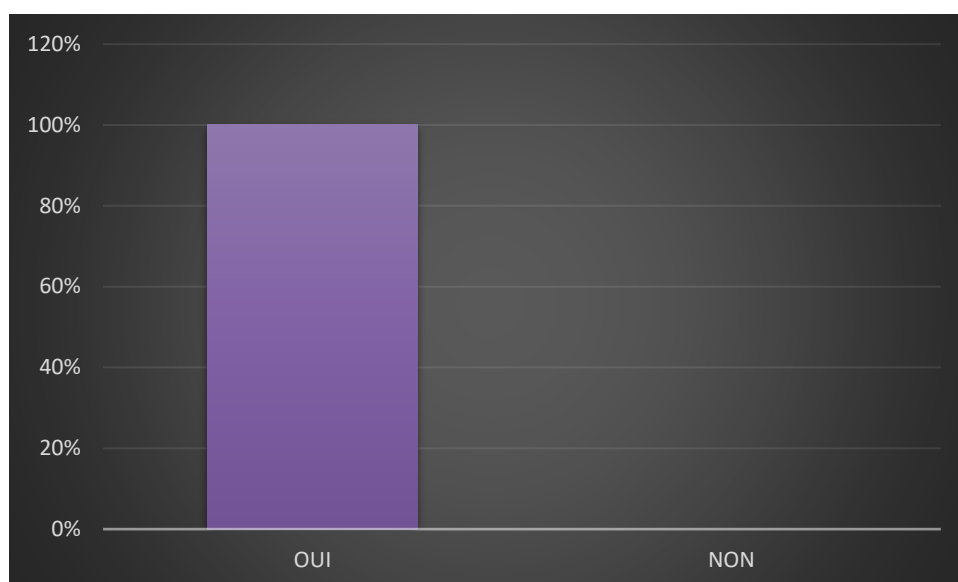


**Figure 63 : Répartition selon les classes de cs DMARD les plus utilisés**

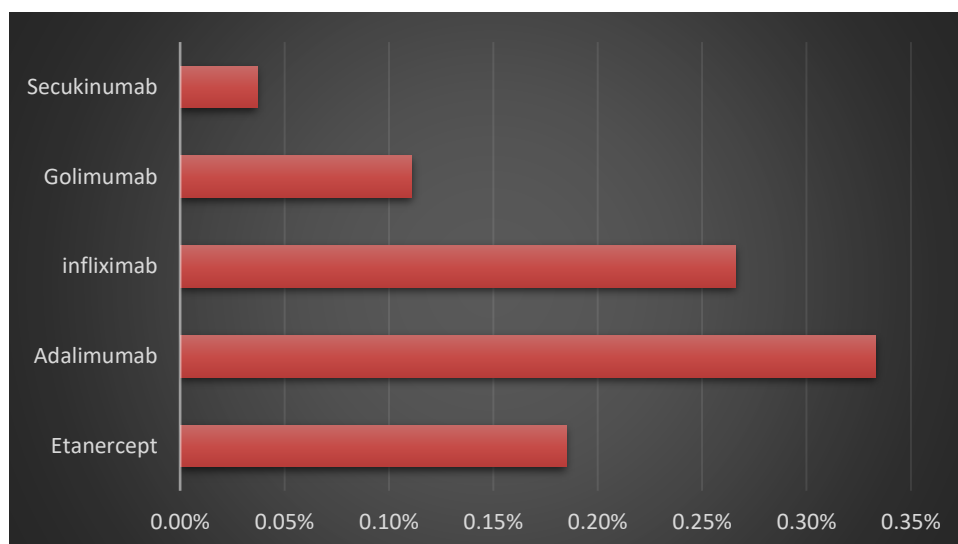
## 2. Biothérapies

Dans notre population, tous les patients (n=27) étaient sous biothérapies. (Figure 64)

10 patients étaient sous Adalimumab soit 33,3%, 8 sous infliximab soit 29,6%, 5 sous etanercept soit 18,5%, 3 sous golimumab soit 11,1% et un seul patient était sous secukinumab soit 3,7% (Figure 65)



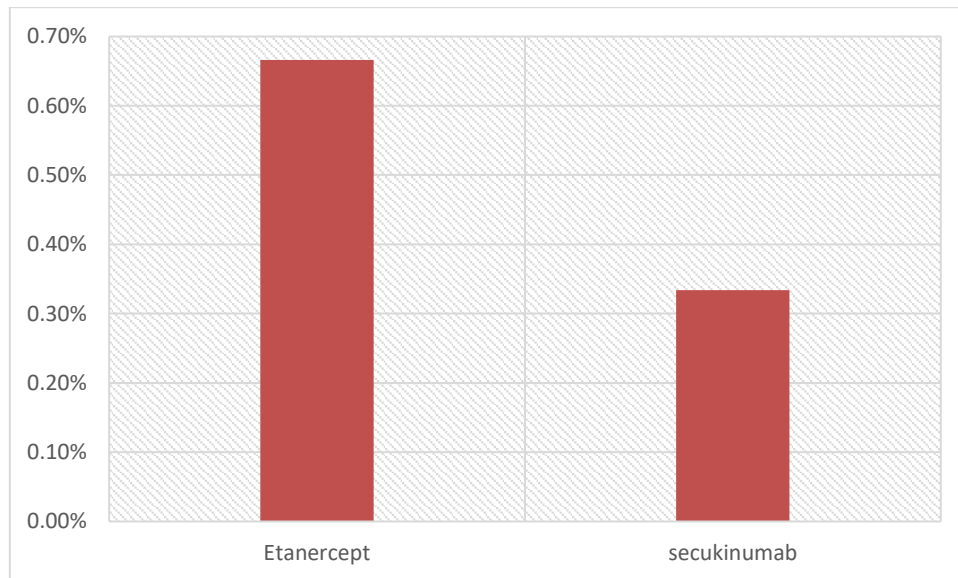
**Figure 64 : Répartition selon la mise sous biothérapies (n=27)**



**Figure 65 : Répartition selon la biothérapie utilisée (n=27)**

### **Uvéites paradoxales :**

Uvéites paradoxales étaient apparues chez 11% soit 3 malades, 2 d'entre eux étaient sous Etanercept (66,6%), et un seul malade était sous secukinumab (33,4%) (Figure 66)



**Figure 66 : Répartition des patients ayant présentés une uvéite paradoxale selon le type de la biothérapie utilisée.**



## *DISCUSSION*

# I. Aspects épidémiologiques

**Tableau 42 : comparaison du sexe prédominant et de l'âge de diagnostic des uvéites chez les spondyloarthritiques entre notre série et les différentes séries de littérature**

|                    | <b>Linssen<br/>1995 (235)</b> | <b>Tay-Kearney<br/>1996 (207)</b> | <b>Monnet<br/>2004 (228)</b> | <b>Paris<br/>2016<br/>(216)</b> | <b>Lyon<br/>2019<br/>(236)</b> | <b>Notre<br/>série</b> |
|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Nombre de patients | 154                           | 148                               | 175                          | 301                             | 101                            | 27                     |
| Age                | 32 ans                        | 32 ans                            | 34,5 ans                     | 44,8 ans                        | 37ans                          | 43,37 ans              |
| Sexe prédominant   | H=64%                         | H=60%                             | H=57%                        | H=70,7%                         | H=52%                          | H=70%                  |

Dans notre série, la tranche d'âge moyenne est l'âge adulte et ceci avec une moyenne de 43,37ans. Ce qui rejoint les données de la littérature où l'âge moyen de diagnostic varie entre 32ans et 44,8 ans.

Dans notre analyse, nous constatons une nette prédominance masculine : 70% d'hommes contre 30% de femmes atteints. Ce qui a été rapporté également dans les autres études, où les hommes sont les plus touchés avec un pourcentage variant entre 52% à 70,7%.

**Tableau 43 : comparaison de la prévalence des uvéites chez les spondyloarthritiques entre notre série et les différentes séries de littérature**

|            | <b>Paris 2008 (237)</b> | <b>Paris 2016 (216)</b> | <b>Notre série</b> |
|------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|
| Prévalence | 32,70%                  | 12%                     | 14%                |

L'uvéite représente la manifestation extra-articulaire la plus fréquente. Dans notre série sa prévalence pour les malades spondylarthritiques a atteint les 14%. Le même constat était rapporté dans l'étude de Paris en 2008 ainsi qu'en 2016 où la prévalence était aux alentours de 32%

**Tableau 44 : comparaison des facteurs favorisant la survenue des uvéites chez les spondyloarthritiques entre notre série et les différentes séries de littérature**

|                                 | <b>Linsson 1994</b> | <b>Paris 2008</b> | <b>Paris 2016</b> | <b>Notre série</b> |
|---------------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| HLA 27 Positive                 | 77%                 | 55%               | 78%               | 46%                |
| Durée d'évolution de la maladie | 15,8 ans            | 17,7 ans          | 16,8 Ans          | 17ans              |
| Sacro-iliite radiologique       | 68%                 | 77,80%            | 73%               | 81,50%             |

**Tableau 45 : comparaison des facteurs favorisant la survenue des uvéites chez les spondyloarthritiques entre notre série et les différentes séries de littérature**

|                           | <b>Paris</b>      | <b>2016</b>         | <b>Notre</b>      | <b>Série</b>        |
|---------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
|                           | Analyse univariée | Analyse multivariée | Analyse univariée | Analyse multivariée |
| Sexe                      | 1.3               |                     | 0.57-3.40         |                     |
| Durée de la maladie       | 1.0               | 1.0                 | 1-1.002           | 0.999-1.002         |
| HLA B 27                  | 6.4               | 4.5                 | 1.86-11.80        | 0.999-1.002         |
| Histoire familiale        | 1.4               |                     | 0.09              | 0.01-0.90           |
| Arthrite périphérique     | 0.8               |                     | 0.37-2.24         | 0.53-1.93           |
| Sacro-iliite radiologique | 2.6               | 1.5                 | 1.3-5.5           | 0.7-3.4             |

Nous avons retrouvé des HLA B27 positifs chez 46% de nos patients. Ce chiffre s'approche de celui de l'étude Paris 2016. Tandis que dans d'autres séries ce pourcentage est beaucoup plus important

La durée moyenne d'évolution de la SpA chez nos malades ayant une uvéite était de 17 ans, concordant ainsi avec de différentes études internationales.

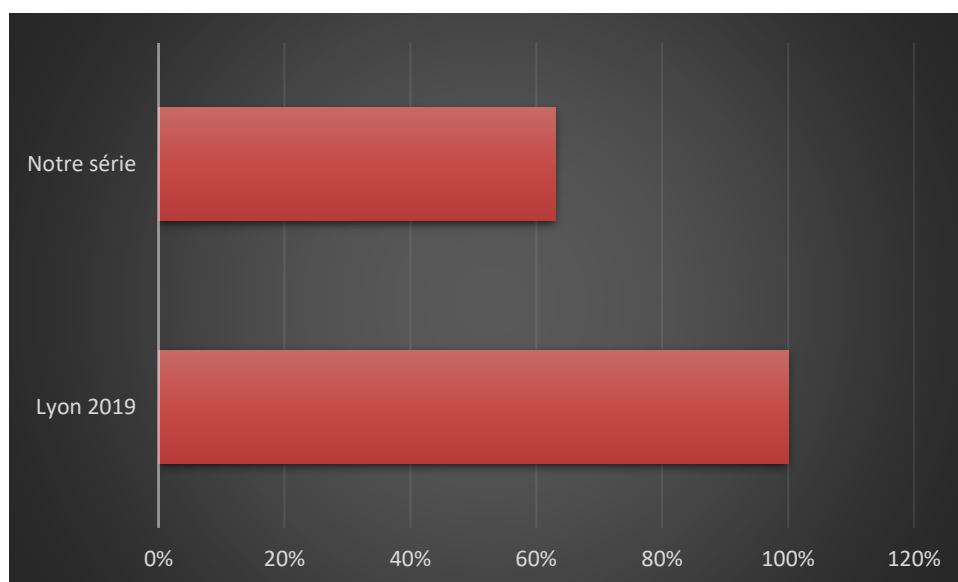
Concernant la sacro-iliite radiologique, nous l'avons retrouvé chez 80% des patients. Ce résultat s'approche aussi des données de la littérature.

Quant aux facteurs favorisant :

Les patients atteints d'uvéite avaient une durée d'évolution plus longue ( $23,4 \pm 12,1$  et  $17,3 \pm 10,8$  ans,  $p < 0,0001$ ), et étaient plus susceptibles d'être HLA B27 positifs (96,2% et 46,7%,  $p < 0,0001$ ) et de présenter une sacro-iliite radiologique (73% et 82%,  $p < 0,0001$ ).

## II. Aspects thérapeutiques

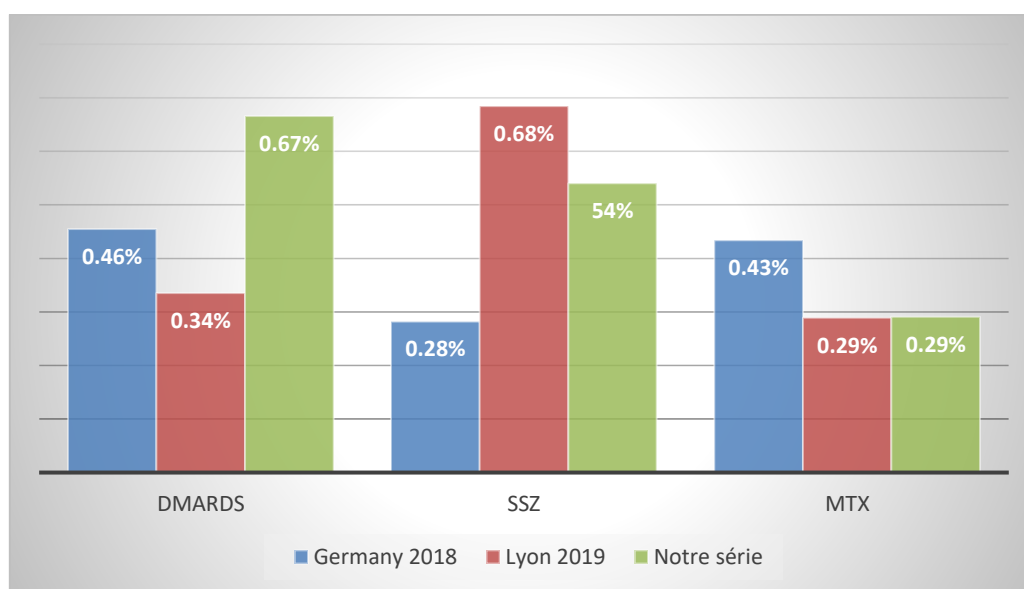
### A. Corticostéroïdes topiques



**Figure 67 : La prescription de la corticothérapie topique dans notre série et celle de Lyon 2019**

Dans notre série, 63% des malades ont reçu des corticostéroïdes topiques au moment de la poussée d'uvéite. Pour celle de Lyon 2019, tous les patients l'ont reçu.

## B. Immuno-modulateurs

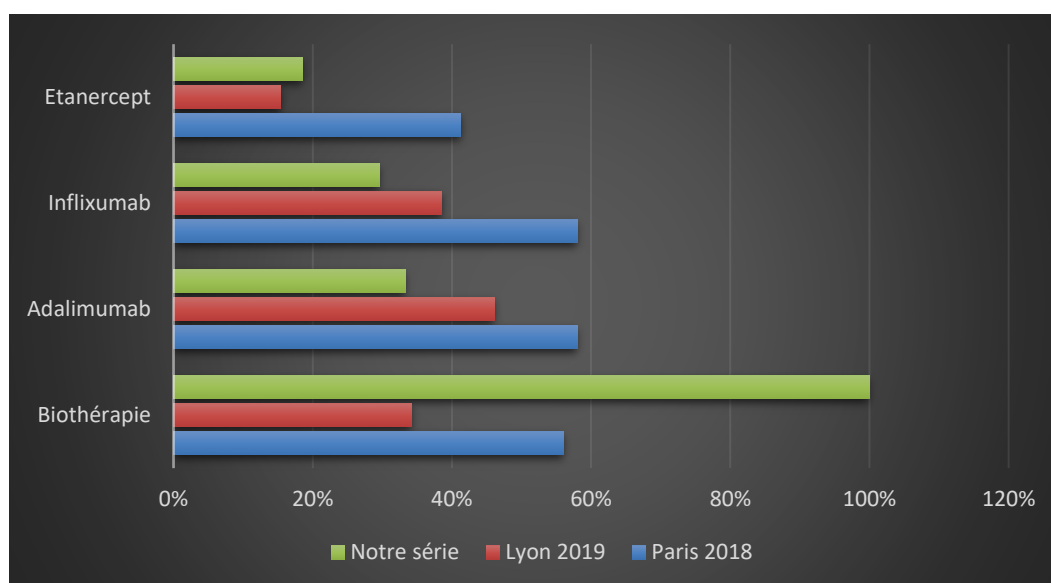


**Figure 68 : Comparaison de la prise de cs DMARD entre notre série, Germany 2018 et Lyon 2019**

Cs DMARD était prescrits chez 66% des malades de notre série, contre 33% et 45% respectivement pour l'étude de LYON 2019 et Germany 2018 (160). Le Salazopyrine représentait la classe thérapeutique la plus prescrite suivi du methotrexate dans le cas de notre série et celle de Lyon. Quant à l'étude de Germany, l'utilisation du methotrexate a dépassé légèrement celle du salazopyrine.

En ce qui concerne l'efficacité des cs DMARD et selon l'analyse de Lyon 2019, Les patients traités par SSZ ont montré une réduction significative du taux de rechute de l'UA de 2,46 avant traitement à 0,37 poussées / an. Tandis que chez les malades ayant reçu le MTX, la réduction de récurrence est passée de 4,17 avant traitement à 1,54 poussées / an. Néanmoins, le MTX devrait être un traitement de deuxième intention en cas d'échec ou une d'intolérance à la SSZ, car il s'agit d'un médicament tératogène qui pourraient être associé à des événements indésirables graves, tel que la toxicité pulmonaire et hépatique.

## C. Biothérapie

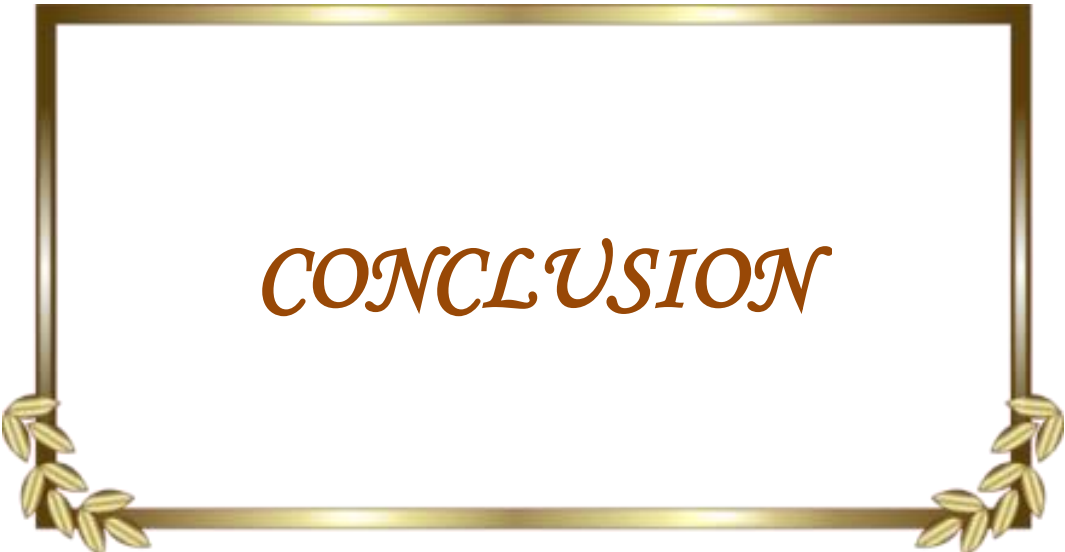


**Figure 69 : Comparaison de la prise de la biothérapie entre notre série , lyon 2019 et Paris 2018**

Dans notre registre de biothérapie, 100% des malades était sous anti-TNF, tandis que son utilisation variée entre 30 et 55% pour les autres données de littérature.

L'adalimumab et l'inflixumab représentent les classes thérapeutiques les plus prescrites à l'inverse de l'etanercept.

concernant l'efficacité des anti-TNF dans la prévention de récurrence, selon l'étude de Paris 2018 (216) le nombre d'uvéites survenues pendant la période contrôle et pendant le traitement était, 2,38 ( $\pm 4,85$ ) et 0,59 ( $\pm 1,50$ ) respectivement ( $p = 0,015$ ) pour l'Infliximab, 0,90 ( $\pm 1,85$ ) et 0,10 ( $\pm 0,32$ ) respectivement pour l'Adalimumab ( $p = 0,250$ ), et 0,44 ( $\pm 0,70$ ) et 0,79 ( $\pm 1,36$ ) respectivement pour l'Etanercept ( $p = 0,734$ ). Ceci montre que l'Adalimumab et l'Infliximab étaient les 2 traitements les plus efficaces dans la prévention de la récurrence d'uvéite.



# *CONCLUSION*

L'uvéite secondaire aux spondyloarthrites représente la manifestation extra-articulaire la plus fréquente.

Elle se voit particulièrement chez le sexe masculin.

La durée de la maladie, HLA B 27 et la sacro-iliite radiologique sont les principaux facteurs prédictifs de sa survenue.

Elle est préférentiellement aigue, antérieure, unilatérale et non granulomateuse, Avec une tendance à la récurrence et au développement des complications potentielles engageant ainsi pronostic visuel au long cours.

Le traitement de la crise repose sur la corticothérapie locale. Quant à la prévention des récurrences consiste à l'introduction des DMARDcs mais surtout de la biothérapie notamment l'Adalimumab et l'infliximab.

Ainsi, la fréquence élevée des uvéites dans la Spa, et le risque de récurrence ou de séquelles, rendent indispensable la sensibilisation des cliniciens à cette manifestation extra-rhumatologique, et imposent une prise en charge spécifique avec une collaboration entre rhumatologues et ophtalmologistes.



## Résumé

**Titre :** Les uvéites associées aux spondyloarthrites

**Auteur :** BENSAOUD Yasmine

**Mots clés :** Uvéite, spondyloarthrites, traitement.

Les spondyloarthrites regroupent un ensemble de rhumatismes inflammatoires chroniques caractérisés par des manifestations cliniques, radiologiques et biologiques communes survenant sur un terrain génétique prédisposant dominé par l'antigène HLA-B27.

L'uvéite antérieure aigue représente la manifestation extra-articulaire la plus fréquente des spondyloarthrites.

Ainsi l'objectif de ce travail est de décrire la prévalence, les caractéristiques démographiques et les facteurs favorisant la survenue de l'uvéite chez les malades atteints de spondyloarthrites.

Nous avons inclus 194 patients spondyloarthritiques à partir du Registre des Biothérapies de la Société Marocaine de Rhumatologies (RBSMR), dont 27 présentant une uvéite. Sa prévalence dans notre série était de 14%. L'âge moyen de nos patients lors du diagnostic est de 43,37 ans. Le sex ratio était de 2,3 avec une large prédominance masculine.

Les facteurs favorisant la survenue de l'uveite au cours de la spondyloarthrite dans notre étude sont représentés par le sexe, la durée de la maladie, présence d'HLA B27 et sacro-ilite radiologique.

Sur le plan thérapeutique, 51,8% des malades recevaient des anti-inflammatoires non stéroïdiens, 63% sous corticothérapie locale pour le traitement de la poussée aigue d'uvéite.

66,6% étaient mis sous CS DMARD, 100% mis sous biothérapie notamment les anticorps monoclonaux afin de prévenir les récurrences.

11% des patients ont présenté une uvéite paradoxale dont 66% est dû au récepteur soluble du TNFalpha.

## **Abstract**

**Title:** uveitis associated with spondyloarthritis

**Author:** BENSAOUD Yasmine

**Keywords:** Uveitis, smondyloarthritis, treatment.

Spondyloarthritis is a group of chronic inflammatory rheumatism characterized by common clinical, radiological and biological manifestations occurring on a predisposing genetic background dominated by the HLA-B27 antigen.

Acute anterior uveitis is the most common extra-articular feature of spondyloarthritis.

Thus, the objective of this work is to describe the prevalence, demographic characteristics and factors favoring the occurrence of uveitis in patients with spondyloarthritis.

We included 194 spondyloarthritis patients according to the Registry of Biological therapies of the Moroccan society of Rheumatology (RBMSR), including 27 with uveitis.

Its prevalence in our series was 14%. The average age of our patients at diagnosis is 43.37 years. The sex ratio was 2.3 with a large predominance of men.

Factors associated with uveitis flares in our study are represented by sex, duration of the disease, presence of HLA B27 and x-rays sacroiliitis.

For the treatment, 51.8% of patients received non steroidal anti-inflammatory drugs, 63% under local corticosteroid therapy for the treatment of acute uveitis.

66.6% were treated by CS DMARD, 100% with biotherapy, mainly the monoclonal antibodies in order to prevent recurrence.

11% of patients developed paradoxical uveitis, 66% of which was due to soluble TNF alpha receptor.

## ملخص

العنوان: التهاب القزحية الحاد المرافق لالتهاب الفقرات المفصلي

المؤلف : بنسعود ياسمين

الكلمات الرئيسية: التهاب الفقرات المفصلي ,التهاب القزحية الامامي , علاج

يضم التهاب الفقرات المفصلي مجموعة من الأمراض الروماتزمية المزمنة التي تتصف بخصائص سريرية ،إشعاعية وبيولوجية مشتركة ذات خلفية وراثية أهم عناصرها مستضد الكريات البيضاء البشرية ب 27.

و يعد التهاب القزحية الامامي الحاد أكثر الأعراض غير المفصلية شيوعا لدى المصابين بالتهاب الفقرات المفصلي.

لهذا فإن الهدف من هذه الدراسة يتركز في وصف إنتشارالتهاب القزحية و تحديد خصائصه الديموغرافية والعوامل المساعدة على حدوثه عند مرضى التهاب الفقرات المفصلي.

لتحقيق ذلك قمنا بجمع 194 مريضا بالتهاب الفقرات المفصلي اعتمادا على سجل العلاج البيولوجي للجمعية المغربية لأمراض المفاصل؛ 27 منهم مصابون بالتهاب القزحية الحاد.

قدر إنتشار هذا الأخير في سلسلتنا ب14% بينما وصل متوسط عمرالمرضى لدينا إلى 43 ، 37سنة و نسب الجنس إلى 2,3مع أغلبية ساحقة للذكور.

كما تمثلت العوامل المساعدة على ظهوره في دراستنا في الجنس ؛ مدة المرض ؛ وجود مستضد الكريات البيضاء البشرية ب 27 وصورة إشعاعية لإلتهاب المفصل العجزي.

بالنسبة للعلاج ،تلقى 51% ، 8من المرضى أدوية مضادة للإلتهاب الالاستيرودية و 63% علاج موضعي بالكورتيزول لعلاج التهاب القزحية الحاد.

بينما ثم وضع 66% ، 6من المرضى تحت المُعَدِّلات المناعية ( دمارد) و وضع جميع المرضى تحت العلاج البيولوجي خاصة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة لتفادي رجوع المرض.

يجدر بالذكر أن 11٪ من المرضى عانوا من التهاب القزحية المتناقض ، 66٪ منهم كان بسبب مستقبلات تنف ألفا القابلة للذوبان.



# *BIBLIOGRAPHIE*

1. Mhamdi S. MAQUETTE, INFOGRAPHIE. :186.
2. Prete M, Dammacco R, Fatone MC, Racanelli V. Autoimmune uveitis: clinical, pathogenetic, and therapeutic features. Clin Exp Med. mai 2016;16(2):125-36.
3. Thorne JE, Suhler E, Skup M, Tari S, Macaulay D, Chao J, et al. Prevalence of Noninfectious Uveitis in the United States: A Claims-Based Analysis. JAMA Ophthalmol. 1 nov 2016;134(11):1237-45.
4. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. Ophthalmology. mars 2004;111(3):491-500; discussion 500.
5. Sève P, Bodaghi B, Trad S, Sellam J, Bellocq D, Bielefeld P, et al. [Uveitis: Diagnostic work-up. Recommendations from an expert committee]. Rev Med Interne. sept 2018;39(9):676-86.
6. Malaviya A. Classification of spondyloarthritis: A journey well worth. Indian J Rheumatol. 7 janv 2013;8(3):122.
7. Masson E. Spondylarthrite ankylosante, spondylarthropathies, spondylarthrite(s) ou spondyloarthrites : de quoi parlons-nous ou comment mieux se comprendre ? [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/762171/spondylarthrite-ankylosante-spondylarthropathies-s>
8. Masson E. Des spondylarthropathies aux spondyloarthrites : vers une nouvelle dénomination pour un diagnostic précoce et de nouvelles indications thérapeutiques ? [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: [https://www.em-consulte.com/article/849080/figures/des-spondylarthropathies-aux-spondyloarthrites -ve](https://www.em-consulte.com/article/849080/figures/des-spondylarthropathies-aux-spondyloarthrites-ve)
9. Sibilis J, Pham T, Sordet C, Jaulhac B, Claudepierre P. Spondylarthrite ankylosante et autres spondylarthropathies. EMC - Médecine. 1 oct 2005;2(5):488-511.

10. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet Lond Engl*. 18 juin 2011;377(9783):2127-37.
11. Toussiro E, Wendling D. [The immunogenetics of ankylosing spondylitis]. *Rev Med Interne*. oct 2006;27(10):762-71.
12. Breban M, Miceli-Richard C, Zinovieva E, Monnet D, Said-Nahal R. The genetics of spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine*. juill 2006;73(4):355-62.
13. Masson E. HLA B27 et spondylarthropathies [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/264996/figures/hla-b27et-spondylarthropathies>
14. Bréban C par M. La spondylarthrite [Internet]. JOHN LIBBEY EUROTTEXT; [cité 24 août 2020]. Disponible sur: [https://www.jle.com/fr/ouvrages/e-docs/la\\_spondylarthrite\\_265172/ouvrage.phtml](https://www.jle.com/fr/ouvrages/e-docs/la_spondylarthrite_265172/ouvrage.phtml)
15. Moalic V. Immunogénétique de la spondylarthrite ankylosante. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 1 juin 2010;25(3):123-8.
16. Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev*. janv 2007;6(3):183-9.
17. Uchanska-Ziegler B, Loll B, Fabian H, Hee CS, Saenger W, Ziegler A. HLA class I-associated diseases with a suspected autoimmune etiology: HLA-B27 subtypes as a model system. 12 juin 2011 [cité 24 août 2020]; Disponible sur: <https://edoc.rki.de/handle/176904/1274>
18. Zochling J, Smith EUR. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. déc 2010;24(6):747-56.
19. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. juin 2006;20(3):401-17.

20. Belkhou A. Prévalence du gène HLA B-27 dans la spondylarthrite ankylosante au Maroc Prevalence of HLA B-27 in ankylosing spondylitis in Morocco. 2013 [cité 24 août 2020]; Disponible sur: <http://rmr.smr.ma/50-prevalence-du-gene-hla-b-27-dans-la-spondylarthrite-ankylosante-au-maroc>
21. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis.* sept 2004;63(9):1041-5.
22. Pham T. Pathophysiology of ankylosing spondylitis: what's new? *Joint Bone Spine.* déc 2008;75(6):656-60.
23. López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Immunol Lett.* 15 janv 2007;108(1):27-33.
24. Végvári A, Szabó Z, Szántó S, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. The genetic background of ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* déc 2009;76(6):623-8.
25. Maksymowych WP, Rahman P, Reeve JP, Gladman DD, Peddle L, Inman RD. Association of the IL1 gene cluster with susceptibility to ankylosing spondylitis: an analysis of three Canadian populations. *Arthritis Rheum.* mars 2006;54(3):974-85.
26. Kim T-J, Kim T-H, Lee H-J, Peddle L, Rahman P, Hu P, et al. Interleukin 1 polymorphisms in patients with ankylosing spondylitis in Korea. *J Rheumatol.* août 2008;35(8):1603-8.
27. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis.* févr 2005;64(2):296-8.
28. Mansour M, Cheema GS, Naguwa SM, Greenspan A, Borchers AT, Keen CL, et al. Ankylosing spondylitis: a contemporary perspective on diagnosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum.* févr 2007;36(4):210-23.

29. Carter JD. Bacterial agents in spondyloarthritis: a destiny from diversity? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* oct 2010;24(5):701-14.
30. Rihl M, Zeidler H. The molecular pathogenesis of Chlamydia-induced arthritis: where do we stand? *Curr Rheumatol Rep.* avr 2007;9(1):4-5.
31. Jacques P, Mielants H, Coppieters K, De Vos M, Elewaut D. The intimate relationship between gut and joint in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* juill 2007;19(4):353-7.
32. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis.* août 2009;15(8):1183-9.
33. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 4 mars 2010;464(7285):59-65.
34. O'Brien CL, Pavli P, Gordon DM, Allison GE. Detection of bacterial DNA in lymph nodes of Crohn's disease patients using high throughput sequencing. *Gut.* oct 2014;63(10):1596-606.
35. N P, T P, E G, J K, P P, Bm K, et al. Periodontal disease in patients with ankylosing spondylitis [Internet]. Vol. 69, *Annals of the rheumatic diseases.* Ann Rheum Dis; 2010 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19126560/>
36. Jj K, Jh K, Hc L. Association between ankylosing spondylitis and chronic periodontitis: a population-based study [Internet]. Vol. 65, *Arthritis and rheumatism.* Arthritis Rheum; 2013 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23055204/>
37. Üstün K, Sezer U, Kısacık B, Şenyurt SZ, Özdemir EÇ, Kimyon G, et al. Periodontal disease in patients with psoriatic arthritis. *Inflammation.* juin 2013;36(3):665-9.

38. Pérez-Chaparro PJ, Gonçalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Lobão E, Tamashiro N, et al. Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review. *J Dent Res.* sept 2014;93(9):846-58.
39. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino M-A, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* juin 2012;71(6):809-16.
40. A C, A F. Smoking and spondyloarthritis [Internet]. Vol. 80, Joint bone spine. *Joint Bone Spine*; 2013 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23238005/>
41. D P, H H, J L, E M-H, H Z, J B, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis [Internet]. Vol. 64, Arthritis and rheumatism. *Arthritis Rheum*; 2012 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22127957/>
42. J G, P M, Ja B. Impact of cigarette smoke exposure on host-bacterial pathogen interactions [Internet]. Vol. 39, The European respiratory journal. *Eur Respir J*; 2012 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21737564/>
43. Zhao S, Duffield SJ, Moots RJ, Goodson NJ. Systematic review of association between vitamin D levels and susceptibility and disease activity of ankylosing spondylitis. *Rheumatol Oxf Engl.* sept 2014;53(9):1595-603.
44. Yazmalar L, Ediz L, Alpayci M, Hiz O, Toprak M, Tekeoglu I. Seasonal disease activity and serum vitamin D levels in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and osteoarthritis. *Afr Health Sci.* mars 2013;13(1):47-55.

45. Samson M, Lakomy D, Audia S, Bonnotte B. [T(H)17 lymphocytes: induction, phenotype, functions, and implications in human disease and therapy]. *Rev Med Interne*. mai 2011;32(5):292-301.
46. Hajjaj-Hassouni N, Burgos-Vargas R. Ankylosing spondylitis and reactive arthritis in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. août 2008;22(4):709-23.
47. Davis JC. Understanding the role of tumor necrosis factor inhibition in ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. févr 2005;34(4):668-77.
48. Schett G, Rudwaleit M. Can we stop progression of ankylosing spondylitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. juin 2010;24(3):363-71.
49. Lories RJU, Luyten FP. Bone morphogenetic protein signaling and arthritis. *Cytokine Growth Factor Rev*. déc 2009;20(5-6):467-73.
50. Smith JA, Märker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. juin 2006;20(3):571-91.
51. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *The Lancet*. 21 avr 2007;369(9570):1379-90.
52. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. oct 2013;65(10):2645-54.
53. Landewé R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis*. juin 2009;68(6):863-7.
54. Calin A, Elswood J, Rigg S, Skevington SM. Ankylosing spondylitis--an analytical review of 1500 patients: the changing pattern of disease. *J Rheumatol*. août 1988;15(8):1234-8.

55. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Hajjaj-Hassouni N. Gender and disease features in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. févr 2012;31(2):293-7.
56. Essouiri J, Abourazzak FE, Kona I, Harzy T. Profile of Patients with Spondyloarthritis in Morocco. *Curr Rheumatol Rev*. 2018;14(3):258-63.
57. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. oct 2005;64(10):1431-5.
58. Braun J, Inman R. Clinical significance of inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. juill 2010;69(7):1264-8.
59. El Maghraoui A. [Ankylosing spondylitis]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 20 nov 2004;33(20):1459-64.
60. Hermann J, Giessauf H, Schaffler G, Ofner P, Graninger W. Early spondyloarthritis: usefulness of clinical screening. *Rheumatol Oxf Engl*. juill 2009;48(7):812-6.
61. A van T. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis [Internet]. Vol. 11, *Nature reviews. Rheumatology*. *Nat Rev Rheumatol*; 2015 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25385414/>
62. H C, L VP, G V, D E. Relevance of the gut/joint axis for the management of spondyloarthritis in daily clinical practice [Internet]. Vol. 26, *Current opinion in rheumatology*. *Curr Opin Rheumatol*; 2014 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841232/>
63. Roure F, Elhai M, Burki V, Fabreguet I, Koumakis E, Payet J, et al. Prevalence and clinical characteristics of psoriasis in spondyloarthritis: a descriptive analysis of 275 patients. *Clin Exp Rheumatol*. févr 2016;34(1):82-7.

64. Machado P, Landewé R, Braun J, Baraliakos X, Hermann K-GA, Hsu B, et al. Ankylosing spondylitis patients with and without psoriasis do not differ in disease phenotype. *Ann Rheum Dis.* juin 2013;72(6):1104-7.
65. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med.* déc 2011;22(6):554-60.
66. Khedr EM, Rashad SM, Hamed SA, El-Zharaa F, Abdalla AKH. Neurological complications of ankylosing spondylitis: neurophysiological assessment. *Rheumatol Int.* juill 2009;29(9):1031-40.
67. Masson E. Sacro-iliaques et spondyloarthrites [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1076637/sacro-iliaques-et-spondyloarthrites>
68. Cotten A. Imagerie de la pathologie osteo-articulaire Semiologie pratique.
69. Baraliakos X. Imaging in Axial Spondyloarthritis. *Isr Med Assoc J IMAJ.* nov 2017;19(11):712-8.
70. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Haibel H, Brandt J, Sieper J, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis.* juill 2007;66(7):910-5.
71. Ralston SH, Urquhart GD, Brzeski M, Sturrock RD. A new method for the radiological assessment of vertebral squaring in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* mars 1992;51(3):330-3.
72. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Development of a radiographic scoring tool for ankylosing spondylitis only based on bone formation: addition of the thoracic spine improves sensitivity to change. *Arthritis Rheum.* 15 juin 2009;61(6):764-71.

73. Netgen. IRM dans le diagnostic des spondyloarthrites axiales : utilité et pièges diagnostiques [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-509/IRM-dans-le-diagnostic-des-spondyloarthrites-axiales-utilite-et-pieges-diagnostiques>
74. Korb C, Awisat A, Rimar D, Rosner I, Schpigelman A, Militianu D, et al. Ankylosing Spondylitis and Neck Pain: MRI Evidence for Joint and Entheses Inflammation at the Craniocervical Junction. *Isr Med Assoc J IMAJ*. nov 2017;19(11):682-4.
75. D'Agostino M-A, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur J-L, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. févr 2003;48(2):523-33.
76. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. juin 2006;20(3):473-86.
77. Balint PV, Sturrock RD. Inflamed retrocalcaneal bursa and Achilles tendonitis in psoriatic arthritis demonstrated by ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. déc 2000;59(12):931-3.
78. Lalande Champetier de Ribes T, Margarit-Coll N, Sans N, Loustau O, Deysperoux ML, Chiavasssa H, et al. [Ultrasound features of entesopathy in patients with psoriatic dactylitis]. *J Radiol*. juin 2006;87(6 Pt 1):639-45.
79. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. oct 2002;61(10):905-10.
80. Tan S, Ward MM. Computed tomography in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(4):334-9.

81. Nouveautés pour le diagnostic de spondylarthropathie☆ | Request PDF [Internet]. ResearchGate. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/230605335\\_Nouveautes\\_pour\\_le\\_diagnostic\\_de\\_spondylarthropathie](https://www.researchgate.net/publication/230605335_Nouveautes_pour_le_diagnostic_de_spondylarthropathie)
82. Masson E. Spondylarthrite ankylosante, positivité de HLA-B27 et utilisation des biothérapies [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/59963>
83. Wendling D, Claudepierre P, Prati C, Dougados M. Spondyloarthritis: A concept or a disease? *Joint Bone Spine*. déc 2015;82(6):387-9.
84. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. avr 1984;27(4):361-8.
85. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. févr 1990;57(2):85-9.
86. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. oct 1991;34(10):1218-27.
87. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. juin 2009;68(6):777-83.
88. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. janv 2011;70(1):25-31.

89. van der Linden S, Akkoc N, Brown MA, Robinson PC, Khan MA. The ASAS Criteria for Axial Spondyloarthritis: Strengths, Weaknesses, and Proposals for a Way Forward. *Curr Rheumatol Rep.* sept 2015;17(9):62.
90. Collantes-Estevez E, Espinoza LR, Espinosa LR. Nonradiographic axial spondyloarthritis. What brings the new concept? *Clin Rheumatol.* févr 2015;34(2):195-7.
91. Sivrioglu AK, Aribal S, Ince O. MRI Assessment of Sacroiliac Joints According to Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;209(4):W251.
92. Bakker PAC, van den Berg R, Lenczner G, Thévenin F, Reijnierse M, Claudepierre P, et al. Can we use structural lesions seen on MRI of the sacroiliac joints reliably for the classification of patients according to the ASAS axial spondyloarthritis criteria? Data from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* févr 2017;76(2):392-8.
93. Ablin JN, Eshed I, Berman M, Aloush V, Wigler I, Caspi D, et al. Prevalence of Axial Spondyloarthritis Among Patients With Fibromyalgia: A Magnetic Resonance Imaging Study With Application of the Assessment of SpondyloArthritis International Society Classification Criteria. *Arthritis Care Res.* 2017;69(5):724-9.
94. Gran JT, Husby G. HLA-B27 and spondyloarthropathy: value for early diagnosis? *J Med Genet.* juill 1995;32(7):497-501.
95. Naves JE, Cabré E, Mañosa M, Grados D, Olivé A, Domènech E. A systematic review of SAPHO syndrome and inflammatory bowel disease association. *Dig Dis Sci.* août 2013;58(8):2138-47.
96. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* juin 2017;76(6):978-91.

97. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* déc 1994;21(12):2286-91.
98. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* mars 2006;65(3):316-20.
99. Pham T, Guillemin F, Claudepierre P, Luc M, Miceli-Richard C, Fautrel B, et al. TNFalpha antagonist therapy in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: recommendations of the French Society for Rheumatology. *Joint Bone Spine.* oct 2006;73(5):547-53.
100. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* janv 2009;68(1):18-24.
101. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* déc 2009;68(12):1811-8.
102. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis.* janv 2010;69(1):48-53.
103. Wendling D, Prati C, Claudepierre P, Guillot X, Breban M. Non-radiographic spondyloarthritis: a theoretical concept or a real entity? *Joint Bone Spine.* déc 2012;79(6):531-3.
104. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol.* sept 1994;21(9):1694-8.

105. van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. *Assessments in Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol.* avr 1999;26(4):951-4.
106. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* janv 2003;62(1):20-6.
107. Zochling J, Braun J. Assessment of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2005;23(5 Suppl 39):S133-141.
108. Haywood KL, Garratt AM, Dziedzic K, Dawes PT. Generic measures of health-related quality of life in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatol Oxf Engl.* déc 2002;41(12):1380-7.
109. Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol.* janv 1996;35(1):66-71.
110. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* août 2001;44(8):1876-86.
111. Dougados M, Béhier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum.* janv 2001;44(1):180-5.
112. Jj A, G B, D van der H, Dt F, M D. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis [Internet]. Vol. 44, *Arthritis and rheumatism. Arthritis Rheum*; 2001 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11508441/>

113. van Tubergen A, van der Heijde D, Anderson J, Landewé R, Dougados M, Braun J, et al. Comparison of statistically derived ASAS improvement criteria for ankylosing spondylitis with clinically relevant improvement according to an expert panel. *Ann Rheum Dis.* mars 2003;62(3):215-21.
114. Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* nov 2004;63(11):1438-44.
115. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet Lond Engl.* 6 avr 2002;359(9313):1187-93.
116. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* sept 2003;62(9):817-24.
117. Calin A, Dijkmans B a. C, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* déc 2004;63(12):1594-600.
118. Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemin F, Le Loët X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine.* déc 2007;74(6):638-46.
119. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum.* déc 1998;41(12):2263-70.

120. Wanders AJB, Landewé RBM, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum.* août 2004;50(8):2622-32.
121. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). *Br J Rheumatol.* avr 1996;35(4):373-6.
122. van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* oct 2008;58(10):3063-70.
123. van der Heijde DMFM, Landewé RBM, Hermann K-GA, Jurik A-G, Maksymowych WP, Rudwaleit M, et al. Application of the OMERACT filter to scoring methods for magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints and the spine. Recommendations for a research agenda at OMERACT 7. *J Rheumatol.* oct 2005;32(10):2042-7.
124. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* sept 2001;44(9):2112-7.
125. Maksymowych WP, Dhillon SS, Park R, Salonen D, Inman RD, Lambert RGW. Validation of the spondyloarthritis research consortium of Canada magnetic resonance imaging spinal inflammation index: is it necessary to score the entire spine? *Arthritis Rheum.* 15 avr 2007;57(3):501-7.
126. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EMA, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* nov 2008;58(11):3413-8.

127. Maksymowych WP. Progress in spondylarthritis. Spondyloarthritis: lessons from imaging. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):222.
128. Weber U, Maksymowych WP, Jurik AG, Pfirrmann CWA, Rufibach K, Kissling RO, et al. Validation of whole-body against conventional magnetic resonance imaging for scoring acute inflammatory lesions in the sacroiliac joints of patients with spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 15 juill 2009;61(7):893-9.
129. Weber U, Hodler J, Kubik RA, Rufibach K, Lambert RGW, Kissling RO, et al. Sensitivity and specificity of spinal inflammatory lesions assessed by whole-body magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis or recent-onset inflammatory back pain. *Arthritis Rheum.* 15 juill 2009;61(7):900-8.
130. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum.* avr 2003;48(4):1126-36.
131. Aouad K, Ziade N, Baraliakos X. La progression structurale dans la spondyloarthrite axiale. *Rev Rhum.* 1 mai 2020;87(3):181-6.
132. Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, Listing J, Appelboom T, Brandt J, et al. Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography. *Ann Rheum Dis.* oct 2014;73(10):1819-25.
133. Dougados M, Sepriano A, Molto A, van Lunteren M, Ramiro S, de Hooze M, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* nov 2017;76(11):1823-8.
134. Falsetti P, Frediani B, Fioravanti A, Acciai C, Baldi F, Filippou G, et al. Sonographic study of calcaneal entheses in erosive osteoarthritis, nodal osteoarthritis, rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(4):229-34.

135. de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* févr 2009;68(2):169-74.
136. Alcalde M, Acebes JC, Cruz M, González-Hombrado L, Herrero-Beaumont G, Sánchez-Pernaute O. A sonographic enthesitic index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* août 2007;66(8):1015-9.
137. Deminger A, Klingberg E, Geijer M, Göthlin J, Hedberg M, Rehnberg E, et al. A five-year prospective study of spinal radiographic progression and its predictors in men and women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 03 2018;20(1):162.
138. Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, et al. Actualisation 2018 des recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite. *Rev Rhum.* 1 mai 2018;85(3):222-30.
139. Kaya T, Goksel Karatepe A, Atici Ozturk P, Gunaydin R. Impact of peer-led group education on the quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* févr 2016;19(2):184-91.
140. Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) pour la prise en charge thérapeutique des malades atteints de spondylarthrite ankylosante (SpA) grave. *Rev Mar Rhum 2017* - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Recommandations+de+la+Soci%C3%A9t%C3%A9+Marocaine+de+Rhumatologie+%28SMR%29+pour+la+prise+en+charge+th%C3%A9rapeutique+des+malades+atteints+de+spondylarthrite+ankylosante+%28SpA%29+grave.+Rev+Mar+Rhum+2017>

141. Masson E. Rééducation des pelvispondylites rhumatismales [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/10244/reeducation-des-pelvispondylites-rhumatismales>
142. Beaudreuil J, Gallou J-J. Spondyloarthrites. La rééducation : pour qui, quand, comment ? Rev Rhum Monogr. 1 févr 2015;82(1):55-9.
143. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, Altindag O, Baysal O, Calis M, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. Int J Rheum Dis. juin 2012;15(3):229-38.
144. Escalas C, Dalichampt M, Dougados M, Poiraudau S. Évaluation de l'effet de la kinésithérapie dans une cohorte de patients atteints de spondyloarthrite axiale débutante. Données de la cohorte DESIR. Rev Rhum. 1 oct 2016;83(5):352-7.
145. Millner JR, Barron JS, Beinke KM, Butterworth RH, Chasle BE, Dutton LJ, et al. Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement. Semin Arthritis Rheum. févr 2016;45(4):411-27.
146. Kchir MM, Ghannouchi MM, Hamdi W, Azzouz D, Kochbati S, Saadellaoui K, et al. Impact de la spondylarthrite ankylosante sur l'activité professionnelle. Rev Rhum. 1 juill 2009;76(7):668-72.
147. Rosenbaum J, Chandran V. Management of comorbidities in ankylosing spondylitis. Am J Med Sci. mai 2012;343(5):364-6.
148. Smith MEB, Maksymowych WP, Deodhar A. Treatment recommendations for the management of axial spondyloarthritis. Am J Med Sci. juin 2013;345(6):426-30.
149. Książopolska-Orłowska K, Pacholec A, Bugajska J, Sadura-Sieklucka T, Kowalik K, Pawłowska-Cyprysiak K, et al. The Effect of Comprehensive Musculoskeletal Rehabilitation on Clinical Status of Ankylosing Spondylitis Patients. Ortop Traumatol Rehabil. févr 2016;18(1):41-52.

150. van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YMMA, Dijkmans B a. C, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* déc 2005;64(12):1761-4.
151. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* janv 2005;64(1):124-6.
152. van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Sieper J, Pedersen R, Szumski A, et al. Sensitivity and discriminatory ability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in patients treated with etanercept or sulphasalazine in the ASCEND trial. *Rheumatol Oxf Engl.* oct 2012;51(10):1894-905.
153. Song I-H, Weiß A, Hermann K-GA, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, et al. Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis.* juin 2013;72(6):823-5.
154. Chen J, Veras MMS, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 févr 2013;(2):CD004524.
155. Js S, M S, J B, M D, O F, Dd G, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force [Internet]. Vol. 77, *Annals of the rheumatic diseases.* *Ann Rheum Dis*; 2018 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28684559/>
156. Schoels MM, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Kavanaugh A, et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* janv 2014;73(1):238-42.

157. Soriano ER, Clegg DO, Lisse JR. Critical appraisal of the guidelines for the management of ankylosing spondylitis: disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med Sci.* mai 2012;343(5):357-9.
158. Ramiro S, Radner H, van der Heijde D, van Tubergen A, Buchbinder R, Aletaha D, et al. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 5 oct 2011;(10):CD008886.
159. Dorosz P, Durand DV, Jeunne CL, Collectif. Guide pratique des médicaments Dorosz.
160. Zu Hoerste MM, Walscheid K, Tappeiner C, Zurek-Imhoff B, Heinz C, Heiligenhaus A. The effect of methotrexate and sulfasalazine on the course of HLA-B27-positive anterior uveitis: results from a retrospective cohort study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* oct 2018;256(10):1985-92.
161. Lanfant-Weybel K, Lequerré T, Vittecoq O. [Anti-TNF alpha in the treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. mai 2009;38(5):774-87.
162. Paintaud G, Tonelli D, Postaire E, Amalric F, Bassompierre F, Becquemont L, et al. Biothérapies : des médicaments comme les autres ? *Thérapies.* 1 mai 2007;62(3):229-34.
163. Astier F, Blondel-Charoy A. L'accompagnement du patient souffrant d'une spondylarthrite ankylosante. *Actual Pharm.* 1 juin 2013;52(527, Supplement):16-9.
164. Boyce EG, Halilovic J, Stan-Ugbene O. Golimumab: Review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor. *Clin Ther.* sept 2010;32(10):1681-703.

165. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Rudwaleit M, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum.* 15 déc 2005;53(6):856-63.
166. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Alten R, Burmester G, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis.* mars 2008;67(3):340-5.
167. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* août 2005;52(8):2447-51.
168. van Denderen JC, Visman IM, Nurmohamed MT, Suttorp-Schulten MSA, van der Horst-Bruinsma IE. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* sept 2014;41(9):1843-8.
169. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, Chindamo D, Nannini C, Olivieri I, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum.* 15 oct 2006;55(5):812-6.
170. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MMS, Tanjong Ghogomu E, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 avr 2015;(4):CD005468.
171. Wendling D, Prati C, Goupille P, Mulleman D. Optimizing TNF $\alpha$  antagonist therapy in patients with spondyloarthritis: why and how? *Joint Bone Spine.* mai 2011;78(3):225-7.
172. Braun J, Sieper J. Remission and possible discontinuation of biological therapy in axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* août 2013;31(4 Suppl 78):S33-36.

173. Lubrano E, Massimo Perrotta F, Manara M, D'Angelo S, Addimanda O, Ramonda R, et al. Predictors of Loss of Remission and Disease Flares in Patients with Axial Spondyloarthritis Receiving Antitumor Necrosis Factor Treatment: A Retrospective Study. *J Rheumatol*. 2016;43(8):1541-6.
174. D W, J P, Jm B, Rm F, S G-C, C P, et al. New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases [Internet]. Vol. 41, Seminars in arthritis and rheumatism. *Semin Arthritis Rheum*; 2011 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21862108/>
175. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. *Rev Rhum*. 1 oct 2013;80(5):459-66.
176. Netgen. Nouveaux traitements biologiques et synthétiques de fond pour les spondylarthropathies [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-509/Nouveaux-traitements-biologiques-et-synthetiques-de-fond-pour-les-spondylarthropathies>
177. Netgen. Rhumatologie Une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge de l'inflammation chronique en rhumatologie : les inhibiteurs des Janus kinases [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-414/Rhumatologie-Une-nouvelle-option-therapeutique-dans-la-prise-en-charge-de-l-inflammation-chronique-en-rhumatologie-les-inhibiteurs-des-Janus-kinases>
178. Lazennec J-Y, d'Astorg H, Rousseau M-A. Cervical spine surgery in ankylosing spondylitis: Review and current concept. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR*. juin 2015;101(4):507-13.

179. M D, A E, A M, S A, S B, Jp D, et al. Clinical presentation of patients suffering from recent onset chronic inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis: The DESIR cohort [Internet]. Vol. 82, Joint bone spine. Joint Bone Spine; 2015 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26190454/>
180. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* avr 2006;65(4):442-52.
181. Sieper J. How to define remission in ankylosing spondylitis? *Ann Rheum Dis.* avr 2012;71 Suppl 2:i93-95.
182. P M, R L, E L, Tk K, J B, D B, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores [Internet]. Vol. 70, Annals of the rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*; 2011 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21068095/>
183. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* janv 2014;73(1):6-16.
184. D W, C L, J P, P C, L C, B C, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis [Internet]. Vol. 81, Joint bone spine. Joint Bone Spine; 2014 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24412120/>
185. LAHLAIDI A. Anatomie topographique trilingue : système nerveux tête et cou, organes des sens. Volume II. Edition : Livres Ibn Sina . ISBN : 9981-9951-4-2.
186. Sève P, Kodjikian L, Adélaïde L, Jamilloux Y. Uveitis in adults: What do rheumatologists need to know? *Joint Bone Spine.* oct 2015;82(5):308-14.

187. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* sept 2005;140(3):509-16.
188. de Parisot A, Kodjikian L, Errera M-H, Sedira N, Heron E, Pérard L, et al. Randomized Controlled Trial Evaluating a Standardized Strategy for Uveitis Etiologic Diagnosis (ULISSE). *Am J Ophthalmol.* juin 2017;178:176-85.
189. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, Harsch N, Fleckenstein M, Lorenz H-M, et al. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center--analysis of 1916 patients. *J Rheumatol.* janv 2009;36(1):127-36.
190. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol.* août 2005;50(4):364-88.
191. Islam SMM, Tabbara KF. Causes of uveitis at The Eye Center in Saudi Arabia: a retrospective review. *Ophthalmic Epidemiol.* oct 2002;9(4):239-49.
192. Bodaghi B, Wechsler B, Du-Boutin LTH, Cassoux N, LeHoang P, Piette J-C. [Chronic severe uveitis: classification, search for etiology and therapeutic approach]. *Rev Med Interne.* déc 2003;24(12):794-802.
193. Rosenbaum JT. Uveitis. An internist's view. *Arch Intern Med.* mai 1989;149(5):1173-6.
194. Chang JH-M, Wakefield D. Uveitis: a global perspective. *Ocul Immunol Inflamm.* déc 2002;10(4):263-79.
195. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol.* sept 1996;80(9):844-8.
196. Luca C, Raffaella A, Sylvia M, Valentina M, Fabiana V, Marco C, et al. Changes in patterns of uveitis at a tertiary referral center in Northern Italy: analysis of 990 consecutive cases. *Int Ophthalmol.* févr 2018;38(1):133-42.

197. Yang P, Zhang Z, Zhou H, Li B, Huang X, Gao Y, et al. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a tertiary center for uveitis in China. *Curr Eye Res.* nov 2005;30(11):943-8.
198. Masson E. Uvéites antérieures [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/7691/uveites-anterieures>
199. Masson E. Uvéites intermédiaires [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/7693/uveites-intermediaires>
200. Rj B, Cl S, Id O. Uveitis. II. Peripheral uveitis: clinical description, complications and differential diagnosis [Internet]. Vol. 49, American journal of ophthalmology. *Am J Ophthalmol*; 1960 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13804588/>
201. Re S, Wa G, Sj K. Chronic cyclitis. I. Course and visual prognosis [Internet]. Vol. 77, Transactions - American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*; 1973 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4772536/>
202. Re S, Wa G, Sj K. Complications of chronic cyclitis [Internet]. Vol. 82, American journal of ophthalmology. *Am J Ophthalmol*; 1976 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/949080/>
203. Masson E. Uvéites postérieures et vascularites rétiniennes [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/7694/uveites-posterieures-et-vascularites-retiniennes>
204. Masson E. Atteintes ophtalmologiques de la sarcoïdose et des « sarcoid-like reaction » dans les déficits immunitaires. À propos de 4 cas [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/186589/atteintes-ophtalmologiques-de-la-sarcoidose-et-des>

205. Sturm V, Meier F. Epidémiologie et diagnostic de l'uvéïte. Forum Méd Suisse. 12 déc 2007;7(50):1012-7.
206. Netgen. Les uvéites : approche diagnostique multi-disciplinaire à l'usage de l'ophtalmologue et de l'interniste [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2443/22328>
207. Kimura K, Usui Y, Goto H, Japanese Intraocular Lymphoma Study Group. Clinical features and diagnostic significance of the intraocular fluid of 217 patients with intraocular lymphoma. Jpn J Ophthalmol. juill 2012;56(4):383-9.
208. Touitou V, Fenollar F, Cassoux N, Merle-Beral H, LeHoang P, Amoura Z, et al. Ocular Whipple's disease: therapeutic strategy and long-term follow-up. Ophthalmology. juill 2012;119(7):1465-9.
209. Mudhar HS, Sheard R. Diagnostic cellular yield is superior with full pars plana vitrectomy compared with core vitreous biopsy. Eye Lond Engl. janv 2013;27(1):50-5.
210. Davis JL, Miller DM, Ruiz P. Diagnostic testing of vitrectomy specimens. Am J Ophthalmol. nov 2005;140(5):822-9.
211. Cole CJ, Kwan AS, Laidlaw D a. H, Aylward GW. A new technique of combined retinal and choroidal biopsy. Br J Ophthalmol. oct 2008;92(10):1357-60.
212. Lynn WA, Lightman S. The eye in systemic infection. Lancet Lond Engl. 16 oct 2004;364(9443):1439-50.
213. Deane JS, Rosenthal AR. Course and complications of intermediate uveitis. Acta Ophthalmol Scand. févr 1997;75(1):82-4.
214. Masson E. Uvéites liées à l'antigène HLA-B27 [Internet]. EM-Consulte. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/721101/uveites-liees-a-lantigene-hla-b27>

215. García-Vicuña R, Zarco P, González CM, Vanaclocha F, Marín-Jiménez I, Cea-Calvo L. Two-year Incidence of Psoriasis, Uveitis and Inflammatory Bowel Disease in Patients With Spondyloarthritis: A Study in the AQUILES Cohort. *Reumatol Clínica Engl Ed.* 1 janv 2016;12(1):22-6.
216. C F, A P, A E, D M, A B, F R, et al. Acute anterior uveitis in spondyloarthritis: a monocentric study of 301 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 19 déc 2018;37(1):26-31.
217. Sharma SM, Jackson D. Uveitis and spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(6):846-62.
218. Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Miserocchi E, Favalli EG. The Management of Acute Anterior Uveitis Complicating Spondyloarthritis: Present and Future. *BioMed Res Int.* 2018;2018:9460187.
219. Martin TM, Rosenbaum JT. An update on the genetics of HLA B27-associated acute anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* avr 2011;19(2):108-14.
220. Chavan H, Samant R, Deshpande A, Mankeshwar R. Correlation of HLA B27 subtypes with clinical features of ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* oct 2011;14(4):369-74.
221. Päivönsalo-Hietanen T, Vaahtoranta-Lehtonen H, Tuominen J, Saari KM. Uveitis survey at the University Eye Clinic in Turku. *Acta Ophthalmol (Copenh).* août 1994;72(4):505-12.
222. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* juill 2008;67(7):955-9.
223. Zaidi AA, Ying G-S, Daniel E, Gangaputra S, Rosenbaum JT, Suhler EB, et al. Hypopyon in patients with uveitis. *Ophthalmology.* févr 2010;117(2):366-72.
224. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, Rosenbaum JT. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* janv 2000;59(1):67-70.

225. Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. janv 1997;115(1):61-4.
226. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. sept 2004;138(3):373-80.
227. Power WJ, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS. Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype. *Ophthalmology*. sept 1998;105(9):1646-51.
228. D M, M B, C H, M D, Ap B. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases [Internet]. Vol. 111, *Ophthalmology*. *Ophthalmology*; 2004 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15051216/>
229. Canouï-Poitaine F, Lekpa FK, Farrenq V, Boissinot V, Hacquard-Bouder C, Comet D, et al. Prevalence and factors associated with uveitis in spondylarthritis patients in France: results from an observational survey. *Arthritis Care Res*. juin 2012;64(6):919-24.
230. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Bonfiglioli R, Bértolo MB, Samara AM. Characterization and outcome of uveitis in 350 patients with spondyloarthropathies. *Rheumatol Int*. oct 2006;26(12):1143-6.
231. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol*. juill 1997;36(7):766-71.
232. Maini R, O'Sullivan J, Reddy A, Watson S, Edelsten C. The risk of complications of uveitis in a district hospital cohort. *Br J Ophthalmol*. avr 2004;88(4):512-7.
233. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. juill 2001;80(4):263-70.

234. Arepalli S, Rosenbaum JT. The use of biologics for uveitis associated with spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(4):349-54.
235. A L, C M. Outcomes of HLA-B27-positive and HLA-B27-negative acute anterior uveitis [Internet]. Vol. 120, *American journal of ophthalmology*. *Am J Ophthalmol*; 1995 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7661207/>
236. (PDF) Impact of systemic treatments on the course of HLA-B27-associated uveitis: A retrospective study of 101 patients [Internet]. ResearchGate. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/340320496\\_Impact\\_of\\_systemic\\_treatments\\_on\\_the\\_course\\_of\\_HLA-B27-associated\\_uveitis\\_A\\_retrospective\\_study\\_of\\_101\\_patients](https://www.researchgate.net/publication/340320496_Impact_of_systemic_treatments_on_the_course_of_HLA-B27-associated_uveitis_A_retrospective_study_of_101_patients)
237. Am B, Hw de V, J de B, A R. Human leukocyte antigen-B27-associated uveitis: long-term follow-up and gender differences [Internet]. Vol. 145, *American journal of ophthalmology*. *Am J Ophthalmol*; 2008 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18282492/>

# Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية :

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرقي جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
  - < وألا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي اجتماعي.
  - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - < وألا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرقي.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 262

سنة: 2020

# التهاب القرزية الحاد المرافق لالتهاب الفقرات المفصلي أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف:

**السيدة ياسمين بنسعود**

المزودة في 08 مارس 1995 بالقنيطرة

طبيبة داخلية بالمركز الإستشفائي ابن سينا بالرباط

**لنيل شهادة**

**دكتور في الطب**

الكلمات الأساسية : التهاب الفقرات المفصلي - التهاب القرزية الامامي - علاج

أعضاء لجنة التحكيم :

رئيس

السيد عبد الله أمزوزي

أستاذ في طب العيون

مشرف

السيد لحسن إشملا

أستاذ في أمراض الروماتيزم

عضو

السيدة حنان ركاين

أستاذة في الفيزيولوجيا

عضو

السيدة لطيفة طاهري

أستاذة في أمراض الروماتيزم