

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE
L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Immunologie Appliquée

**Thème : Traitements Par Immunothérapie De La
Spondylarthrite Ankylosante**

Présenté par :

-Mlle AOUABDI RANDA

- Mme BENARBIA ZAHRA

-Mlle AISSAOUI RAYANE

Devant le jury composé de :

Président (e) : Dr. DRIF F.

M.C.A.

Université de Guelma

Examineur (e) : Dr. BOUSENANE H.

M.C.B.

Université de Guelma

Encadreur (e) : Dr. BOUKEMARA H.

M.C.B.

Université de Guelma

Juin 2022

Remerciements

En premier lieu, je remercie ALLAH pour tout.

A nos rapporteurs et membres du jury, pour avoir accepté de juger notre travail de thèse.

Nos remerciements s'adressent également à **M^{me} DRIF F**, pour l'honneur qu'il nous fait d'avoir bien voulu présider notre jury.

Malgré ses charges académiques et professionnelles.

Nos remerciements **M^{me} BOUSSENANE H**, pour l'immense privilège qu'elle nous fait en voulant bien examiner ce travail malgré ces nombreuses préoccupations.

Nous voudrions tout d'abord adresser toute notre gratitude à la directrice de ce mémoire, **M^{me} BOUKEMARA H**, d'avoir accepté d'encadrer notre recherche pour son patience, son disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter nos réflexions et de nos avoir guidée la conduite de ce travail.

Nos remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui auront contribué de loin à l'élaboration de cette formidable année universitaire.

Dédicace

Je dédie ce travail:

Je dédie ce modeste travail à la mémoire de mon père qui
je pense serais très fière de moi

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a
jamais dit non-àmes exigences et qui n'a épargné aucun
effort pour me rendre heureuse: mon adorable mère

“Najia”

A mes frères **“khalde”**, **“Nour islame”** et mes soeurs et
leurs enfants **“Hanan”**, **“Samia”** pour l'amour qu'elles
mes réservent je leurs souhaite une vie pleine du Bonheur
et de succès.

A mon cher mari, pour la patience et le soutien dont il a
fait prevue pendant toute la durée de ce travail et à qui je
voudrais exprimes mes affections et mes
gratitudes **“Hamza”**

A mon fis « **OUAISS** »

A Tous ceux qui, ont contribué de près ou de loin à la
réalisation de ce modeste travail.

Dédicace

Je dédie ce travail:

A ma mère, Braika, qui ne lire pas ces mots, merci, ma grand dame, mon arrivée ici n'est qu'avec la grâce de **Dieu** et vos prières pour moi, que Dieu vous accorde ses vastes jardins.

A celui qui m'a ouvert la voie vers cet endroit, **mon chère père, Ammar**, que Dieu te protège comme Une couronne sur ma tête .

A mes chère frères et leurs enfants, que Dieu te protège pour moi.

A mes aims, merci d'être dans ma vie.

A la personne qui m'a donné des doses de confiance et d'encouragement pour atteindre mes objectifs, que Dieu te préserve, mon compagnon pour mon chemin, merci **Antar**.

Dédicace

Je dédie ce travail:

J'offre mes remerciements a:

Ma mère : **Nafissa**

Mon père : **abd assalam**

A mes Frère: **Mohamed Tahar, Amir, Imed**

A mon fiancé : **Mohamed**

A mes partenaires : **randa, Zahra**

A tous mes **professeurs** et **maîtres** avec mes respects.

Rayene

Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1
Chapitre 01: LA MALADIE	
1. Définition	2
2. Epidémiologie	2
2.1. Age	3
2.2. Sexe ratio	3
2.3. Prévalence	3
3. Etiologie	6
3.1. Les facteurs génétiques	6
3.1.1. HLA-B27	6
3.1.1.1. Structure	6
3.1.1.2. Pénétrance faible HLA-B27	8
3.1.1.3. Polymorphismes	9
3.1.1.4. Rôle de HLA-B27	10
3.1.1.4.1. Mécanismes dépendant de l'antigène	10
3.1.1.4.1.1. Peptide arthritogène	10
3.1.1.4.1.2. Mimétismes moléculaire	11
3.1.1.4.2. Mécanismes indépendant de l'antigène	12
3.1.1.4.3. Rôle de la β 2-microglobuline	12
3.1.1.5. L'apport des modèles animaux	13
3.1.2. Autres facteurs génétiques	15
3.1.2.1. Le récepteur de L'interleukine 23	15
3.1.2.2. Gène ARTS 1	16
3.1.2.3. Le Cluster de L'interleukine 1	16
3.1.2.4. Le gène MEFV	17
3.2. Les facteurs environnementaux	17
3.2.1. Infections	18
3.2.2. Microbiote	19
3.2.3. Le tabagisme	20
3.2.4. Vitamine D	20
4. Physiopathologie	20
4.1 . L'inflammation	20
4.2. Inflammation et Erosion Osseuse	23
4.3. Synthèse osseuse excessive	25
5. Les manifestations cliniques	26
5.1. Les manifestations rhumatismales	26
5.1.1. Les atteintes axiales ou syndrome pelvirachidien	26
5.1.2. Les atteintes périphériques	27
5.2. Les manifestations extra-articulaires	28
5.2.1. Les atteintes génitales	28
5.2.2. Les atteintes oculaires	29
5.2.3. Les atteintes cutanées	29
5.2.4. Cardiaque	30
5.2.5. Les atteintes pulmonaires	30

5.2.6. L'atteinte rénale	31
5.2.7. Manifestations digestives	31
5.2.8. Le retentissement osseux	32
5.2.9. L'atteinte neurologique et musculaire	33
5.2.9.1. Les manifestations neurologiques centrales	33
6. Diagnostic	33
6.1. Critères de diagnostic	33
6.2. L'imagerie	37
6.2.1. La radiographie standard	37
6.2.2. Tomodensitométrie	38
6.2.3. La scintigraphie osseuse	38
6.2.4. Échographie des antrèses	38
6.2.5. Imagerie par résonance magnétique	38
6.3. Critères biologiques	39
6.3.1. Les critères biologiques de diagnostic	39
6.4. Les critères d'activité	40

CHAPITRE 02: LES TRAITEMENTS

1. Les traitements non-pharmacologiques	41
1.1. Rééducation	41
1.2. Chirurgie	44
2. Les médicaments utilisés en première intention	44
3. Les médicaments utilisés en seconde intention	46
3.1. Les traitements de fond conventionnels: Les DMARD	46
3.1.1. Sulfasalazine (SSZ)/SALAZOPYRINE®	47
3.1.2. Le méthotrexate	48
3.1.3. Sels d'or/ALLOCHRYSSINE®	48
3.1.4. Léflunomide/ARAVA®	48
3.1.5. Azathioprine/IMUREL®	48
3.1.6. Palmidronate/ARELIA®	48
3.2. Traitement par L'immunothérapie	48
3.2.1 Le TNF α	49
3.2.2 Les anti-TNF α disponibles	51
3.2.3 Place des anti-TNF α dans le traitement de la SA	51
3.2.4. Indication des anti-TNF α chez une personne atteinte de SA	53
3.2.4.1. Diagnostic de SA	54
3.2.4.2. Activité de la maladie	54
3.2.4.3. Traitements antérieurs de la SA	55
3.2.4.4. Absence de contre-indication à l'utilisation des anti-TNF α	55
3.2.5. Les contre-indications	57
3.2.6. Initiation du traitement anti-TNF α	59
3.2.7. Adaptation thérapeutique	63
3.2.7.1. Adaptation en cas de non réponse	64
3.2.7.2. Adaptation en cas d'intolérance	64
3.2.7.3. Adaptation en cas de rémission	64
3.2.8. Anticorps monoclonaux	66
3.2.8.1. Influximab	66
3.2.8.1.1. Effets indésirables	67
3.2.8.1.2. Précaution d'emploi	68
3.2.8.2. Adalimumab	69

3.2.8.2.1. Les effets indésirables	70
3.2.8.2.2. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses	71
3.2.8.3. Récepteurs solubles: Etanercept: Enbrel®	71
3.2.8.3.1. effets indésirables	72
3.2.8.3.2. Précaution d'emploi et interactions médicamenteuses	73
3.2.9. Le nouvel anti-TNF α	73
3.2.9.1. Certolizumab pegol – CIMZIA ®	73
3.2.9.1.1. Présentation	73
3.2.9.1.2. Mécanisme d'action	73
3.2.9.2. Golimumab (SIMPONI®)	75
3.3. Les autres biotherapies	76
3.3.1. Les anti-IL-1	76
3.3.1.1. Mécanisme d'action	76
3.4. Les biothérapies utilisées dans l'axe IL-23/IL-17	78
Conclusion	79
Références Bibliographiques	
Résumé	
Abstract	
ملخص	

Liste des abréviations

ASAS: Assesment of SpondyloArthritis International Society

ASAS 20, 40, 70: Critères de réponse thérapeutique mis en place par le groupe ASAS

A. A: Acides amines

Ac: Anticorps

Anti TNF α : Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha

ADN: Acide Désoxyribonucléique

ACM: Anticorps Monoclonaux

ARN: Acide ribonucléique

AINS: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ARNm: Acide Ribonucléique messenger

ARTS1: Aminopeptidase Regulator of TNFR1 Shedding

β 2m: Beta 2 microglobuline

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

BCG: Vaccin Contre la Tuberculose

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CyS: Cystéine

CPA: Cellule Présentatrices d'Antigène

CRP: Protèine C Réactive

CDC: Centre for Disease Control and prevention

DAMPs: Damage Associated Molecular Patterns

DKK: Dikkopl related protein

DMARD: Disease Modifying Antirheumatic Drugs

DHR: Dihydrofolate Reductase

ERAP1: Endoplasmique Reticulum Associated Amino-Peptidase 1

EBV: Epstein-Barr Virus

ESSG: European Spondylarthropathy Study Group

EULAR: European League Against Rheumatism

EVA: Echelle Visuelle Analogique

FMF: Fièvre Méditerranéenne Familiale

Glu: Glutamine

HAS: Haute Autorité de Santé

HLA: Human leukocyte antigene-B27

HLA-B27: Human Leukocyte Antigene-B27

His: Histidine

IL1, IL4, IL6, IL8, IL10, IL12, IL17, IL21, IL23: Interleukine 1, 4, 6, 8, 10, 12, 17, 21, 23

IL-1R1, IL-1R2: Récepteurs de type 2 de l'Interleukine 1, 2

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

IgA: Immunoglobuline A

LMP2: Peptide Latent Membrane Protein 2

LTh0, LTh1, LTh17: Lymphocyte T Helper 0, 1, 17

LTCD4+: Lymphocytes T CD4+

LPS: Lipopolysaccharides

MICI: Maladies Inflammatoire Chroniques de l'Intestin

MMP: Matrixmétalloprotéines

MTX: Méthotrexate

MEFV: Méditerranéen Fever

NFKB: Nuclear Factor-Kapa P

NO: Oxide Nitrique

PR: Polyarthrite Rhumatoïde

PLC: Peptide Loading Complex

PGR: Provenant du Récepteur du Glucagon

PGE: Prostaglandine

PGE2: Prostaglandine E2

PAMPs: Pathogen Associated Molecular Patterns

PNN: Polynucléaires Neutrophiles

RIC: Rhumatismes Inflammatoires Chroniques

RANK, RANKL: Receptor Activator of NFkB/ligand

RCH: Rectocolite Hémorragique

RI: Rhumatisme Inflammatoire

SA: Spondylarthrite Ankylosante

SPA: Spondylorthropathie

SPAr: SPA du rat

SSZ: Sulfasalazine

TCR: Récepteur de Lymphocytes T

Tyr: Tyrosine

Thr: Thréonine

TNF α : Tumor Necrosis Factor Alpha

TLR4: Toll-like Receptor 4

TGF-B: Transforming Growth Factor B

URP: Unfolded Protein Response

VIDR1: Récepteur de type 1 du peptide Intestinale Vaso-Actife

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VS: Vitesse de Sédimentation

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Figure 1	Gradient décroissant Nord/Sud de la prévalence de la SA et de la fréquence HLA-B27	4
Figure 2	Structure tridimensionnelle de la molécule HLA-B27	7
Figure 3	Présentation d'un peptide antigénique de 9 acides aminés par la molécule HLAB27 au récepteur des lymphocytes T (TCR)	8
Figure 4	Hypothèses des processus inflammatoire au niveau de l'enthèse	22
Figure 5	Différenciation des lymphocytes Th0 en Th17	23
Figure 6	Schéma récapitulatif du rôle joué par l'IL-17	24
Figure 7	Schéma de l'atteinte d'une articulation sacro-iliaque, Rachidienne et du costosternum	27
Figure 8	Schéma d'une articulation normale et arthritique	28
Figure 9	Exemples d'exercices à réaliser à domicile pour un patient atteint de SA	43
Figure 10	Recommandations d'utilisation des anti-TNF α	56
Figure 11	Structure moléculaire des différents anti-TNF α	66
Figure 12	Mécanisme d'action d' infliximab	67
Figure 13	Mécanisme d'action l'adalimumab	70
Figure 14	Mécanisme d'action d'etanercept	73
Figure 15	Mécanisme d'action du certolizumab pegol	75
Figure 16	Modulation de l'action de l'IL-1	78

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau 1	Critères de classification des SPA d'Amor et ceux d'ESSG	35
Tableau 2	Critères de New York modifiés de SA	37
Tableau 3	Traitement pharmacologique de la SA	45
Tableau 4	Recommandations d'utilisation des anti-TNF α	57
Tableau 5	Recommandations d'utilisation des anti-TNF α	62
Tableau 6	Recommandations d'utilisation des anti-TNF α	63
Tableau 7	Recommandations d'utilisation des anti-TNF α	65



INTRODUCTION

Introduction

La Spondylarthrite ankylosante (SA) est le chef de file d'un groupe de rhumatismes inflammatoires communément appelés spondylarthropathies (SPA) incluant les arthrites réactionnelles, l'arthrite psoriasique, les spondylarthrites indifférenciées, les rhumatismes associés aux entéropathies (Rectocolite hémorragique RCH, maladie de Crohn...), ainsi que certaines spondylarthrites juvéniles (**Benyettor *et al.*, 2021 ; Skorzewski, 2010**).

Ces pathologies sont caractérisées par des manifestations cliniques et radiologiques communes telles que des lombalgies inflammatoires, une atteinte des enthèses et des articulations périphériques, ainsi que des manifestations extra-articulaires touchant la peau, le cœur, les yeux et les poumons. Elles présentent également le même terrain génétique prédisposant, dominé par l'antigène HLA-B27 (Human Leukocyte Antigen B27) (**Fadoua, 2019**).

Étymologiquement, spondylarthrite ankylosante signifie « inflammation d'une ou plusieurs articulations (-arthrite) vertébrales (spondyl-) diminuant la capacité de mouvement d'une articulation mobile à l'état non pathologique (ankylosante) (**Solène, 2013**).

Cette pathologie est en effet une maladie rhumatismale inflammatoire chronique, évoluant par poussées, qui touche principalement les articulations sacro-iliaques et le squelette axial mais qui peut aussi atteindre les articulations périphériques et les enthèses. Au cours de l'évolution de la maladie, des dommages structuraux et fonctionnels peuvent survenir, telle que la rigidification de la colonne, avec pour conséquence une altération de la qualité de vie (**Cyril, 2021**).

La SA touche le sujet jeune et prédomine chez le sexe masculin. A ce jour, ses origines sont encore méconnues mais il semblerait que la coexistence de facteurs génétiques et environnementaux soit nécessaire à son apparition (**Dahmani *et al.*, 2018**).

La première partie de ce mémoire portera sur la maladie et ses atteintes. On expliquera ce qu'est cette maladie. La deuxième partie détaillera les traitements, aussi bien médicamenteux que chirurgicaux.



Chapitre 01
Spondylarthrite
Ankylosante

1. Définition de la maladie

La spondylarthrite ankylosante (SA) est une maladie qui fait partie de la famille des rhumatismes inflammatoires chroniques que l'on appelle également rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC), elle appartient également à la classification des spondylarthrites (anciennement appelée Spondylarthropathie) dont elle représente la forme la plus fréquente. Les spondylarthrites (SPA) regroupent un certain nombre des maladies qui ont des points communs tels que des douleurs inflammatoires articulaires situées au niveau du rachis, sacro-iliaque, axial et au niveau des antheses. Les antheses sont des zones; insertion dans; os par des ligaments, des tendons, des capsules ainsi que des fascias (**Braun et Sieper, 2007**).

La SA peut comporter des manifestations extra-articulaires comme l'uvéite, l'insuffisance aortique, l'atteinte intestinale et diverses autres atteintes systémiques dont la fréquence et la sévérité sont très variable (**El maghraoui et al., 2011**).

Elles peuvent être accompagnées de manifestations autres qu'articulaires. Depuis la dernière décennie, la SA peut être également classée comme maladie auto-inflammatoire polygénique, c'est-à-dire qu'une anomalie de l'immunité innée pourrait intervenir (en plus de l'immunité adaptative) dans le déclenchement/entretien de la pathologie, contrairement aux maladies auto-immunes, la maladie auto-inflammatoire ne présente pas toujours de modification de données biologiques comme les anticorps (facteur rhumatoïde dans le lupus érythémateux disséminé par exemple (**Vanaki et al., 2018**)).

La SA n'est pas une maladie mortelle. Le plus souvent l'espérance de vie d'un patient souffrant de SA est identique à celle de la population générale. Le diagnostic de ces atteintes peut être difficile, et nécessiter le changement du traitement initial déjà entrepris. Les anti-TNF α ont amplement amélioré la prise en charge de certaines de ces manifestations mais avec des effets variables selon les produits (**Taurog et al., 2016**).

2. Epidémiologie

Les RIC constitueraient le premier motif de recours aux soins dans plusieurs pays. Près de 150 pathologies seraient concernées dont la polyarthrite rhumatoïde (PR), la SA et le syndrome de Gougerot-Sjögren, ces maladies toucheraient plus d'une personne sur 2000 (**Braun, 2007**), la SA occupe par sa fréquence le deuxième rang des RIC après la PR. C'est le chef de file d'un ensemble de maladies qui partagent un terrain génétique commun appelées : les SPA. Ce lien génétique entre ces pathologies est attesté par l'existence de cas de SPA familiaux et par la forte association avec

l'antigène leucocytaire humain-B27 (Human Leucocyte Antigen-B27 ou HLA-B27) (Slobodin *et al.*, 2012).

2.1. Age

Cette pathologie semble affecter de façon préférentielle le jeune adulte. L'âge moyen de survenue de la maladie est de 26 ans, les premiers symptômes apparaissent dans 80 % des cas avant l'âge de 30 ans, contre seulement 5 % des cas après 45 ans (Calin *et al.*, 1988 ; Braun et Sieper, 2007 ; Pertuiset, 2008). La SpA peut débuter aussi dans l'enfance, les formes à début juvénile sont plus fréquentes dans certaines régions : 10 à 15% débute avant l'âge de 15 ans en Europe, ce pourcentage est de 30% dans les pays du Maghreb (Saraux, 2007).

2.2. Sexe ratio

Il est classiquement admis qu'il existe une prédominance masculine de la SA, les hommes seraient plus touchés que les femmes avec un ratio homme/femme de 4/1 (Wendling, 1998), cependant, il est néanmoins intéressant de noter que ce déséquilibre de sexe ratio a tendance à disparaître dans les études les plus récentes, cette évolution suggère que les femmes atteintes de la SA ont eu tendance à être sous-diagnostiquées par le passé. Cette hypothèse est étayée par les données d'une étude allemande portant sur plus de 1300 patients où le pourcentage de femmes parmi les malades est passé de 10% en 1960 à 46% en 1990 (Feldtkeller *et al.*, 2000).

Ce sous-diagnostic pourrait s'expliquer par des différences de symptomatologie en fonction du sexe, avec notamment une plus grande sévérité radiologique (et donc un diagnostic plus aisé) chez les hommes (Lee *et al.*, 2007).

En revanche, une autre étude a montré que la fréquence de l'atteinte chez les femmes (0,29 %) est presque égale à celle des hommes (0,31 %) et les formes féminines sont peu différentes des formes masculines (Saraux *et al.*, 2003).

2.3. Prevalence

Diverses études ont permis d'étudier l'épidémiologie de la SPA dans le monde. Contrairement à l'incidence, la prévalence permet d'étudier le nombre de personnes atteintes d'une pathologie dans une population à un instant donné. Lorsque l'on souhaite comparer la prévalence de la SA entre différentes populations, trois facteurs doivent être pris en compte : le choix d'un échantillon représentatif de la population (dont le nombre de patients), les paramètres de sélection (différents sites de recrutement, l'ensemble de la population), et la prévalence de la SA par rapport à la prévalence de la SA. Corrélation directe entre la prévalence des antigènes HLA-B27 (Sieper *et al.*, 2006 ; Braun et Sieper, 2007).

De nombreuses études ont tenté d'estimer la prévalence de la SA. Les changements observés dépendaient de la population étudiée et, en général, il y avait un gradient nord-sud décroissant. Ces différences peuvent s'expliquer par la distribution géographique de l'allèle HLA-B27, qui est un facteur majeur de susceptibilité à la maladie (**Khan, 1995**).

La prévalence la plus élevée de HLA-B27 et de SA se trouve dans les régions subarctiques d'Eurasie et d'Amérique du Nord. Alors que l'Amérique du Sud, l'Australie et l'Afrique ont peu de SA (**Sieper et al., 2006**) (**Figure 1**).

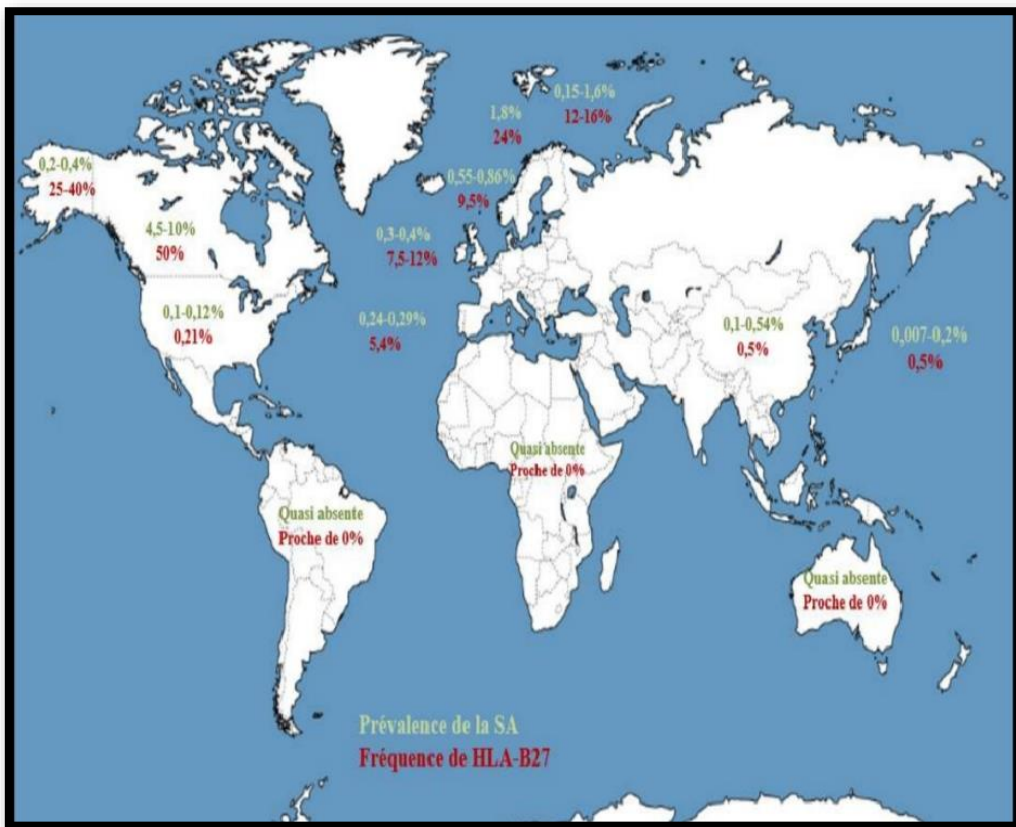


Figure 1: Gradient décroissant Nord/Sud de la prévalence de la SA et de la fréquence du HLA-B 27 (**Sieper et al., 2006; Pertuiset, 2008; Zochling et al., 2010**).

Plusieurs études épidémiologiques ont été menées sur différentes populations en Europe continentale. La prévalence la plus élevée de SA se trouve dans la population caucasienne de la partie nord du continent africain, allant de 0, 15% à 1, 8%. Des études en Italie, en France et en Allemagne

ont montré des valeurs de fréquence plus faibles (0, 24 %, 0, 3 % et 0, 55 %, respectivement) (**Sieper et al., 2006 ; Van et al., 2012**).

Cette variation de la prévalence de la SA a été observée en raison de l'hétérogénéité de la population étudiée. Les conclusions de la première enquête nationale américaine (National Health and Nutrition Examination Survey ou NHANES I) rapportent une prévalence de 0, 2 à 0, 4 % en Amérique du Nord (**Reveille et al., 2011**).

Cependant, un rapport clinique a noté une prévalence élevée de la SA chez les Noires Américains (4, 5%) (**Jeandel et Roux, 2002**). Cette enquête était obligée à se confronter à l'hétérogénéité ethnique de cette population (les amérindiens, les apaches/navajo...), la prévalence de la SA en Chine (pays le plus peuplé au monde) a été estimée à 0, 54%, identique à celle retrouvée chez les caucasiens (**Liao et al., 2009**).

Des prévalences beaucoup plus faibles ont été constatées au Japon, au Vietnam et en Iran avec 0,007%, 0,28% et 0,23%, respectivement (**Hukuda et al., 2001 ; Minh et al., 2003 ; Davatchi et al., 2008**).

Cependant, les études réalisées dans les pays Eurasiatiques montrent des valeurs de 2, 5% en Russie (**Alexeeva et al., 1994**) et 1, 05% en Turquie (**Onen et al., 2008**).

Les SPA sont rares en Afrique, particulièrement en Afrique sub-saharienne où la prévalence de HLA-B27 est très faible voire nulle, toutefois, en raison du brassage ethnique, la maladie existe et sa prévalence peut varier d'un pays à l'autre, en effet, la prévalence de la SA est de 0% au Nigéria et au Zimbabwe et de 0,15% en Afrique du Sud. La rareté de la pathologie s'explique aussi par d'éventuelles variations de susceptibilité à la SA, le sous-type HLA-B27*03 est majoritaire dans la population noire et il est moins associé à la pathogénie de la maladie (**Bourriaud, 2014**).

Il n'y a pas de données épidémiologiques valables sur la prévalence de la SA dans les pays d'Afrique du Nord, mais la fréquence de l'allèle HLA-B27 est significativement plus élevée dans les pays du Maghreb, contrairement à ce qui est observé dans les pays d'Afrique noire. Au Maroc et en Tunisie, respectivement 59 % et 62 % des patients atteints de SA étaient HLA-B27 positifs (+) (**Atouf et al., 2012; Hamdi et al., 2012**).

Des résultats similaires ont été trouvés en Algérie, avec une fréquence de 63 % dans la région centrale et de 52 % dans la région occidentale (**Amroun et al., 2005 ; Dahmani et al., 2018**).

3. Etiologie

La cause de la SA reste inconnue mais certains facteurs favorisants sont connus et peuvent être classés en deux rubriques : facteurs génétiques et facteurs d'environnement. Ils coexistent fréquemment et l'association des deux paraît nécessaire au développement de la maladie (**Frédérique, 2012**).

3.1. Les facteurs génétiques

La SA est une maladie polygénique (**Bossard, 2013**), impliquant l'intervention de plusieurs gènes altérés ou mutés, ceci est démontré par l'évaluation de l'agrégation familiale (fréquence d'atteinte parmi les membres d'une famille) de la pathologie, observée pour la première fois en 1918, deux études se sont intéressées à l'évaluation du taux de concordance chez les jumeaux monozygotes (vrais jumeaux issus de la division d'un œuf fécondé unique) et dizygotes (faux jumeaux issus de deux œufs fécondés différents) atteints de la pathologie, de façon schématique, les jumeaux monozygotes et dizygotes partagent le même environnement, la différence réside dans le pourcentage de patrimoine génétique partagé, les jumeaux monozygotes ont le même génotype, alors que les jumeaux dizygotes n'ont en commun que la moitié de leurs gènes, le but de ces études a été de prouver le caractère génétique de la pathologie, le taux de concordance pour les jumeaux monozygotes varie ainsi entre 50 et 75% alors qu'il n'est que de 12,5 à 27 % pour les jumeaux dizygotes, le taux de transmission de la pathologie au sein d'une famille a été estimé à environ 7-8% chez les parents au premier degré (père et mère), mais tombe à 1 % pour les apparentés au second degré (grands-parents, frères et sœurs), une grande partie de la prédisposition génétique reste à démontrer, néanmoins, certains gènes impliqués ont été isolés (**Clémentine, 2014 ; Moalic, 2010**).

3.1.1. HLA-B27

3.1.1.1. Structure

HLA-B27 une spécificité allélique déterminée en routine par des techniques sérologiques, fait partie des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ou région HLA (Human Leucocyte Antigène), cette région, portée en 6p, code pour des molécules intervenant dans la régulation de la réponse immunitaire (**Toussirot et Dwending, 2006**).

L'HLA-B27, comme toutes les molécules HLA de classe I, est distribuée sur l'ensemble des cellules nucléées et sur les plaquettes (**Moalic, 2010**).

Elle est organisée en hétérodimère et est ainsi composée d'une chaîne lourde α à trois domaines α_1 , α_2 et α_3 , à l'origine du polymorphisme allélique, associée par liaison covalente à une chaîne légère non polymorphe ou β_2 microglobuline (β_2m) (Frédérique, 2012) (figure 2 et 3).

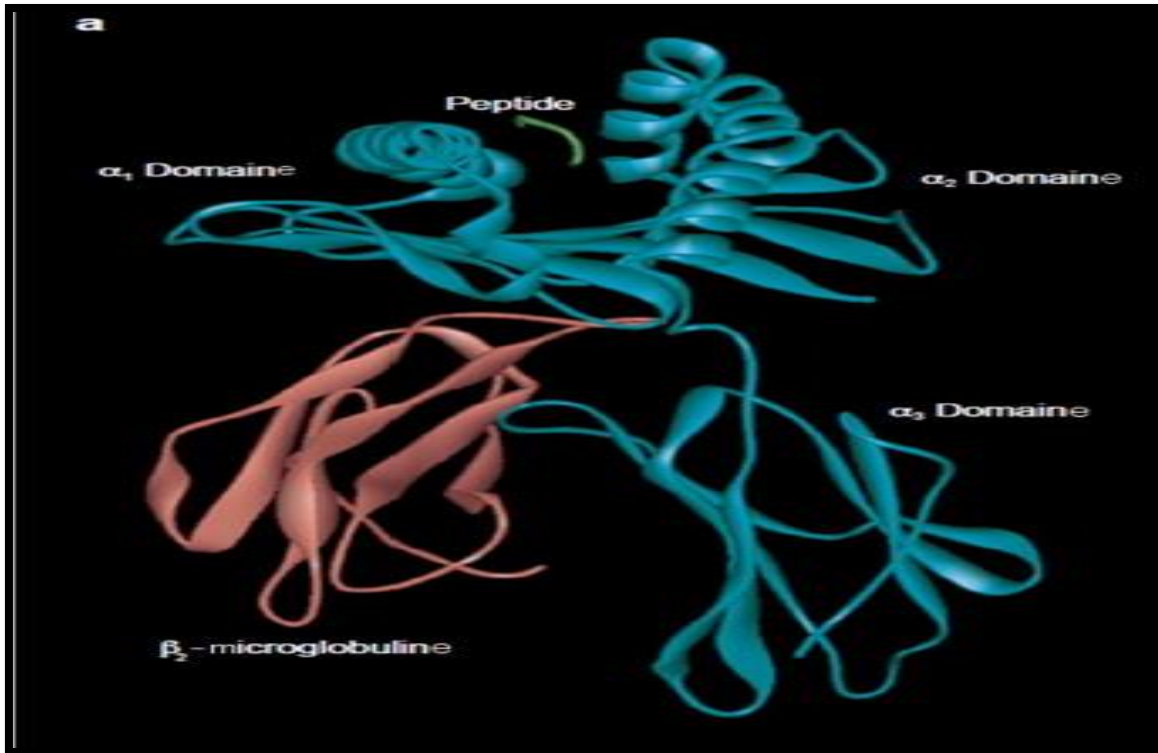


Figure 2: Structure tridimensionnelle de la molécule HLA-B27. Organisation en hétérodimère avec une chaîne lourde à trois domaines α_1 , α_2 et α_3 et une chaîne légère β_2m . Les domaines α_1 et α_2 constituent un sillon dont le fond est tapissé de feuillettes β antiparallèles, tandis que les parois sont formées d'hélices α , nb Ce sillon comporte également six poches latérales nommées par les lettres A à F, dont le rôle est de permettre l'insertion, grâce à des acides aminés qui constituent des résidus d'ancrage spécifiques d'un peptide antigénique d'origine endogène et composé généralement de neuf acides aminés, puis de le présenter aux lymphocytes T CD8+ (LT CD8+) avec une grande efficacité et permettre ainsi une meilleure lutte contre les infections (Richard, 2010).

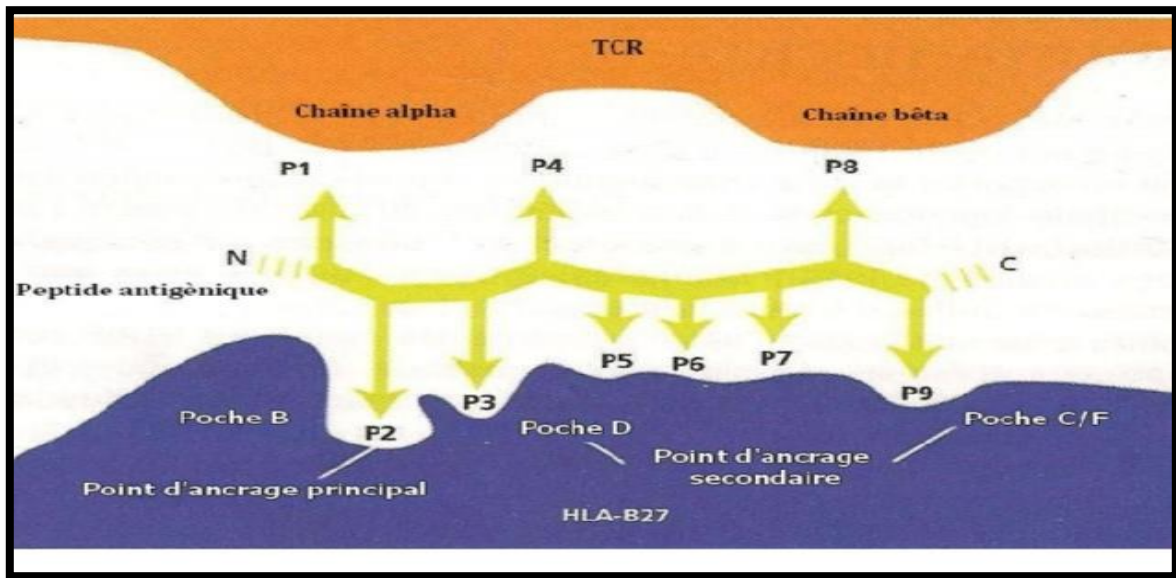


Figure 3: Présentation d'un peptide antigénique de 9 acides aminés par la molécule HLAB27 au récepteur des lymphocytes T (TCR). Les résidus P2, P3 et P9 sont les points d'ancrage du peptide, respectivement au niveau des poches B, D et C/F du sillon formé par les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ de la molécule HLA-B27 (Breban, 2004).

3.1.1.2. Pénétrance faible HLA-B27

L'association entre HLA-B27 et SA a d'abord été rapportée par Schlosstein en 1973, puis rapportée par Brewerton et progressivement confirmée par de nombreuses études familiales Pratique jusqu'à présent (bensaoud, 2020), grâce au modèle animal transgénique de HLA-b27 (Corinne, 2012).

La fréquence de cet allèle est de 90 % chez les patients atteints de SA alors qu'elle est inférieure à 10% dans la population caucasienne (Toussirot et Wendling, 2005), la distribution de cet allèle varie toutefois beaucoup d'une population à l'autre, la prévalence de HLA-B27 est plus élevée dans les populations nordiques, comme en Norvège ou au Canada, alors qu'elle est plus faible dans les pays d'Afrique ou en Australie, selon la zone géographique, les taux de prévalence et d'incidence de la SpA varient d'une façon parallèle à la prévalence du HLA-B27, l'allèle HLA-B27 rend compte de la plus forte composante génétique de la SA et est un dénominateur génétique commun avec toutes les autres formes de SpA. La prévalence de HLA-B27 varie suivant le sous type : dans la SA, environ 90% des patients sont porteurs de ce facteur alors que dans l'Aré, le pourcentage varie entre 70 et 76% ; dans les RhPso, ce facteur génétique est présent chez 40 à 70% des patients ; enfin dans les SpA associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), il n'est présent que chez 40 à 60% des patients (Robinson et Brown, 2014).

La recherche de l'allèle HLA-B27, qui fait partie des critères de classification de l'Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) constitue un test diagnostique de routine lors d'une suspicion de SpA, bien que 90 % des patients atteints de SA soient porteurs du HLA-B27, ce facteur génétique ne contribue qu'à hauteur de 20% à 50% de l'héritabilité génétique totale de la SA, ainsi, on note que 10 % à 25% des patients atteints de SpA ne possèdent pas l'allèle HLA-B27, d'autre part, seule une minorité de porteurs du HLA-B27, de l'ordre de 5%, développent une SpA : la présence de l'allèle HLA-B27 n'implique donc pas forcément la survenue de la maladie, ces données indiquent que d'autres facteurs génétiques et environnementaux doivent être responsables de la pathologie (**Bowness, 2015**).

3.1.1.3. Polymorphismes

Une des principales caractéristiques du système HLA est son extraordinaire polymorphisme, qui se traduit par un nombre important d'allèles pour chaque locus, il existe actuellement un nombre important d'allèles HLA-B27 (**Marsh et al., 2004**).

Tous ces allèles dérivent d'un allèle ancestral commun qui est également le plus fréquent HLA-B2705, Les sous-types diffèrent par substitution d'un ou de plusieurs acides aminés (AA), notamment dans les domaines alpha 1 et alpha 2 de la molécule, qui constituent la niche de fixation des peptides antigéniques (**Réveille, 2006**).

Toutes les molécules de la famille HLA-B27 lient un ensemble de peptides similaires par l'intermédiaire de poches désignées par les lettres A à F et tous les variants HLA-B27 ont la même poche B. Les acides aminés de la poche B qui ont des interactions avec le peptide présenté sont Histidine (His) 9, Thréonine (Thr) 24, Glutamine (Glu) 45, Cystéine (Cys) 67 et Tyrosine (Tyr) 99 (**Toussirot et wendling, 2006**).

La relation allèle HLA-B27 et SA n'a été étudiée que pour les allèles les plus anciens, soit HLA-B2701 à HLA-B2712. Pour tous ces variants, seuls les sous-types HLA-B2706 (populati d'Asie du Sud Est) (**lópez et al., 1995**) et HLA-B2709 (population sarde) (**Casino et al., 2007**) ne semblent pas associés à la SA, ces deux variantes HLA-B2706 et HLA-B2709 codent pour des protéines dont les modifications des acides aminés en position 114 et 116 de la poche F de présentation peptidique semblent être cruciales, le résidu 116 prend en charge la partie C-terminale des peptides qui s'y lient, il existe donc des modifications structurales de la poche F pour entre les molécules HLA-B27 associées et non associées à la maladie, et ces différences influencent le répertoire des peptides qui se fixent ou ceux qui interfèrent avec les protéines chaperonnes (**Hildebrand et al., 2002**).

En effet, ceux qui se lient aux molécules HLA-B2706 et B2709 ne comportent pas de Tyr C-terminale retrouvée majoritairement chez les peptides liant les autres molécules HLA-B27 (**Khan et al., 2007**).

En revanche, les allèles de prédisposition à la maladie HLA-B27 codent pour des protéines présentant des caractéristiques communes, qui sont absentes des protéines codées par les allèles considérés comme non prédisposant, en effet, deux positions de la molécule HLA-B27 sont conservées sur les protéines codées par les allèles de prédisposition. La combinaison d'un acide Glu en position 45 et d'une Cys en position 67 dans la poche de présentation peptidique B engendre sans doute une anomalie fonctionnelle de la molécule HLA-B27 pour les allèles de prédisposition, le résidu Glu est à la base de la poche, alors que le résidu Cys est à l'ouverture de la poche (**Reveille et al., 2005**).

3.1.1.4. Rôle de HLA-B27

Les mécanismes moléculaires exacts impliqués dans l'association HLA-B27 et SA restent encore méconnus (**Frédérique, 2012**).

Diverses théories ont été avancées pour expliquer le rôle de HLA-B27 dans la pathogènes de la SA, les principales hypothèses peuvent se distinguer selon deux types de mécanismes: le premier dépend de l'antigène, et le second en est indépendant, une dernière théorie implique le rôle de la chaîne légère $\beta 2m$ (**Chen et al., 2017**).

3.1.1.4.1. Mécanismes dépendant de l'antigène

3.1.1.4.1.1. Peptide arthritogène

L'une des hypothèses principales du rôle du HLA-B27 reposerait sur sa capacité à présenter à la surface cellulaire certains peptides aux cellules du système immunitaire d'une façon pathogène. Ces peptides antigéniques peuvent être spécifiques de l'articulation, ce qui aurait pour conséquence de déclencher une inflammation des articulations, cette hypothèse est appelée « peptide arthritogène » (**Iee et al., 2000**).

De nombreux peptides spécifiquement dérivés de bactéries des genres *Yersinia* et *Chlamydia* ont été identifiées dans articulations chez les patients atteints d'arthrite réactive, d'autres molécules, telles que des protéines cartilagineuses comme le collagène de type II, ont été identifiées comme peptides

antigéniques ayant la capacité de stimuler les lymphocytes T de patients atteints de SA , de manière intéressante, l'étude des différences d'affinité des variants du HLA-B27 pour certains peptides a permis de mettre en évidence un peptide de huit AA issu du récepteur de type 1 du peptide intestinal vaso-actif (noté VIPR1), qui peut être reconnu par HLA-B*2705 (associé) et non par le HLA-B*2709 (non associé) (**Paladini *et al.*, 2008**).

Cette différence peut s'expliquer par des conformations tridimensionnelles distinctes du produit de ces deux allèles, la longueur des peptides antigéniques est essentielle pour leur liaison stable aux molécules du CMH I, l'une des hypothèses suggère que HLA-B27 aurait la capacité de se lier à des peptides aberrants, c'est à dire ayant une longueur supérieure à 10 AA , en effet, des peptides d'une longueur de 33 acides aminés pourraient se lier à HLA-B27 par les lymphocytes T(**Urban *et al.*, 1994**).

Cette dernière hypothèse est d'autant plus séduisante que certains variants ces peptides peuvent être hautement immunogènes et induire une réponse immunitaire excessive du gène(ERAP1) endoplasmic reticulum associated aminopeptidase 1, sont davantage présents chez les patients atteints de SA. Comme décrit précédemment, ERAP1 joue un rôle majeur dans le clivage des peptides aboutissant à une longueur appropriée à leur liaison au CMH I, or, si le chargement peptidique par le PLC (peptide loading complex) est supprimé ou perturbé, le nombre de peptides pouvant se lier au HLA-B27 ou à d'autres molécules du CMH pourrait augmenter, permettant la liaison de peptides de plus faible affinité au CMH, d'autres études soutiennent cette hypothèse en montrant que HLA-B27 est moins dépendant de la tapasine, que d'autres variants du HLA-B, suggérant qu'il pourrait passer outre le PLC pour présenter un peptide à la surface cellulaire, pour finir un certain nombre de données indiquent que le HLA-B27 pourrait présenter des peptides antigéniques de façon aberrante, pouvant stimuler une réaction immunitaire inappropriée, cependant, il n'y a encore aucune preuve concluante que l'un de ces peptides favoriserait le développement de la SA (**Vitulano *et al.*, 2017**).

3.1.1.4.1.2. Mimétisme moléculaire

La seconde hypothèse spécifique d'antigène, dite du mimétisme moléculaire suggère que le HLA-B27 pourrait également présenter des peptides du «soi», qui seraient reconnus comme des antigènes étrangers par les cellules du système immunitaire (**López *et al.*, 1998**).

En effet, il existe des homologies séquentielles entre certains peptides du «soi» et des antigènes bactériens, c'est le cas du peptide VIPR1 précédemment décrit, qui lorsqu'il est présenté par HLA-B27, adopterait une conformation qui comporterait une homologie structurale avec le peptide Latent

Membrane Protein 2 (LMP2), issu du virus Epstein-Barr Virus (EBV). Ainsi, le peptide VIPR1 reconnu normalement comme une protéine du «soi» par les lymphocytes T, déclencherait une réponse immunitaire inappropriée lorsque celui-ci sera présenté par HLA-B27 (**Brooks et al., 1993**).

De même, un autre peptide du soi, provenant du récepteur du glucagon (PGR) possède des homologies avec le peptide LMP2, mais aussi avec l'Assimilatory nitrate reductase catalytic subunit (NASA) de *Klebsiella pneumoniae*, lorsque celui-ci est présenté par HLA-B27. Des auteurs ont observé que ce peptide PGR pouvait se lier au produit des allèles associés à la SpA, tels que HLA-B*2705, HLA-B*2704, et HLA-B*2702, et non pas aux sous-types non associés à la SpA, tels que HLA-B*2706 et HLA-B*2709 (**Rückert et al., 2006**).

3.1.1.4.2. Mécanismes indépendant de l'antigène

Les théories non spécifiques d'antigène font appel aux particularités biochimiques de la molécule HLA-B27 et aux éventuelles conséquences qu'elles peuvent provoquer sur la réponse immunitaire. La molécule HLA-B27 se replie de manière plus lente que les autres dans le réticulum endoplasmique (**Frédérique, 2012**).

Lors de son assemblage avec la chaîne légère de β 2-m et le peptide antigénique, on parle de « misfolding », cette anomalie est dû à la présence d'acides aminés particuliers au niveau de la poche B de fixation du peptide antigénique, notamment la Cys en position 67. Cette dernière serait à l'origine de la formation de ponts disulfures qui engendreraient la création anormale d'homodimères de chaînes lourdes non associés à la β 2m, l'accumulation d'homodimères ou d'HLA-B27 mal repliés dans le réticulum endoplasmique, par défaut des processus de dégradation, provoquerait un stress cellulaire dirigé par des protéines UPR (Unfolded protein response) responsables de l'activation du facteur de transcription NF κ B (Nuclear Factor-Kappa B) et de la réponse inflammatoire par induction de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α (Tumor Necrosis Factor alpha), l'IL-1 (Interleukine 1) et l'IL-6 (Interleukine 6) (**Benhammou et al., 2019**).

3.1.1.4.3. Rôle de la β 2-microglobuline

L'expression à la surface cellulaire d'homodimères d'HLA-B27 indépendamment de la chaîne légère, suppose que la chaîne lourde a la capacité de se dissocier de la β 2m (**Ohashi, 2001**).

Cette dernière molécule peut alors s'accumuler et interagir avec d'autres composants, comme le collagène, pour former des plaques amyloïdes, de nombreuses études démontrent que les dépôts

amyloïdes peuvent rester piégés dans le tissu synovial et favoriser l'inflammation de ce tissu, dans le cas de la SA, cette hypothèse, faisant intervenir le caractère pathogène de dépôts de β_2m , a été suggérée du fait du rôle important de la quantité de β_2m dans l'induction des manifestations chez le rat transgénique HLA-B27/ β_2m , cependant peu d'études suggèrent un rôle avéré de ces dépôts dans le développement des symptômes de la SA (**Fukunishi *et al.*, 2007**).

3.1.1.5. L'apport des modèles animaux

Bien que l'association de la SpA à l'allèle HLA-B27 ait été découverte il y a 40 ans (**Schlosstein *et al.*, 1973**), les mécanismes biologiques sous-jacents demeurent inconnus, afin d'étudier le rôle de B27 dans ces maladies, en 1990, Joël Taurog et Robert Hammer, ont produit des rats transgéniques pour le gène HLA-B*2705 et celui de la β_2m , plusieurs lignées de rats transgéniques HLA-B27 ont ainsi été générées par micro-injection d'ADN génomique humain dans des œufs fécondés de rat (**Hammer, 1990**).

▪ La spondylarthrite du rat

Les premiers signes cliniques observés chez les rats malades sont très souvent liés à une inflammation gastro-intestinale sévère, se manifestant sous forme de diarrhée, cette atteinte chronique s'aggrave au cours du temps et peut devenir hémorragique, les études histologiques ont montré une prédominance des lésions au niveau du côlon et du caecum, elles se caractérisent par une infiltration de la lamina propria par des cellules inflammatoires (lymphocytes, macrophages, neutrophiles), une hyperplasie des cellules épithéliales et des abcès cryptiques (**Hammer, 1990**).

Chez l'homme, ces atteintes intestinales surviennent moins fréquemment, chez 5 à 10% des patients atteints de SpA, et sont classées en « maladie de Crohn » ou en « rectocolite hémorragique » (**Mielants *et al.*, 1985**).

Les rats transgéniques B27 développent également des arthrites périphériques, sous forme de gonflement ou d'érythèmes des pattes arrière, ces atteintes articulaires se manifestent aléatoirement (localisation et durée), peuvent être chroniques ou récidivantes, les articulations des doigts et du carpe, le squelette axial et les enthèses peuvent aussi être touchés, mais moins fréquemment, d'autres manifestations extra-articulaires sont également observées dans ces lignées B27 telles que des lésions de la peau et des ongles, proches histologiquement du psoriasis humain (**Yanagisawa *et al.*, 1995**).

Une inflammation du tractus génital chez le rat mâle, caractérisée par une orchite et responsable de leur stérilité, est souvent constatée, enfin, les rats atteints de SpAr (SPA du rat) peuvent développer, plus rarement, des myocardites et des uvéites, l'ensemble de ces atteintes, articulaires et extra-articulaires, caractéristiques de la SpA humaine, sont également spécifiques chez le rat, de la présence de HLA-B27, ce qui conforte l'unicité la SpA, considérant que toutes ces manifestations cliniques correspondent à différents modes d'expression d'une même maladie déterminée par des facteurs prédominants communs dont fait partie le terrain génétique, ici représenté par le HLA-B27 (**Nahal et al., 2000**).

▪ La spondylarthrite du souris

Un autre modèle animal de la SpA a été établi chez la souris par l'équipe de Khare en 1995, en introduisant un transgène codant HLA-B27 chez des souris déficientes pour la $\beta 2m$ endogène (**Khare et al., 1995**).

Ces souris développent des arthrites des pattes postérieures, ainsi que des atteintes cutanées dans certains cas, il a été observé que l'apparition de ces symptômes étaient sensible à l'environnement, puisque le transfert de ces souris dans un environnement exempt de germes prévient le développement de la maladie, par ailleurs, les auteurs ont constaté que les molécules HLA-B27 ne semblaient pas être exprimées à la surface cellulaire en l'absence de stimulation, contrairement à ce qui peut être observé dans les lignées cellulaires de patients atteints de SpA, en outre, ce modèle se semblent pas induire d'activation des lymphocytes T CD8+, suggérant que la reconnaissance classique des lymphocytes T avec HLA-B27 ne semblent pas nécessaire pour la pathogenèse de la SA, toutefois, des travaux menée par l'équipe de Colbert semblent indiquer que selon le fond génétique du modèle murin, la seule déficience en $\beta 2m$ pourrait induire le développement des arthrites, indépendamment du HLA-B27, ces résultats suggèrent que la déficience en $\beta 2m$ dans le modèle souris pourrait entraîner une perturbation de l'assemblage des CMH I, imitant les arthropathies associés à HLA-B27 (**Kingsbury et al., 2000**).

La souris ANKENT (ANKylonsing ENThesopathy) est un modèle murin qui développe spontanément une enthésopathie ankylosante des articulations de la cheville et du tarse (**Capková et al., 1992**).

L'apparition de ces symptômes ne semble concerner que les souris mâle et les raisons de la pathogénicité reste encore incertaines, de manière similaire au modèle murin de l'équipe de Khare, le développement des symptômes dépend de la flore bactérienne, d'autre part, la présence de l'allèle HLA-B27 dans le modèle ANKENT induit une augmentation de la fréquence des enthésites et de

l'ankylose, néanmoins, la déficience de la $\beta 2m$ endogène dans ce modèle, ne semblent pas aggraver le phénotype, et exercerait au contraire un rôle protecteur sur le développement des manifestations (**Lories *et al.*, 2005**).

Enfin, un dernier modèle plus couramment utilisé est celui de la souris DBA/1 vieillissantes qui développe spontanément dans 50 à 100% des cas, une arthrite asymétrique au niveau des chevilles et des orteils vers l'âge de 26 semaines, des études moléculaires sur ce modèle ont permis de mettre en évidence une augmentation de la signalisation BMP au niveau de ces arthrites, jouant un rôle important dans la phase de différenciation chondrogénique précoce et dans la progression de l'ankylose, de manière similaire au développement osseux hétérotopiques de la SpA (**Lories *et al.*, 2005**).

D'autres modèles de souris transgéniques ont permis des avancées majeures dans la compréhension de certains aspects de la physiopathologie de la SpA, par exemple, les souris surexprimant le gène TNFA qui code pour le TNF- α ont permis de mieux comprendre certains mécanismes physiologiques impliquant ce acteur dans les SpA (**Tseng *et al.*, 2017**).

En outre, le modèle de souris déficientes en IL-17, le modèle murin B10.RIII dans lequel à été injecté l'ADN (Acide désoxyribonucléique) codant pour IL-23, et le modèle de souris SKG (muté pour le gène ZAP-70) ont également permis de grandes avancées dans la compréhension du rôle de l'axe IL-23-IL-17 dans la SpA (**Ebihara *et al.*, 2015**).

3.1.2. Autres facteurs génétiques

HLA-B27 constitue le facteur de prédisposition génétique principal de la SpA, mais ne rend compte que d'environ 30% de l'héritabilité de la maladie. Comme décrit précédemment, la SpA est une maladie polygénique (**Hee *et al.*, 2013**).

Les études de liaison et/ou d'association génétique portant sur différentes cohortes de patients atteints de SpA ont permis d'identifier d'autres facteurs génétiques associés à la maladie (**Yoo *et al.*, 2014**).

3.1.2.1. Le récepteur de L'interleukine 23

L'IL-23 est une puissante cytokine pro-inflammatoire récemment découverte, produite par les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques, macrophages et kératinocytes), l'IL-23 joue un rôle central dans la régulation des mécanismes cellulaires de "l'inflammation" (**Frédérique, 2012**).

Elle stimule la production des cellules Th 17 à partir des LT CD4+ naïfs, en réponse à des infections et à l'activation de certains récepteurs de l'immunité innée, tel que le TLR 4 (Toll-like receptor 4), cette stimulation s'effectue après l'inhibition de la différenciation en LTh1 (Lymphocytes T Helper 1), il en résulte la synthèse et l'excrétion augmentée par les Th17 de l'I-17, cytokine pro inflammatoire qui est à l'origine de la production de l'IL-1, l'IL6, du TNF- α et des chimiokines pro inflammatoires l'expression du récepteur de l'IL-23 sur les cellules Th 17, permet un rétrocontrôle positif de l'action sur la synthèse et l'action de l'IL-23, des études récentes ont démontré l'efficacité d'un anticorps anti IL23, Ustekinumab, dans les MICI et le Psoriasis (**Chen et al., 2017**).

3.1.2.2. Gène ARTS 1

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

Le clivage des récepteurs cellulaires de certaines cytokines pro- inflammatoires telles que : L'IL-1R2(Récepteur de type 2 de l'interleukine 1), IL-6R α (Récepteur α de l'interleukine 6) et le TNFR1(Récepteur de type 1 au TNF) les rend non fonctionnels, et l'action des cytokines est alors atténuée, avec une perte de fonctions de certaines variantes génétiques du gène ARTS1 situé sur le chromosome 5, ce qui altérerait le fonctionnement de cette enzyme, et entrainerait une action pro-inflammatoire, secondairement, la protéolyse finale de la partie N-terminale des peptides permet d'obtenir une taille adaptée à la prise en charge, et la présentation par les molécules HLA classe I, chez les souris déficientes en ERAP1, 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 (**Ihssane, 2016**).

3.1.2.3. Le Cluster de L'interleukine 1

Complexe de 9 gènes situés sur le chromosome 2, qui code pour l'IL-1 α (gène IL-1A), IL-1 β (gène IL-1 β) et IL-1ra (gène IL-1RN) récepteur de l'antagoniste de l'IL-1 (**Moalic, 2010**).

Une association entre la SpA et le gène IL-1RN avait tout d'abord été suggérée, puis confirmée par des études récentes. 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 (**Végyári et al., 2009**).

L'association entre les SPA et l'IL-1 β s'est confirmée dans des populations anglaises et nord-américaines et serait possible dans une population coréenne, ces interleukines stimulent la production des médiateurs de l'inflammation dont la prostaglandine E2 (PGE2) et des molécules d'adhésion impliquées dans les phénomènes d'inflammation articulaire, elles stimulent l'activité des métalloprotéinases MMP (matrixmétalloprotéines) 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 (**Maksymowych *et al.*, 2006**).

3.1.2.4. Le gène MEFV

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est la plus fréquente des maladies auto-inflammatoires monogéniques, il s'agit d'une maladie à transmission autosomique récessive qui touche principalement les populations issues du pourtour méditerranéen, elle est associée à des mutations du gène MEFV (MEditerranean FEVer) qui code pour une protéine appelée marénostrine/pyrine qui lorsqu'elle est activée aboutit à la sécrétion par les cellules de la lignée myélo-monocytaire de cytokines pro-inflammatoires avec en premier lieu IL 1 (**Ceorgin *et al.*, 2018**).

Les mutations du gène MEFV seraient responsables d'une diminution de l'expression de la pyrine, induisant ainsi l'hyperactivation inappropriée des polynucléaires neutrophiles (PNN) à l'origine de poussées inflammatoires (**Durmus *et al.*, 2009**).

« Akar *et al.* » ont rapporté deux cas de SA négatifs pour HLA-B27 mais homozygotes pour la mutation M694V du gène MEFV, ceci suggère que cette mutation appartiendrait aux facteurs génétiques contribuant au développement de la SA, notamment dans les populations où une forte prévalence pour la FMF existe (**Akar *et al.*, 2009**).

Une étude Turque dont l'objectif était de rechercher la prévalence des mutations du gène MEFV chez les patients atteints de SA et d'évaluer leurs significations cliniques dans la SA, a montré que le gène MEFV n'était pas un gène de susceptibilité majeur, mais que les patients atteints de SA et porteurs d'une mutation du gène MEFV développent une maladie plus sévère, ceci permettrait le dépistage des patients qui auraient un risque d'évolution de la maladie délétère (**Durmus *et al.*, 2009**).

3.2. Les facteurs environnementaux

Les données actuelles suggèrent que le développement de la SA repose sur une interaction entre facteurs génétiques et environnementaux, parmi ces derniers, l'implication d'agents infectieux

pathogènes et le rôle du microbiote intestinal ont été évoqués dans le déclenchement de la SA (Ebringer, 1989).

3.2.1. Infections

De nombreuses études se sont concentrées sur l'implication bactérienne dans la physiopathologie de la SpA en tant que déclencheur de la maladie, parmi ces bactéries, une association entre la SA et un excès de Gram-Klebsiella pneumoniae dans les matières fécales a été décrite il y a des décennies (Ebringer, 1989).

Cette dernière est souvent présente dans la flore intestinale habituelle, mais pourrait, selon certains auteurs, se comporter comme un agent pathogène opportuniste dans le cas de la SpA, en faveur de cette hypothèse, des taux élevés d'anticorps dirigés contre cette bactérie ont été rapportés dans le serum des patients atteints de SpA par rapport à des sujets sains ou atteints d'autres pathologies, cependant, des études indépendantes, n'ont pas confirmé l'augmentation de cette bactérie chez les patients atteints de SpA, remettant en cause le rôle pathogène de ce microorganisme (Kijlstra *et al.*, 1986).

Partant de l'observation initiale, plusieurs études se sont attachées à comprendre un effet causal possible de cette bactérie dans le développement de la SpA, l'une des observations les plus prometteuses a été rapportée par Ebringer et al, en 1976, démontrant une réactivité croisée entre des protéines de K pneumoniae et la molécule HLA-B27, conduisant à l'hypothèse que le HLA-B27, de par sa conformation, pourrait mimer des antigènes bactériens, tels que ceux de K pneumoniae, favorisant une réponse immunitaire croisée pathogène (Ebringer *et al.*, 1978).

Par la suite, Geczy et al. Ont mis en évidence que des antisérums dirigés contre certains isolats de K pneumoniae favorisaient la lyse des lymphocytes de patients atteints de SA et porteurs du HLA-B27, et non pas de ceux des patients HLA-B27 négatif (Geczy *et al.*, 1980).

Ces données renforcent l'idée d'un lien pathologique possible entre la présence de l'antigène HLA-B27 et de K pneumoniae et la survenue d'une SA, toutefois, ces résultats suggérant l'implication particulière de la bactérie K pneumoniae dans le déclenchement de la SpA n'ont pas été confirmés depuis leur description initiale, cependant de nombreuses questions demeurent, et des recherches plus approfondies doivent être menées pour mieux comprendre l'implication des des bactéries dans la physiopathologie de la SpA (Rashid *et al.*, 2016).

3.2.2. Microbiote

Des études plus récentes ont montré une modification du microbiote intestinal, ou dysbiose, chez les patients atteints de SpA, le microbiote correspond à l'ensemble des micro-organismes, bactéries, champignons et virus, présents dans un environnement spécifique, appelé microbiome, le microbiote intestinal joue un rôle essentiel pour la physiologie de notre système digestif et renforce les défenses immunitaires, notamment en participant au rôle de barrière face à des agents pathogènes, des altérations du microbiote intestinal sont décrites dans de nombreuses pathologies chroniques comme l'obésité, les maladies du foie, mais aussi les maladies rhumatismales inflammatoire (**Stoll, 2015**).

Dans le cas de la SpA, des perturbations du microbiote intestinal a été particulièrement soupçonnées car une inflammation intestinale infra-clinique est détectable chez deux tiers des patients et une véritable MICI chez près de 10% d'entre eux, qui plus est, plusieurs éléments suggèrent que l'apparition de la SpA pourrait être influencée par le microbiote intestinal, en effet, au cours de la phase active de la maladie, les patients atteints de SpA ont un taux élevé d'IgA, ainsi que des signes de rupture de la barrière intestinale (**Martínez et al., 1994**).

Une telle perturbation de la barrière du tractus gastro-intestinal est susceptible d'entraîner une altération du microbiote intestinal pouvant favoriser l'entrée de bactéries dans la couche sous-épithéliale et induire une inflammation intestinale, le séquençage des gènes codant les ARN(Acide ribonucléique) 16S bactériens sur de biopsies intestinales de patients atteints de la SA, ont mis en évidence une augmentation de la représentation de cinq familles bactériennes (Lachnospiraceae, Prevotellaceae, Rikenellaceae, Porphyromonadaceae et Bacteroidaceae) et une diminution de la quantité de bactéries de la famille Ruminococcaceae et Rikenellaceae (**Wen et al., 2017**).

Des études plus récentes ont mis en évidence une augmentation spécifique de *Ruminococcus gnavus* dans les selles de patients SpA, comparé à des témoins sains et à des patients atteints de PR (**Berban, 2017**).

Des perturbations du microbiote intestinal pourraient induire une inflammation du tissu intestinal en favorisant le recrutement des cellules immunitaires et l'activation de la réponse inflammatoire, d'une part, l'augmentation du recrutement des macrophages et des DCs favorise l'activation des cellules T naïves dans les tissus lymphoïdes associés à l'intestin (**Wright et al., 2017**).

D'autre part, l'activation de ces cellules immunitaires, induit la production de l'IL-23 qui, comme décrit précédemment, paraît augmentée dans la muqueuse intestinale des patients SpA (**Ciccia et al., 2015**).

3.2.3. 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 (**Ihssane, 2016**).

3.2.4. Vitamine D

Un lien a été démontré entre un taux sérique faible de vitamine D et une activité plus élevée de la maladie, cela peut donc expliquer une action plus marquée de la maladie en hiver (**Thierry, 2015**).

4. Physiopathologie

La physiopathologie de la SA se caractérise par la survenue de trois phénomènes, un premier stade d'inflammation initiale qui se traduit par la suite d'une érosion osseuse et une phase réparatrice excessive entraînant le stade d'ankylose (**Frédérique, 2012**).

4.1. L'inflammation

Les processus inflammatoires surviennent principalement au niveau de deux tissus : l'enthèse et le tissu synoviale, l'enthèse désigne la zone d'insertion dans les os des ligaments, des tendons et de la capsule articulaire. Il existe deux types d'enthèses, la fibreuse et la fibrocartilagineuse. La première constitue les points d'attache métaphysaires et diaphysaires et est formée d'un tissu conjonctif à base de collagène. La seconde correspond à la zone d'insertion au niveau des épiphyses des os longs ou du carpe ou du tarse, elle est composée de 4 zones histologiques distinctes (zone tendineuse = fibre de collagène ; fibrocartilage ; minéralisation du fibrocartilage et os) (**Breban, 2004 ; Claudepierre et Voisin, 2005**).

L'enthèse est capable de supporter de fortes contraintes mécaniques, elle sert ainsi à compenser les modifications de pression et à tamponner les impacts (**Claudepierre et Voisin, 2005**), 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, la première correspond à l'action du stress mécanique appliqué à l'enthèse, celui-ci faciliterait l'apparition de microtraumatismes responsables d'une augmentation de la vascularisation locale qui favoriserait le dépôt d'antigènes bactériens. Ces épitopes antigéniques seraient reconnus par les TLR (**Toussiro et Wendling, 2006**).

Une famille de récepteurs impliqués dans les réponses inflammatoires et dans les mécanismes de défense vis-à-vis des organismes pathogènes (**Smith et al., 2006**).

Ils sont exprimés à la surface de différents types cellulaires comme les monocytes, macrophages et les cellules dendritiques, et reconnaissent deux types de ligands : les PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns), des épitopes antigéniques partagés par un grand nombre de microbes, les DAMPs (Damages Associated Molecular Patterns), des signaux de dangers libérés par des cellules endommagées, tels que les protéines du choc thermique ou la fibronectine, la stimulation des TLR, par la reconnaissance de leur ligand est ensuite responsable d'une activation des cellules de l'immunité innée grâce aux voies de signalisation intracellulaire, puis de la production par ces cellules de médiateurs inflammatoires comme le TNF- α , l'IL-1, l'IL-6 et le TGF- β (Transforming Growth Factor) (**Smith et al., 2006**).

Les microtraumatismes peuvent également favoriser la libération, par des cellules nécrotiques, de DAMPs déclenchant ou entretenant l'inflammation, notamment lorsqu'ils sont associés à des composants bactériens (**Conigliaro et al., 2011**).

La deuxième hypothèse fait appel à un mécanisme auto-immun, L'immunisation de souris avec l'aggrécane ou avec son domaine globulaire G1 permettant sa liaison avec l'acide hyaluronique, aboutit à des symptômes typiques de la SA (**Breban, 2004 ; Mansour, 2007**).

De plus, 62 % des patients spondylarthritiques possèdent des LT-CD4+ dirigés contre le domaine G1 de l'aggrécane. Ce domaine G1 est également retrouvé au niveau du squelette axial, de luvée et des cellules musculaires lisses du tissu artériel, où sont localisées les principales atteintes de la SA (**Braun, 2007**).

Cette dernière hypothèse n'est pas contradictoire avec celle du stress mécanique car les tissus porteurs du domaine G1 de l'aggrécane subissent tous des stress mécaniques, l'inflammation chronique se développe plus facilement dans les tissus proches et au contact des enthèses car ceux-ci sont plus accessibles à l'infiltration cellulaire et à l'angiogénèse (**Lories et Luyten, 2009**).

La membrane synoviale est le tissu qui tapisse l'intérieur de la capsule articulaire. Elle sécrète un liquide transparent, la synovie, ou liquide synovial, qui facilite le glissement des articulations lors des mouvements, chez les patients souffrant de SA, des taux circulants élevés de facteur proangiogénique VEGF (vascular endothelial growth factor) ont été retrouvés au niveau des synovites périphériques, ce qui est le signe d'une vascularisation renforcée (**Toussirot et Wendling, 2006**).

Des études immunohistologiques ont étudié la composition de l'infiltrat cellulaire présent au niveau de ces synovites. Un fort taux de macrophages CD163+ a ainsi été retrouvé (**Smith et al., 2006**).

Le CD163+ (scavenger haemoglobin receptor) d'élimente une population de macrophages qui produisent une quantité plus importante de TNF α , cytokine pro-inflammatoire, mais une quantité minimisée d'IL-10 (Interleukine 10) qui promeut la réponse immunitaire adaptative médiée par les LTh1 (Lymphocyte T Helper 1) (**Smith et al., 2006**).

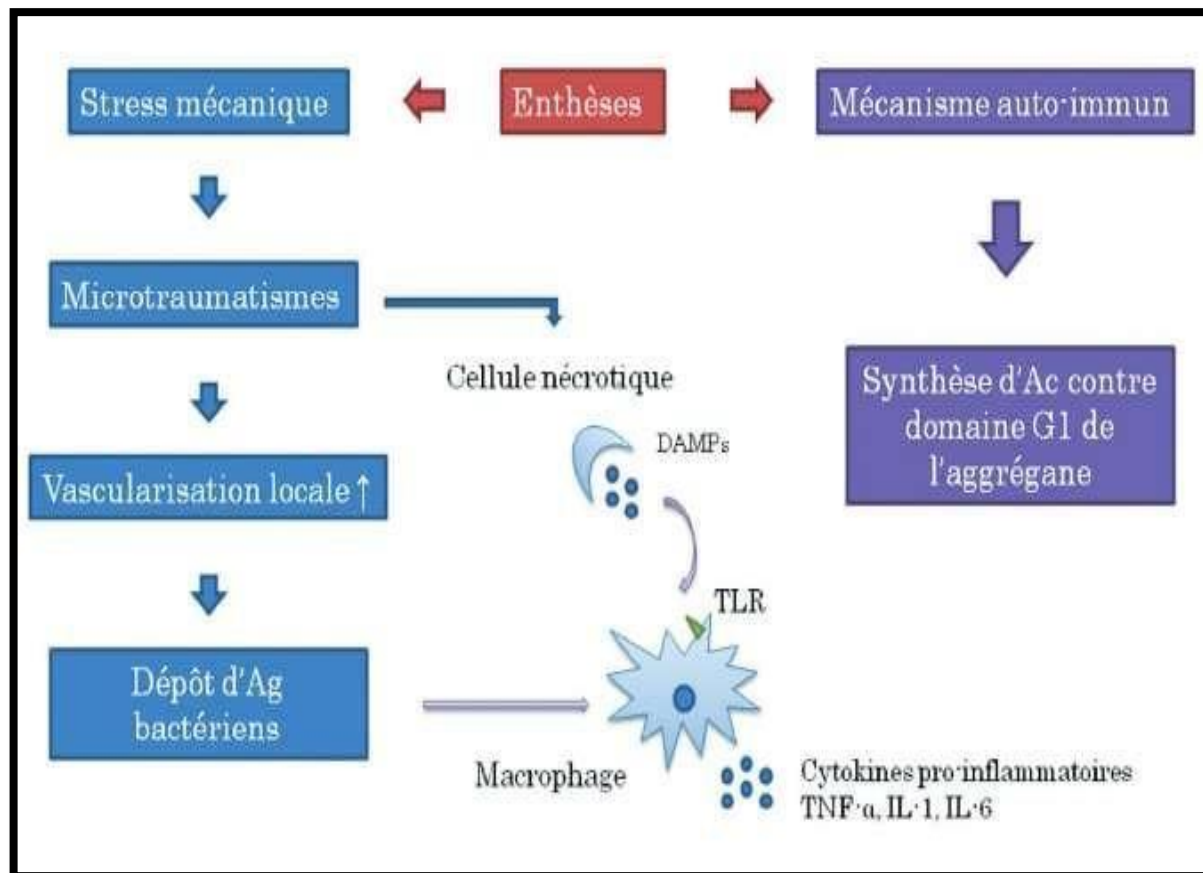


Figure4: Hypothèses des processus inflammatoire au niveau de l'enthèse (**Bossard, 2013**)

4.2. Inflammation et Erosion Osseuse

Une fois activée par les TLR, les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) vont présenter l'antigène aux LTCD4+ naïfs ou LTh0 (lymphocytes indifférenciés), grâce à l'interaction du CMH avec le TCR et des molécules de co-stimulation dont CD80-CD86, la CPA va ensuite sécréter de l'IL-6 et de l'IL-1β pour permettre la différenciation du LTh0 en LTh17 (Lymphocyte T Helper 17), elle va également libérer du TGF-β 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 va sécréter de l'IL-23 qui va venir 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 (Samson *et al.*,2010).

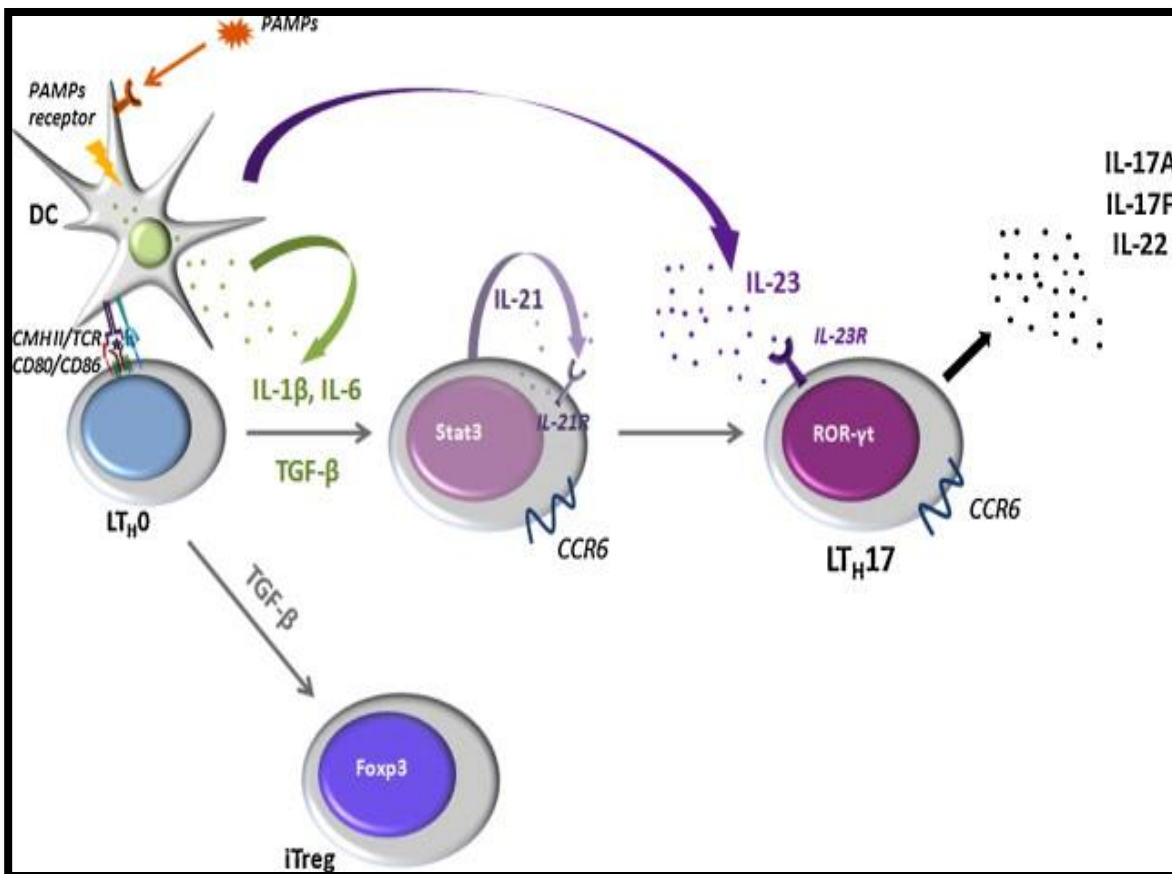


Figure 5: Différenciation des lymphocytes Th0 en Th17. CD=cellule dendritique, IL-1β, 6, 17A, 17F, 21, 22, 23= interleukines 1β, 6, 17A, 17F, 21, 22, 23, IL 21R et IL 23R= Récepteurs des interleukines 21 et 23, PAMPs= pathogen associated molecular patterns, TGF-β=transforming growth factor β, TLR= toll like receptor (Frédérique, 2012).

Ces cytokines augmentent le recrutement, l'activation et la migration des PNN et des macrophages vers les sites inflammatoires, elles induisent la sécrétion, par ces mêmes cellules, de

cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6 et TNF- α), 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 (Samson *et al.*, 2010).

Au niveau de la synoviale, l'IL-17 entraîne, en sus de la production de cytokines pro-inflammatoires, l'excrétion de facteurs chimiotactiques ou chimiokines permettant le recrutement de LT, LB, de monocytes et de PNN (Samson *et al.*, 2010).

Elle favorise la sécrétion par les chondrocytes, les cellules dendritiques et les macrophages, de métalloprotéinases (MMP) et de monoxyde d'azote (NO) responsables d'une destruction articulaire. Enfin, elle augmente l'expression du facteur RANK (Receptor Activator of NF κ B) à la surface des ostéoclastes, l'ostéoclastogénèse et donc l'érosion osseuse peut être déclenchée par l'interaction entre RANK et son ligand RANKL présents à la surface de certains LTh17 (Samson *et al.*, 2010).

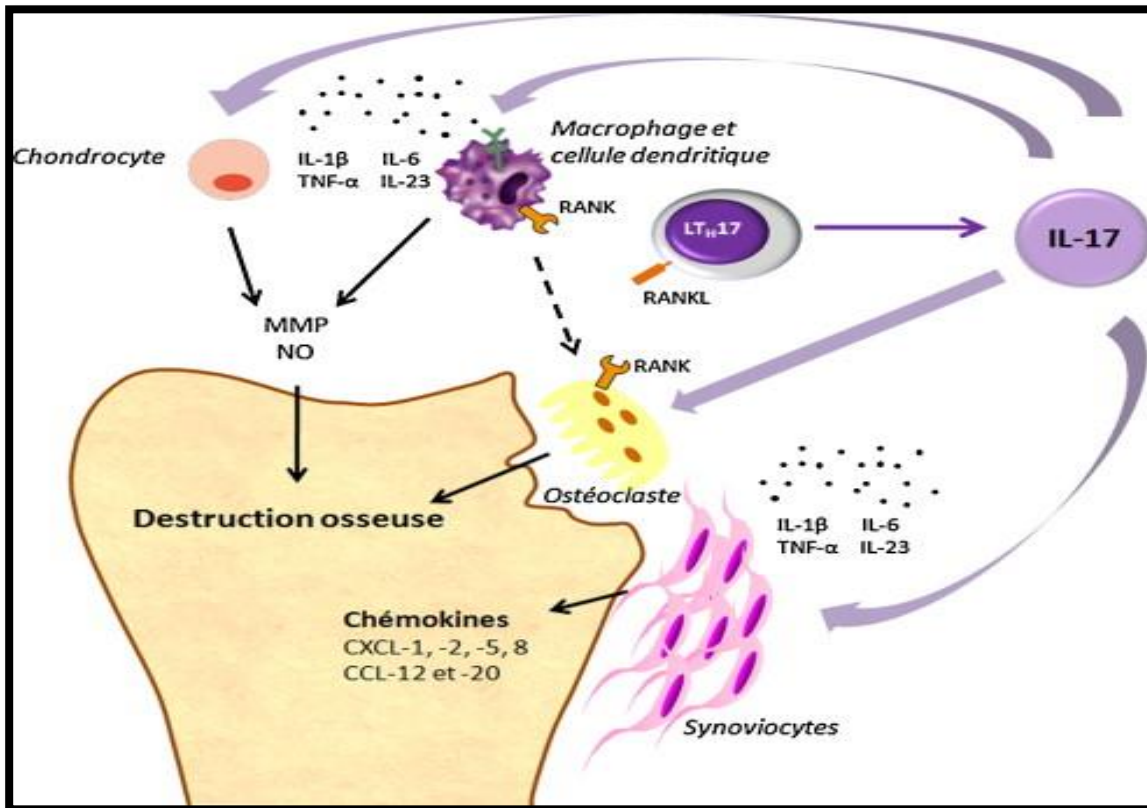


Figure 6: Schéma récapitulatif du rôle joué par l'IL-17 dans les mécanismes inflammatoire et de destruction articulaire. IL-1 β , 6, 17, 23 = Interleukines 1 β , 6, 17, 23 ; IL23R= Récepteur de l'interleukine 23 ; MMP = matrix metalloprotease ; NO = monoxyde d'azote ; PNN = Polynucléaires neutrophiles ; RANK/RANKL = Receptor activator of NF κ B/ligand ; TNF α = Tumor necrosis factor α (Frédérique, 2012).

Le TNF- α est une cytokine qui exerce des effets biologiques pleïotropiques sur une large variété de cellules, il stimule l'angiogenèse et régule à la hausse la migration transendothéliale des leucocytes. Il active les lymphocytes et agit sur la synthèse des autres cytokines, chimiokines, prostaglandines et métalloprotéinases, dans le processus de destruction articulaire, le TNF- α augmente la prolifération des synoviocytes et déclenche une cascade de médiateurs secondaires impliqués dans le recrutement de cellules inflammatoires (**Davis *et al.*, 2005**)

4.3. Synthèse osseuse excessive

La synthèse osseuse excessive touche pratiquement tous les compartiments du squelette, dans le cas de la colonne vertébrale, des dépôts osseux d'orientation verticale nommés syndesmophytes comblent les espaces intervertébraux, lorsque plusieurs vertèbres sont atteintes consécutivement, la colonne prend un aspect en bambou, elle est alors appelée « bamboo spine », la formation d'excroissances osseuses peut également toucher les tendons, on parle alors d'enthésiophytes (**Schett et Rudwaleit, 2010**).

Il semblerait que les processus de synthèse osseuse ne s'effectuent pas au hasard au sein des espaces intervertébraux et des articulations, mais soient limités à des sites de prédilection, ce phénomène n'est cependant pas encore totalement élucidé, le fait que les lésions soient le plus souvent retrouvées le long des sites d'insertion des tendons mettrait en évidence le rôle joué par le stress mécanique (**Schett et Rudwaleit, 2010**).

Les cellules responsables de la croissance osseuse sont les ostéoblastes, des signaux moléculaires sont nécessaires pour réguler leur différenciation et leur activation, parmi ceux-ci :

La prostaglandine E2 (PGE2) jouerait un rôle dans la stimulation de la prolifération et de la différenciation des ostéoblastes, et dans la synthèse des phosphatases alcalines, enzymes à l'origine de la minéralisation osseuse (**Schett et Rudwaleit, 2010**).

Les protéines BMP (Bone Morphogenic Protein) sont responsables de la différenciation des chondrocytes, cellules à l'origine de la formation du cartilage (**Schett et Rudwaleit, 2010**).

BMP2 est associée à une différenciation chondrogénique précoce, tandis que BMP7 est retrouvée lors des stades de différenciation tardive comme les pré-chondrocytes et les chondrocytes hypertrophiés, une fois hypertrophiés, les chondrocytes rentrent en apoptose ou se différencient en ostéoblastes, les protéines BMP possèdent un antagoniste naturel, la protéine Noggin, une carence en Noggin dans la SA, serait à l'origine de la suractivité de la protéine BMP (**Schett et Rudwaleit, 2010**).

L'utilisation de cet antagoniste comme stratégie thérapeutique ou de manière préventive afin d'anticiper l'apparition des déformations osseuses chez la souris souffrant d'ankylose de l'enthèse, a été efficace, ceci confirme le rôle joué par les protéines BMP dans la synthèse osseuse excessive **(Breban, 2004)**.

La protéine Wnt est responsable de la différenciation ostéoblastique, elle peut être inhibée par son récepteur antagoniste DKK-1 (Dickkopf related protein 1) et par la sclérostine (SOST) **(Schett et Rudwaleit, 2010)**.

Il semblerait que ces inhibiteurs ne fonctionnent pas correctement chez les patients spondylarthritiques, d'où une différenciation accrue des ostéoblastes **(Dougados et Baeten, 2011)**.

5. Les manifestations cliniques

5.1. Les manifestations rhumatismales

Les manifestations rhumatismales de la SA sont composées de deux types d'atteintes : axiales et périphériques **(Possard, 2013)**.

5.1.1. Les atteintes axiales ou syndrome pelvirachidien

L'atteinte axiale est caractéristique de la SA avec trois localisations principales. L'inflammation de ces sites articulaires se traduit par deux symptômes majeurs, la douleur et la raideur, la maladie débute dans les deux-tiers des cas par une atteinte lombo-pelvienne qui se manifeste par une douleur au niveau des fesses ou de la région lombaire inférieure, ces douleurs traduisent une inflammation de l'articulation sacro-iliaque ou sacro-illite, elles peuvent irradier à la face postérieure de la cuisse jusqu'au creux du genou **(Breban, 2004 ; Keat, 2010) (Figure 7)**.

La maladie touche également le rachis dorsal et la cage thoracique selon une progression ascendante, des atteintes thoraciques peuvent être observés, les douleurs thoraciques antérieures par atteinte costo-sternum se manifestent par des douleurs inflammatoires de la région sternale, entraînant une oppression thoracique capable de réduire de la capacité de ventilation pulmonaire du patient **(Breban, 2004 ; Sibilio *et al.*, 2005) (Figure 7)**.

En plus du rachis dorsal, il a été montré que le rachis cervical était régulièrement touché chez les patients souffrant de SA, en effet, environ 70 % des patients se plaignent de douleurs au cou et la moitié présente des signes radiologiques d'atteinte du rachis cervical, le risque d'altération du rachis

cervical a été évalué en fonction de la durée de la maladie, 20 % des patients seraient affectés au bout de 5 ans et 70 % après 20 ans (**Mansour *et al.*, 2007**) (**Figure 7**).

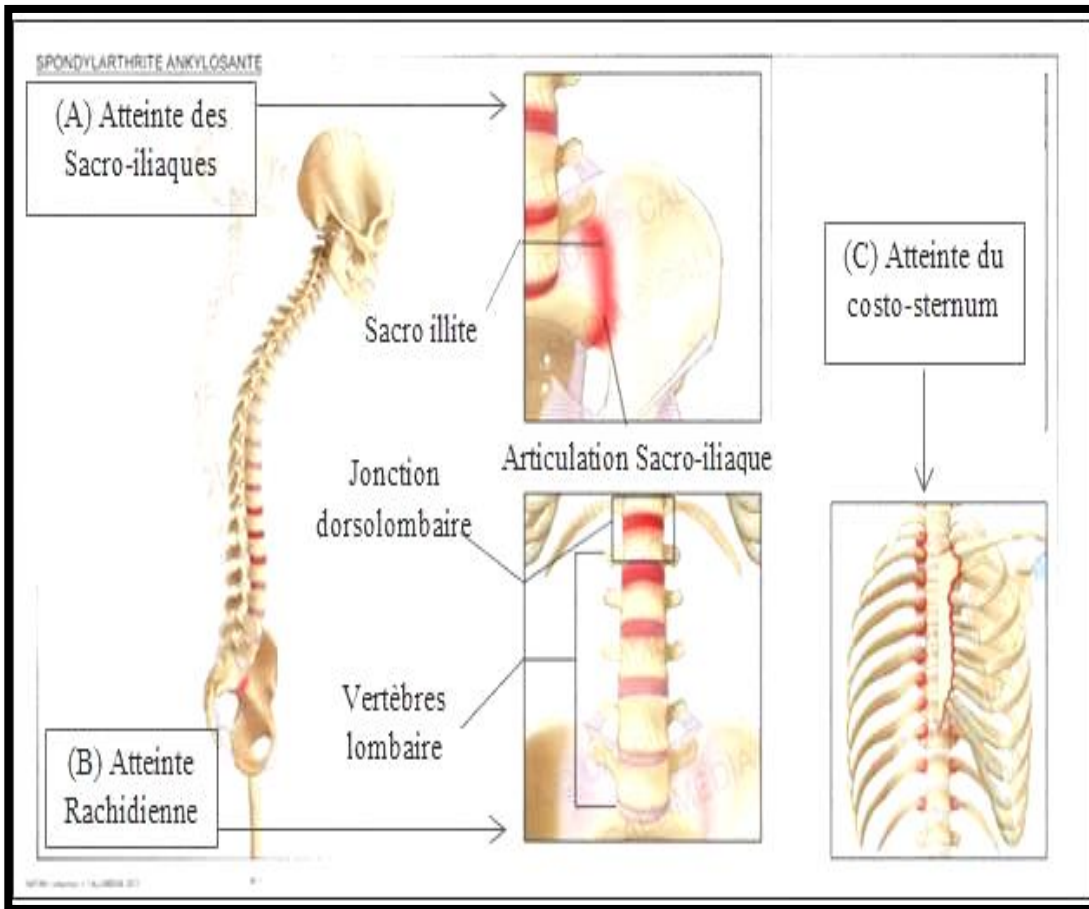


Figure 7: Schéma de l'atteinte d'une articulation sacro-iliaque, Rachidienne et du costosternum[.

L'atteinte axiale est une caractéristique fondamentale de la SA, cependant, l'inflammation des articulations périphériques, comme les arthrites, la rapprochent plus des autres rhumatismes inflammatoires chroniques, toutefois, elles présentent des particularités physiopathologiques correspondant à des enthésites périphériques et à des arthrites avec synovite (**Possard, 2013**).

5.1.2. Les atteintes périphériques

Les arthrites périphériques sont la conséquence d'une inflammation de la membrane synoviale qui enveloppe l'articulation (**Figure 8**), la cible élective de la réaction inflammatoire semble être l'enthèse (zone d'insertion des ligaments, des tendons et des capsules articulaires dans l'os) ce déferlement déclenche une réaction chimique en chaîne, qui débouche sur une inflammation articulaire, les cellules synoviales peuvent se mettre à proliférer de façon anarchique, formant un pannus, une

masse de tissu semblable à une tumeur, le pannus fabrique à son tour des enzymes qui détruisent le cartilage (Breban, 2004 ; Keat, 2010).

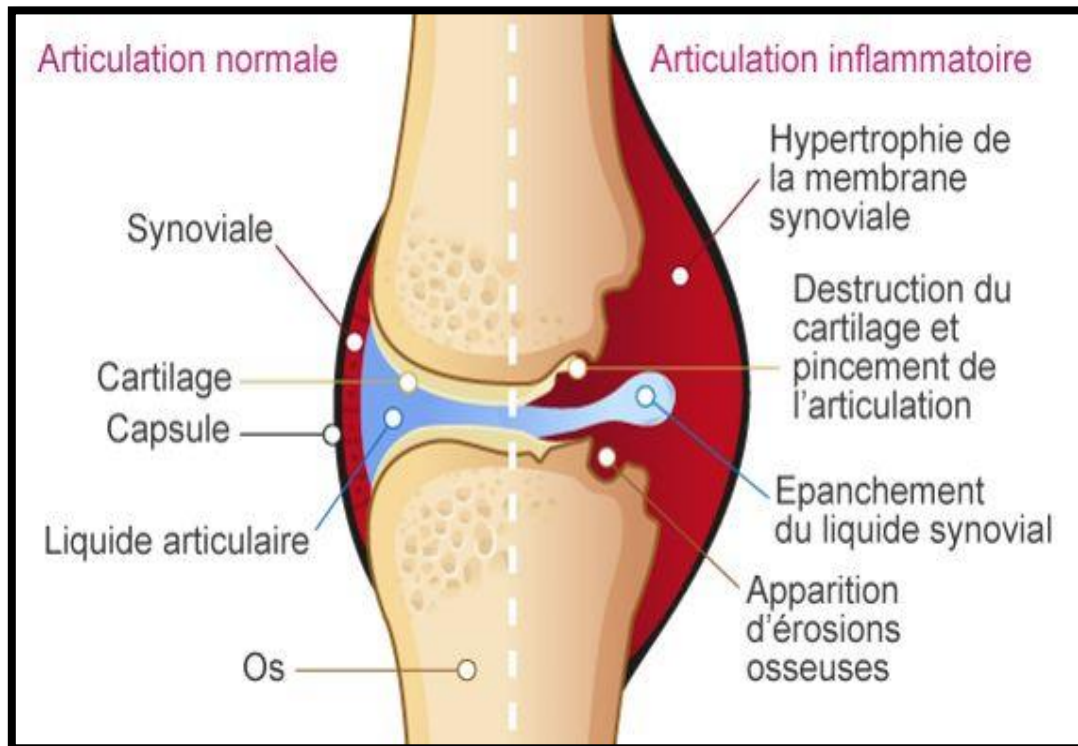


Figure 8: Schéma d'une articulation normale et arthritique [2]

L'enthésite est l'atteinte inflammatoire des anhrèses qui semble être la cible privilégiée de la SA et notamment, du risque d'ankylose, cet état inflammatoire de l'enthèse, peut produire des lésions érosives, des ossifications et un œdème osseux sous-jacent, l'atteinte la plus fréquente et la plus caractéristique est la talalgie (douleur du talon) et peut être révélatrice de la SA dans 1/3 des cas (D'Agostino *et al.*, 2003).

5.2. Les manifestations extra-articulaires

Le caractère systémique de la SA est mis en évidence par les atteintes inflammatoires non rhumatismales touchant la quasi-totalité des organes (Azrib, 2007).

5.2.1. Les atteintes génitales

Elles peuvent évoluer parallèlement aux poussées de la SA. Les atteintes les plus fréquentes sont les uréthrites aseptiques, plus rarement des prostatites et des orchio-épididymites aseptiques (**Breban, 2004**).

5.2.2. Les atteintes oculaires

L'uvéite est considérée comme la principale manifestation ophtalmique retrouvée lors de la spondylarthrite (**Frédérique, 2012**).

Défini à l'origine comme une inflammation de l'uvée (iris, corps ciliaire et choroïde), le terme d'uvéite désigne aujourd'hui toutes les manifestations inflammatoires intra-oculaires, l'antigène HLA-B27 est la cause la plus fréquente d'uvéite antérieure aiguë (52 patients. 100), ces dernières représentant le type majoritaire d'uvéites rencontrées en pratique de ville (60 p. 100). Si 7 p. 100 de la population générale sont porteurs de l'antigène HLA-B27, seul (1 p. 100) de ces sujets HLA-B27+ est atteint d'uvéite, cette statistique remontant à (13 p. 100) en cas d'antécédents familiaux d'uvéite au 1er degré. L'association avec une SPA est retrouvée dans plus de 3 cas sur 4, les uvéites liées à l'antigène HLA-B27 sont typiquement antérieures, de début soudain, avec un œil rouge et très douloureux lorsque l'inflammation est de forte intensité. Typiquement non granulomateuses (à précipités rétrocornéens fins), unilatérales mais à bascule (touchant un œil par poussée avec alternance possible aux poussées suivantes), parfois à hypopion (sédiment de débris cellulaires inflammatoires en chambre antérieure), les uvéites HLA-B27+ sont volontiers fibrineuses et très synéchiantes (les synéchies iridocristalliniennes sont des adhérences inflammatoires entre l'iris et la face antérieure du cristallin (**Loïc, 2014**).

5.2.3. Les atteintes cutanées

Le psoriasis est considéré comme la forme la plus fréquente des atteintes cutanées chez les malades de la SPA (**Grolier, 2019**), affecte environ 1,5 à 3% de la population générale (**Gelfand et al., 2005**), mais survient beaucoup plus souvent chez les patients atteints de SpA avec des fréquences pouvant aller de 8 à 20%. D'une manière générale, le psoriasis prédomine sur les faces d'extension des membres ainsi qu'au niveau du sacrum, du cuir chevelu et des ongles, associé à la SpA, il n'a pas de particularité par rapport au psoriasis isolé, en dehors d'une fréquence augmentée de l'atteinte des ongles (**Wright et al., 1979**), il précède dans plus des deux tiers des cas les manifestations articulaires, mais apparaît parfois plusieurs années après le développement de la SpA (**Gladma, 1998**).

De plus on sait que cette pathologie a pour conséquence d'accélérer le renouvellement des kératinocytes en trois jours au lieu de vingt-huit physiologiquement, pour la SA, la manifestation du psoriasis n'a pas de particularité par rapport au psoriasis isolé, et il peut même être un argument fort de diagnostic en cas de spondylarthrite ankylosante débutante [3].

Les traitements du psoriasis de première intention, si les lésions sont peu étendues et peu handicapantes, sont des traitements locaux comme des dermocorticoïdes (crème, lotion, shampoing selon la localisation), du calcipotriol dont l'effet est similaire aux dermocorticoïdes et des kératolytiques, s'il s'agit d'un psoriasis plus sévère et qu'il y a un retentissement important sur la qualité de vie du patient, le traitement peut être général, on retrouve donc des médicaments comme de l'Acitrétine (dérivé de la vitamine A), Méthotrexate, Ciclosporine, Anti-TNF α (**Breban, 2004**).

Enfin un autre recours thérapeutique existe, il s'agit de la photothérapie qui consiste à administrer un produit photosensibilisant sur les zones concernées deux heures avant la séance durant laquelle on envoie des UVB à spectre étroit (**Breban, 2004**).

5.2.4. Cardiaque

La prévalence de pathologie cardiaque des malades atteints de SA est de l'ordre de 10 à 30%. On dénote chez ces patients une augmentation du nombre de troubles de la conduction, de cardiopathies valvulaires et de cardiomyopathies par rapport à la population normale (**El maghraoui, 2011**).

Ces complications cardiaques sont liées à un phénomène inflammatoire sclérosant qui a lieu au niveau de la crosse de l'aorte, et qui conduit à une insuffisance aortique par la mauvaise fermeture de la valve aortique, aboutissant à une régurgitation du sang de l'aorte vers le ventricule gauche. L'inflammation peut aussi s'étendre au septum ventriculaire et entraîner des troubles de la conduction tels qu'un BAV (Bloc Auriculo-Ventriculaire), en conséquence, les patients atteints de SA et présentant des pathologies cardiaques ont un risque accru de développer une insuffisance cardiaque ou de faire des AVC (Accidents Vasculaires Cérébraux). Ils ont également une espérance de vie diminuée et un taux de mortalité deux fois plus élevé que la population générale (**El maghraoui, 2011**).

5.2.5. Les atteintes pulmonaires

Les atteintes pulmonaires peuvent toucher de 30 à 45% des patients lorsque la maladie a bien évolué, elles sont restrictives liée à une ankylose de la paroi thoracique, qui entraîne une diminution de l'expansion thoracique et par conséquent une diminution de la capacité pulmonaire, elles peuvent exceptionnellement se compliquer d'un emphysème de l'apex, correspondant à une altération

fibrobulleuse des sommets, aucun traitement de ces atteintes n'est connu, mais il faut arrêter le tabagisme qui, en dehors de ses effets propres, il pourrait avoir un effet aggravant sur le plan rhumatologique (progression radiographiques et diminution de la réponse thérapeutiques (**Benyazzor et al., 2021**).

5.2.6. L'atteinte rénale

Parmi les anomalies rénales retrouvées chez les patients atteints de SA doivent être citées les glomérulonéphrites associées à un dépôt d'IgA, des dépôts amyloïdes, des hématuries microscopiques, une microalbuminurie et une baisse de la clairance de la créatinine indiquant un dysfonctionnement de la filtration glomérulaire du rein, l'amylose secondaire rénale représente une atteinte rénale classique, dépistée par une protéinurie ou un syndrome néphrotique, elle peut évoluer lentement vers l'insuffisance rénale chronique, la lithiase rénale semble être plus fréquente chez les sujets atteints de SPA que dans la population générale (**Benhammou et al., 2019**).

5.2.7. Manifestations digestives

Il existe plusieurs atteintes digestives pouvant se déclencher dans les spA, et notamment avant ou pendant l'évolution de la SA, la rectocolite hémorragique (RCH), la maladie de Crohn (MdC), de manière plus globale les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ou encore les anomalies intestinales sans signes cliniques font partie de ces manifestations, en termes de prévalence on retrouve environ 6% des malades atteints de MdC qui sont par la suite également déclarés atteints de SA et 2,6% chez ceux atteints de RCH, des études faites pour évaluer l'état de l'intestin des malades ayant la SA par iléocolonoscopie systémique, ont conclu qu'il existait des anomalies histologiques inflammatoires chez 60% des patients, elles seraient utiles dans la prédiction d'une SA chez les personnes ayant des douleurs articulaires, en revanche on ne retrouverait pas de cliniques associées à ces lésions anatomopathologiques, aucun lien n'a été montré entre la présence de ces lésions à la prise de médicament AINS (Anti inflammatoire non stéroïdiens), de plus en plus d'hypothèses s'avancent sur le lien entre la SA et le tube digestif via le gène HLA-B27 (dont nous détaillerons l'implication par la suite), en effet une des hypothèses évoque l'implication d'antigène bactérien digestif et de leur interaction avec le système immunitaire, par ailleurs des études ont montré que chez les patients atteints de SA la perméabilité intestinale était augmentée, la prédisposition génétique par HLA-B27 notamment, ainsi qu'une perméabilité intestinale supérieure favoriseraient une sur stimulation antigénique qui serait en partie responsable de l'état inflammatoire (**Groliere, 2019**).

5.2.8. Le retentissement osseux

Chez les malades atteints de SA, il a été démontré que la densité osseuse est diminuée et le risque d'ostéoporose est augmenté par rapport à la population générale surtout au niveau des vertèbres, les fractures sont plus importantes chez ces malades, une ostéopénie et/ou une ostéoporose sont retrouvées chez environ la moitié des cas de l'étude (**Kochbati et al., 2007**), la perte osseuse survient dès le début de la maladie et elle est corrélée à l'activité de la maladie et de l'inflammation, cette perte se poursuit ensuite, la diminution de la densité osseuse et l'ostéoporose seraient due à des troubles de la minéralisation et de la formation osseuse avec une résorption osseuse conservée, dans la littérature, les fractures vertébrales sont rapportées avec une fréquence allant de 0 à 18 %, il s'agit surtout de fracture vertébrale au niveau lombaire ou dorsal, ces fractures diminuent la qualité de vie des malades : elles provoquent des douleurs et peuvent contribuer à l'accentuation de l'insuffisance respiratoire restrictive, les fractures transspinales sont une complication classique et potentiellement grave de la maladie, elles sont liées à des complications neurologiques, on ne peut pas les rattacher de façon directe à l'ostéoporose, il semblerait que l'incidence des fractures périphériques soit la même que celle de la population générale (**Kochbati et al., 2007**).

Plusieurs théories sont proposées pour expliquer cette diminution osseuse retrouvée dans la SA : l'immobilisation, due à la douleur et la raideur au début de la maladie, et à l'ankylose rachidienne dans les cas les plus sévères, est la première hypothèse évoquée, mais il a été montré qu'au début de la maladie quand il n'y a pas de retentissement fonctionnel évident, le malade peut avoir un début d'ostéoporose, les facteurs iatrogènes, avec les corticoïdes ont un effet sur la masse osseuse, une carence en hormones sexuelles a été observée au cours de la maladie qui peut avoir un lien avec une diminution de la masse osseuse, l'effet de mécanisme inflammatoire sur la diminution de la masse osseuse : l'inflammation des anhrèses et de la synoviale peut être à l'origine de la libération locale de cytokines, le $TNF\alpha$, l'IL1, et l'IL6 sont des cytokines fortement impliquées dans les phénomènes inflammatoires, tout comme le monoxyde d'azote (NO : nitric oxide), ils se sont révélés capables d'entraîner un déséquilibre osseux, une diminution de la vitamine D est responsable d'une baisse de la masse osseuse, une forte activité inflammatoire serait responsable d'une diminution de la 1-25(OH) 2D3 et de la parathormone qui ont un effet sur le métabolisme osseux, cette hypothèse permettrait d'expliquer que le squelette périphérique soit épargné, car les cibles de l'inflammation sont proches du squelette axial (**Skorzewski, 2010**).

Actuellement il semblerait que ces hypothèses se complètent et que le mécanisme de l'ostéoporose au cours de la SA serait probablement multifactoriel (inflammatoires, hormonaux,

iatrogéniques) et serait aggravé par l'immobilité rachidienne, Les phénomènes inflammatoires ont une place centrale dans l'ostéoporose, il n'y a pas de recommandation pour le dépistage systématique de l'ostéoporose chez le malade atteint de SA, la densitométrie ne peut pas être systématique (très coûteuse), pourtant elle serait très utile : si le malade a une SA sévère, si une fracture ou une ostéoporose sont suspectées sur les radiologies standards, si le malade a des facteurs de risque associés : antécédents familiaux, plus de 65 ans, un régime pauvre en calcium, déficit hormonal, traitement par corticoïdes...**(El maghraoui, 2004)** .

Actuellement il n'existe pas de recommandations sur le traitement de l'ostéoporose chez ces malades, les indications au traitement anti-ostéoporotique seront discutées au cas par cas en tenant compte de l'importance de la diminution de la masse osseuse et des facteurs de risque associés, les modalités thérapeutiques sont calquées sur les autres formes d'ostéoporoses, les biphosphonates ont prouvé leur efficacité sur l'ostéoporose, le traitement par anti-TNF α a montré une efficacité sur la SA mais aussi sur l'ostéoporose due à la maladie, mais leur coût ne permet pas d'envisager une large utilisation, plusieurs mesures pour prévenir l'ostéoporose paraissent logiques comme des conseils diététiques pour éviter les carences vitamino-calciques, le traitement de pathologies associées pourvoyeuses d'ostéoporose, la prévention de l'ostéoporose cortisonique (selon les recommandations actuelles) chez les patients sous cortisone **(Ardizzone et al., 2006)**.

5.2.9. L'atteinte neurologique et musculaire

5.2.9.1. Les manifestations neurologiques centrales

Réalisent des tableaux de compression médullaire, ces dernières peuvent être secondaires à une subluxation atloïdo-axoïdienne, plus rarement à des sténoses osseuses par ossification du ligament longitudinal postérieur **(Benhammou et al., 2019)**.

5.2.9.2. Les manifestations neurologiques périphériques

Des radiculalgies L5, des névralgies cervico-brachiales et intercostales ont été signalées, surtout lors des phases inflammatoires de la maladie, le syndrome de la queue de cheval offre plus de 60 observations dans la littérature, cette éventualité concerne des SpA anciennes évoluant depuis plus de 20 ans, le tableau débute progressivement avec des troubles sphinctériens, des troubles réflexes, et la possibilité de troubles trophiques, elles peuvent être en rapport avec des tableaux de sténose lombaire, secondaires à l'ossification ligamentaire et des articulations interapophysaires postérieures **(Benhammou et al., 2019)**.

6. Diagnostic

6.1. Critères de diagnostic

La reconnaissance d'un lien entre les différentes entités constituant les SpA a généré le besoin de définir des critères de classifications car ce groupe rassemble des maladies dont les manifestations cliniques combinent de façon variable un syndrome articulaire axial et/ou périphérique et un/ou plusieurs syndromes extra-articulaires, la visualisation radiographique de la sacro-illite était considérée comme un outil diagnostique important et a permis le développement des critères de classification dans les années 60, malgré le développement de nouvelles techniques telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou l'échographie, le diagnostic des SpA reste encore aujourd'hui difficile du fait du caractère très polymorphe des manifestations cliniques et de l'absence du test diagnostique ayant à la fois une bonne sensibilité et une bonne spécificité (**Amor *et al.*, 1995**).

La méconnaissance de la SA contribue à retarder le diagnostic, on estime le délai diagnostique de cette pathologie à environ 7 ans (**Rudwaleit et Taylor, 2010**).

Ces constatations ont conduit au début des années 90 à l'élaboration de critères de classification qui sont encore employés aujourd'hui : critères d'Amor (**Amor *et al.*, 1990**) et critères de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) (**Dougados *et al.*, 1991**) (**Tableau 1**), récemment, l'individualisation de formes articulaires axiales ou périphériques avec un nouveau jeu de critères a été élaborée par l'Assessment of Spondyloarthritis International Society (critères ASAS), tous ces systèmes de critères se ressemblent et se réfèrent au concept de SpA plutôt qu'à la sous-classification de la maladie) (**Rudwaleit *et al.*, 2009**).

Tableau 1. Critères de classification des SpA d'Amor et ceux d'ESSG (Amor *et al.*, 1990 ;
Dougados *et al.*, 1991)

Critères de classification d'Amor	
Signes Cliniques Ou Histoire Clinique	Points
1. Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1
2. Oligoarthrite asymétrique	2
3. Douleur fessière sans précision Douleur fessière à bascule	1 2
4. Doigt ou orteil en saucisse	2
5. Talagie ou toute autre entésopathie	2
6. Iritis	2
7. Urétrite non gonococcique ou cervicite d'un mois avant le début d'une arthrite	1
8. Diarrhée moins d'un mois avant une arthrite	1
9. Présence ou antécédent de psoriasis, ou de balanite, ou d'entéropathie chronique	2
Signes Radiologiques	Points
10. Sacro-iliite (stade >2)	2
Terrain Génétique	Points
11. Présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédents familiaux de spondylarthrite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entéropathie chronique	2

Sensibilité Au Traitement		Points
12. Amélioration en 48heures des douleurs par anti inflammatoires non stéroïdiens ou rechute rapide (<48heures) des douleurs à leur arrêt		2
Critères de classification d’ESSG		
Critères Majeurs	Critères Mineurs	
<p>Synovite (passées ou présentes) asymétriques ou prédominants aux membres inférieurs</p> <p>Ou</p> <p>Douleurs du rachis lombaire, dorsal ou cervical (passées ou présentes) : présence des 3 a 5 critères suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Début avant 45ans. • Début progressif. • Améliorées par l’exercice. • Raideur le matin. • Depuis plus de 3 mois. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ATCD familiaux de spondylarthrite, psoriasis uvéite, arthrite réactionnelle ou entérocolopathie. 2. Psoriasis (antécédent ou en cours) objectivé par un médecin. 3. Infection génitale ou digestive (un mois avant arthrite). 4. Entérocolopathie (antécédent ou en cours, de Crohn ou Rectocolite hémorragique) 5. Enthésopathie (achillienne ou plantaire). 6. Douleur des fesses à bascule. 7. Sacro-iliite radiologique (stade 2-4 bilatéral, stade 3-4 unilatéral selon la cotation suivante : 0= normal, 1= possible, 2= modérée, 3= évoluée, 4= ankylose). 	

Les critères d’Amor comprennent 11 critères cliniques et un critère radiologique affectés chacun d’une pondération, un score total supérieur ou égal à six points permet de déclarer le patient comme ayant une SA. La présence d’un critère majeur ESSG et d’au moins un critère mineur ESSG permet de classer le patient comme ayant une SpA (**Rudwaleit et al., 2009**).

6.2. L'imagerie

6.2.1. La radiographie standard

Les radiographies standard peuvent être utiles au diagnostic en cas d'atteintes suffisamment évocatrices, selon les critères de New York modifiés, la présence d'une sacro-illite confirmée (**Tableau 2**) est même indispensable au diagnostic de SA (**Brophy *et al.*, 2004**).

Les atteintes radiologiques typiques sont les conséquences d'érosions osseuses ou d'ossification, que ce soit au niveau sacro-iliaque, rachidien ou enthésitique, néanmoins, il est à noter que la plupart de ces modifications structurales radiologiques apparaissent tardivement et que, par conséquent, la radiographie standard n'est pas un examen de choix pour le diagnostic précoce de SpA (**Ward *et al.*, 2009**).

Tableau 2. Critères de New York modifiés de SA (**van der Linden *et al.*, 1984**)

Critère radiologique (bassin de face)	Critères cliniques
<ul style="list-style-type: none"> • Stade 0 : aspect normal de l'articulation sacro-iliaque • Stade 1 : diminution focalisée de l'interligne articulaire, aspect de pseudo-élargissement, début de sclérose • Stade 2 : déminéralisation sous-chondrale, début d'érosion avec aspect flou et irrégulier de l'articulation • Stade 3 : érosions franches, sclérose importantes, condensation des berges articulaires, diminution de l'interligne • Stade 4 : fusion des berges articulaires avec ankylose de l'articulation 	<ul style="list-style-type: none"> • Lombalgie depuis au moins trois mois, améliorée par l'activité physique et non soulagée par le repos • Limitation de la mobilité du rachis lombaire dans le plan sagittal et frontal • Ampliation thoracique diminuée par rapport aux valeurs de sujets de même âge et de même sexe
<p>➤ Le diagnostic de spondylarthrite ankylosante est retenu si au moins un des trois critères cliniques et le critère radiologique (sacroiliite ≥ stade III unilatéral ou sacroiliite ≥ stade 2 bilatéral) sont remplis</p>	

6.2.2. Tomodensitométrie

Le scanner des articulations sacro-iliaques peut se révéler utile dans la détection d'anomalies structurales sacro-iliaques trop fines pour être encore observées sur les radiographies standards, toutefois, certaines anomalies fines sont difficiles d'interprétation car elles peuvent se rencontrer chez des sujets sains (**Devauchelle *et al.*, 2012**).

6.2.3. La scintigraphie osseuse

Cette technique permet d'obtenir des renseignements sur le squelette entier et d'établir, pour les formes périphériques, un plan des principaux sites enflammés comme les enthésites, arthrites et dactylites, elle ne présente cependant que peu d'intérêt pour les formes axiales car sa sensibilité n'est pas élevée (51,8 %) (**Frédérique, 2012**).

6.2.4. Échographie des enthèses

L'échographie est capable d'analyser finement la morphologie des enthèses et de visualiser des lésions de petite taille, le couplage aux techniques de Doppler puissance permet le repérage d'une hypervascularisation locale reflétant l'inflammation (**D'Agostino *et al.*, 2003**).

L'échographie est plus sensible que l'examen clinique et que d'autres modalités d'imagerie dans la détection des enthésites périphériques, sa place dans le diagnostic reste toutefois à préciser, le diagnostic de SpA repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques, l'objectif actuel est de détecter la maladie le plus précocement possible afin de pouvoir initier rapidement un traitement adapté (**Lehtinen *et al.*, 1994**).

6.2.5. Imagerie par résonance magnétique

Depuis le début des années 1990, l'IRM des articulations sacro-iliaques ou du rachis est de plus en plus utilisée pour le diagnostic de la SpA, de nombreuses études ont en effet montré que, grâce à cette technique, il était possible d'observer des anomalies bien des années avant que celles-ci ne soient détectables sur des radiographies standards (**Rudwaleit *et al.*, 2005**).

Cette particularité en fait aujourd'hui l'un des outils privilégiés dans le diagnostic précoce de la SpA, à tel point que l'IRM des sacro-iliaques est désormais intégrée dans les nouveaux critères diagnostiques de la maladie établis par ASAS (**Rudwaleit *et al.*, 2009**), Les anomalies observées sont de deux types : inflammatoires (œdème osseux, synovite, enthésite ou capsulite) ou structurales

(sclérose sous-chondrale, érosions, dégénérescence graisseuse ou syndesmophytes) (**Rudwaleit *et al.*, 2009**).

6.3. Critères biologiques

6.3.1. Les critères biologiques de diagnostic

Ces dernières années, la recherche de biomarqueurs est devenue un enjeu majeur au diagnostic et à l'évaluation de l'activité de la SA et des dommages structuraux qu'elle entraîne, ces biomarqueurs peuvent être détectés dans le sang, dans le liquide synovial ou encore au niveau de la membrane synoviale chez les patients ayant une atteinte périphérique, le choix du ou des biomarqueurs essentiels au diagnostic de la SA est établi en fonction des mécanismes physiopathologiques de la maladie et des facteurs de prédisposition, la grande contribution des facteurs génétiques dans la survenue de la maladie a permis de mettre en évidence leur utilité au diagnostic, le principal facteur génétique retrouvé dans la SA reste le HLA-B27 même s'il existe des formes HLA-B27 négatives (**Dahmani, 2018**).

Ça fréquence est beaucoup plus élevée chez les patients atteints de SpA que dans la population générale, en effet, le risque d'être atteint d'une SpA est multiplié par 40 chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B274, la recherche du HLA-B27 peut ainsi constituer une aide au diagnostic en cas de contexte clinique évocateur, cependant, la présence du HLA-B27 n'est ni suffisante, ni nécessaire au développement de la maladie et ne doit donc pas être considérée comme un marqueur diagnostique (**Costantino, 2016**).

De façon inattendue pour une maladie inflammatoire, la vitesse de sédimentation (vs) et la protéine C-réactive (CRP) ne sont supérieures à la normale que chez la moitié des patients atteints de SpA, par conséquent, ces deux marqueurs sériques ne peuvent pas être considérés comme des marqueurs diagnostiques valables. Ils peuvent néanmoins être utiles dans l'évaluation de l'activité de la maladie et ont d'ailleurs été intégrés dans un nouvel indice d'évaluation de cette activité, l'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) (**Costantino, 2016**).

Cependant, une nouvelle approche s'est basée sur la recherche de protéines ou de produits biologiques reflétant les mécanismes physiopathologiques de la SA qui peuvent servir de biomarqueurs spécifiques, en effet, les marqueurs biologiques de l'ostéo-formation pourraient contribuer au diagnostic différentiel de la SA vis-à-vis des autres formes d'arthrites chroniques, un algorithme a été établi par Baeten en 2004 pour permettre cette différenciation et identifier les sujets atteints de SpA, les critères énoncés étaient une vascularisation prononcée, une hyperplasie modérée de l'intima, une

présence accrue de CD163 et une abondance des polynucléaires dans le tissu synovial (**De Vlam, 2010**).

6.4. Les critères d'activité

Une fois la maladie diagnostiquée, il est nécessaire d'en évaluer l'activité afin de permettre une prise en charge thérapeutique adéquate du patient, depuis 15 ans, l'outil de référence recommandé par les institutions nationales et internationales pour évaluer cette activité est l'indice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), cinq domaines sont étudiés : la fatigue, la rachialgie, les douleurs articulaires, les enthésites et la raideur matinale, chaque domaine est estimé sur une échelle de 0 à 10 ou de 0 à 100 et la moyenne des cinq domaines donne le score BASDAI global (**Schett et Rudwaleit, 2010**).

Lorsque le score est supérieur ou égal à 4, la maladie est dite active et le patient peut alors être inclus dans la plupart des essais thérapeutiques ou mis sous traitement anti-TNF α . Ce score possède toutefois certaines limites : il ne prend en compte que l'opinion du patient et il n'évalue pas les paramètres biologiques de l'inflammation, alors que celle-ci indique que la maladie est active (**Lepka, 2010**).

Par ailleurs, les capacités fonctionnelles du patient et ses aptitudes physiques peuvent être appréciées par un autre indice appelé : le BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), Ce score varie de 0 à 10 et un résultat supérieur à 4 est synonyme d'une grande incapacité fonctionnelle, soit une réduction significative de la capacité à effectuer certains actes de la vie quotidienne (ménage, courses...), il est sensible aux changements induits par les traitements mais n'est pas spécifique que de la SA (**Toussirot et al., 2009**).

Un nouvel indice d'activité a été récemment développé, il s'agit du score ASDAS qui prend en compte un marqueur biologique ; la CRP, si la CRP ne peut être déterminée, la VS peut-être employé aussi en remplacement (**Lepka, 2010**).

Cependant, tous ces indices ne sont pas interchangeables, un seul de ces scores doit être utilisé pour le suivi d'un patient donné concernant l'activité ou la sévérité de la SA (**Frédérique, 2012**).



Chapitre 02
Traitement

La prise en charge de la SA doit permettre de lutter contre la douleur, le syndrome inflammatoire, de prévenir l'ankylose mais aussi de limiter les déformations articulaires, le choix du traitement dépend de l'activité de la maladie, de la présence ou non d'une inflammation, du type d'atteinte que le malade présente et éventuellement les médicaments déjà prescrits. Les traitements médicamenteux doivent être choisis et adaptés à chaque malade (**Skorzewski, 2010**).

L'ASAS et European League Against Rheumatism (l'EULAR) ont établi des recommandations pour la prise en charge thérapeutique de la SA et des critères de réponses thérapeutiques sont à disposition pour évaluer l'efficacité des traitements sur la SA (**Bourriaud, 2014**). Les traitements doivent s'adapter aux différentes manifestations cliniques, à l'intensité des symptômes et au mode de vie du patient. Ils se divisent en deux classes, les médicaments qui agissent sur les manifestations de la maladie appelés : médicaments symptomatiques. Et ceux qui combattent la maladie elle-même appelés : les médicaments de fond (**Bourriaud, 2014**). Afin de soulager les patients spondylarthriques, le rhumatologue utilise conjointement des moyens médicamenteux et des traitements physiques. En effet, des orthèses peuvent être utilisées pour diminuer la douleur et prévenir les déformations, alors que la chirurgie est exceptionnelle et ne s'adresse qu'aux séquelles (**Skorzewski, 2010**).

1. Les traitements non-pharmacologiques

1.1. Rééducation

La rééducation est tout aussi importante que le traitement médicamenteux. Elle s'adresse à tous les patients dès le début de la maladie (**Benhammou, 2019**).

Son but est de conserver ou d'améliorer la mobilité (surtout éviter l'enraidissement de la colonne vertébrale) et la forme physique du patient, ainsi que de prévenir ou de réduire les déformations. La rééducation fait surtout appel à la kinésithérapie (**Benhammou, 2019**).

Plusieurs techniques sont possibles : kinésithérapie individuelle, de groupe, l'autoprogramme ou encore le port d'orthèses :

- La kinésithérapie individuelle : il s'agit de réaliser individuellement des exercices adaptés à chaque patient, en présence d'un kinésithérapeute. C'est le mode de prise en charge le plus courant en France. L'objectif est d'enseigner et de contrôler le programme d'exercices personnalisés que devra faire seul le patient chez lui. Une fois que les exercices seront bien exécutés et bien assimilés, le patient

continuera de les pratiquer à domicile. Au décours d'une phase évolutive de la maladie, quelques séances pour relancer ou modifier le programme pourront être nécessaires (**Skorzewski, 2010**).

- La kinésithérapie en groupe sera utilisée seule ou en complément de la kinésithérapie individuelle. Elle permet de profiter de la dynamique de groupe avec un aspect ludique. Il a été démontré que les exercices à la maison combinés aux exercices en groupe permettent d'améliorer les bénéfices (**Wang et al., 2009**).

- Les autoprogrammes d'exercices quotidiens à domicile sont indispensables à la rééducation. Il s'agit de réaliser les postures et les exercices appris. Ils permettront de favoriser l'assouplissement et de lutter contre les déformations. Ils seront peu nombreux et simples à réaliser pour que l'observance soit optimale. Il est recommandé de faire les exercices au minimum 30 minutes par jour et au minimum 5 jours par semaine. Le plus gros challenge de ces autoprogrammes est la motivation, les patients tendant à la perdre au cours du temps (**Wang et al., 2009**).

- Les orthèses vertébrales permettront de corriger les déformations importantes. Les orthèses sont des appareillages orthopédiques que l'on place sur une partie du corps afin de soutenir une fonction déficiente. Dans le cadre de la SA, sont utilisés des corsets de swaim (orthèse rigide avec 3 points d'appui, en annexe 3) ou des attelles de postures afin d'améliorer le positionnement du dos et corriger une cyphose dorsale. Des attèles plantaires sont aussi indiquées en cas de tatalgies.

Les séances de kinésithérapie ne sont pas les mêmes selon les phases ou encore aux différents stades de la maladie [4].

- Lors de crise, le praticien utilise de la physiothérapie pour atténuer la douleur, il informe le patient sur les risques d'adopter une mauvaise posture lorsque l'on a mal (**Skorzewski, 2010**).

- Lors de période de rémission, sont employés principalement le renforcement musculaire et l'assouplissement. Le kinésithérapeute montre au patient les positions à privilégier pour éviter une déformation des articulations (**Skorzewski, 2010**).

- Au stade initial de la maladie, l'enraidissement n'est pas encore présent, la kinésithérapie a donc un rôle préventif de l'enraidissement, l'ankylose ou les déformations. 1 séance individuelle par semaine est recommandée, en complément d'exercice à domicile (**Skorzewski, 2010**).

- A un stade plus avancé, la prévention des sites non touchés sera recherchée, ainsi que l'entretien de la mobilité des zones touchées. Des séances plusieurs fois par semaine sont recommandées. Lorsqu'une déformation est détectée, des exercices axés sur la courbure seront réalisés, s'ils ne sont pas suffisants, le port d'orthèses durant 6 à 12 mois sera préconisé (**Skorzewski, 2010**).

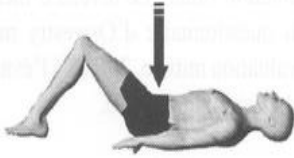




Exercices	Semaine 1-4	Semaine 6-10
<p>Renforcement abdominal</p> 	<p>2 séries de 15 répétitions tous les jours</p>	<p>3 séries de 15 répétitions tous les jours</p>
<p>Renforcement des extenseurs de la hanche</p> 	<p>2 séries de 15 répétitions tous les jours</p>	<p>3 séries de 15 répétitions tous les jours</p>
<p>Renforcement des érecteurs du rachis</p> 	<p>2 séries de 10 répétitions tous les jours</p>	<p>3 séries de 10 répétitions tous les jours</p>
<p>Extensibilité des érecteurs du rachis</p> 	<p>3 étirements d'une durée de 10 secondes (deux fois par jour)</p>	<p>3 étirements d'une durée de 10 secondes (deux fois par jour)</p>
<p>Mobilité en flexion latérale</p> 	<p>3 étirements d'une durée de 10 secondes (deux fois par jour)</p>	<p>3 étirements d'une durée de 10 secondes (deux fois par jour)</p>

Figure 9: Exemples d'exercices à réaliser à domicile pour un patient atteint de SA (Cyril, 2021)

1.2. Chirurgie

La chirurgie est utilisée en cas de dernier recours pour les patients atteints de SA, elle est utilisée dans le cadre de déformations très invalidantes pour la marche ou la vision (si le patient n'arrive plus à relever la tête). La chirurgie permet de restaurer la capacité fonctionnelle de l'articulation, et ainsi la qualité de vie du patient (**Marc et al., 2015**). Après une destruction articulaire trop importante due à l'inflammation chronique, la mise en place d'une prothèse de hanche ou de genou est possible. C'est un geste de faible complexité présentant peu de risque. Une chirurgie rachidienne peut être envisagée, en prenant en compte la morbidité d'un tel acte (risque de perforer un vaisseau, compression de nerfs intervertébraux). Elle reste donc indiquée dans des cas précis :

- La déformation en cyphose
- Fracture du rachis avec ankylose
- Atteinte de la charnière occipito-cervicale

Une chirurgie réussie est très bénéfique pour le patient, pouvant restaurer un confort de vie, la fonction et l'autonomie (**Marc et al., 2015**).

2. Les médicaments utilisés en première intention

Il existe des recommandations éditées par la Société Européenne de Rhumatologie pour la prise en charge de la maladie, tels que les médicaments symptomatiques d'action immédiate pour la SA axiale et/ou périphérique ou les médicaments de fond conventionnels ou même la biothérapie (**Zochling et al., 2006**) (**Tableau 3**).

Parmi les médicaments symptomatiques d'action immédiate, on trouve les antalgiques non anti-inflammatoire (paracétamol, opioïdes) qui peuvent être parfois utiles dans le traitement de la SA. Cependant, le traitement de référence demeure AINS, pris de façon discontinue ou continue selon la sévérité. Ils sont généralement très efficaces, au point que la sensibilité à ces traitements fait partie des critères de diagnostics de la maladie. Ils ont par ailleurs d'importants effets secondaires au long cours, notamment des symptômes digestifs [5].

En effet, l'analyse de plusieurs essais cliniques identifiés montre que les différents AINS testés sont efficaces notamment sur la douleur, la raideur, la durée du dérouillage matinal, l'incapacité fonctionnelle et l'activité de la maladie dans les SA à prédominance axiale, qu'ils soient des AINS non sélectif ou des AINS sélectif inhibiteurs de la cyclooxygénase 2 (COX-2) (**Zochling et al., 2006**).

Les données d'efficacité disponibles ne permettent pas de privilégier une molécule par rapport aux autres. Bien qu'il n'y ait pas de différences à l'échelle de la population, il existe des différences individuelles d'efficacité et de tolérance d'un AINS à l'autre selon les patients (**Boulos *et al.*, 2005 ; Van der Heijde *et al.*, 2005**).

En outre, les corticostéroïdes sont également utilisés pour certains patients, soit une corticothérapie par voie systémique ou bien une corticothérapie locale se traduisant par des infiltrations locales de corticoïdes, en particulier des sacro-iliaques (injection sacro-iliaque péri-articulaire ou injection sacro-iliaque intra-auriculaire) (**Richter *et al.*, 1983 ; Maugars *et al.*, 1996**).

Tableau 3. Traitement pharmacologique de la SA [6]

Classe	Molécules [Nom commercial]	Effets sur les symptômes	Note
Anti-inflammatoires			
AINS	Diclofénac [Sandoz diclofenac] Naproxène [Naprosyn] Ibuprofène [Advil, Motrin]	Calment la douleur, l'enflure et les symptômes d'inflammation.	Administration per os. Effets secondaires : nausées, brulures d'estomac, maux de tête.
Coxib ou inhibiteurs de la COX-2	Célecoxib [Celebrex]	Soulage la douleur, l'enflure et les symptômes d'inflammation	Administration per os Effets secondaires : irritation gastrique
Antirhumatismaux à action lente (ARAL) (uniquement en cas de synovite périphérique)			
	Méthothrexate [Méthothrexate]	Maitrise les atteintes périphériques de la maladie aux genoux et aux hanches Soulage la douleur Supprime les réactions du système immunitaire	Administration per os ou en auto-injection Effets secondaires : nausées, stomatite et asthénie
	Sulfasalazine	Atténue l'inflammation	Administration per os En association avec le

	[Salazopyrine]		méthotrexate Effets secondaires : nausées, érythème cutané, maux de tête, sensibilité au soleil
Corticostéroïdes			
	Triamcinolone [Hexatrione]	Diminue l'inflammation	Administration seulement en injection intra-articulaire Effets secondaires : céphalées, bouffées vasomotrices
Facteurs biologiques ou anti-TNF			
	Etanercept [Enbrel] Adalimumab [Humira] Infliximab [Remicade] Golimumab [Simponi] Certolizumab pegol [Cimzia]	Utilisés en phase active de la SA Maîtrisent l'inflammation de la colonne vertébrale	Administration par per fusion intraveineuse ou injections sous- cutanées Fréquence hebdomadaire, bimensuelle ou mensuelle Quelques effets secondaires communs : Infection des voies respiratoires supérieures, réaction ou douleur au point d'injection, infection virale, maux de tête, nausées et douleurs abdominales, démangeaisons, réactivation de la tuberculose

3. Les médicaments utilisés en seconde intention

3.1. Les traitements de fond conventionnels: Les DMARD

L'indication du traitement de fond ou DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) appelés plus communément les biologiques ou biomédicaments qui bloquent spécifiquement certains mécanismes pro-inflammatoires [7], contre les rhumatismes inflammatoires (RI) vient après l'échec des traitements de la crise (symptomatiques). La notion de ces traitements fait référence à des médicaments dont l'administration produit des effets habituellement progressifs, nécessitant un délai d'action

prolongé. Ils se caractérisent aussi par une action rémanente, par opposition aux traitements anti-inflammatoires considérés comme purement symptomatiques de la phase terminale de l'inflammation, et d'action rapidement réversible (**Bourriaud, 2014**).

L'une des vertus essentielles des traitements de fond serait de provoquer une rémission véritable de la maladie et donc d'arrêter l'évolution de la SA. Cependant, les mécanismes pathologiques ne sont pas connus de façon très précise. C'est pourquoi le classement de certaines molécules comme traitement de fond pourrait s'avérer faux (**Skorzewski, 2010**).

De nombreux traitements de fond utilisés dans le traitement de la PR ont été utilisés dans celui de la SA. En effet, les cliniciens ont eu recours aux antipaludéens, aux sels d'or, à la sulfasalazine (SSZ) et au méthotrexate..., mais les résultats ont été assez décevants sauf pour la SSZ (**Frédérique, 2012**). A l'heure des anti-TNF α , il reste peu de place pour ces traitements non évalués (**Frédérique, 2012**).

3.1.1. Sulfasalazine (SSZ)/SALAZOPYRINE®

Il s'agit d'une des seules molécules qui a bénéficié d'une étude (dans les années 1980) pour les personnes atteintes de la SA. Son efficacité n'a en revanche été montrée que pour les manifestations articulaires périphériques ainsi que pour les manifestations et maladies inflammatoires de l'intestin, mais n'a que peu d'impact sur la spondylarthrite axiale. En effet cette molécule agit comme anti-inflammatoire intestinale. Elle peut donc être prescrite dans le cadre d'une spondylarthrite périphérique avec manifestation intestinale à des posologies de 2ou 3g/jour (instauration de la posologie efficace par palier). Cependant sa prescription est hors autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la SA. Cette molécule comporte beaucoup d'effets indésirables dont les plus fréquents sont des troubles digestifs à type de nausée, vomissement. Elle comporte également des risques rénaux, hépatiques et hématologiques nécessitant des bilans biologiques et numération formule sanguine (NFS) réguliers, particulièrement avant et dès le début du traitement. L'administration de cette molécule nécessite une surveillance lors de la délivrance au patient il est donc nécessaire de le prévenir sur les possibles effets indésirables, de le questionner sur ses résultats d'analyse sanguine et de lui rappeler l'importance de les faire. Il est possible de voir la prescription conjointe d'acide folique pour contrer les effets indésirables (**Groliere, 2019**).

3.1.2. Le méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un immunosuppresseur bien connu, analogue de l'acide folique, inhibant la dihydrofolateréductase (DHR), grâce à un mécanisme compétitif, bloquant ainsi la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. La posologie usuelle est de 5 à 7,5mg/semaine, à augmenter si besoin par palier de 2,5 ou 5mg/semaine jusqu'à un maximum de 25 mg/semaine (**Benyazzar et al., 2021**).

3.1.3. Sels d'or/ALLOCHRYSSINE®

Les sels d'or constituent le traitement historique de la SPA. De nos jours, ils sont essentiellement employés dans le cadre de la PR, malgré un mécanisme d'action toujours inconnu, et une efficacité inconstante et non validée par des études contrôlées (**Bourriaud, 2014**).

3.1.4. Léflunomide/ARAVA®

Il s'agit d'un immunosuppresseur inhibant la dihydro-orotate déshydrogénase intervenant dans la synthèse des bases pyrimidiques. Il ne serait efficace que pour les rhumatismes psoriasiques et ne possède pas d'AMM dans le traitement de la SPA (**Bourriaud, 2014**).

3.1.5. Azathioprine/IMUREL®

L'azathioprine est un antimétabolite interférant avec la synthèse des bases puriques. Son utilisation reste sporadique dans le cadre de la SPA (**Bourriaud, 2014**).

3.1.6. Palmidronate/ARELIA®

Le palmidronate est un biphosphonate pouvant être administré en vue de réduire les manifestations cliniques et biologiques du syndrome inflammatoire, et non pour traiter l'ostéoporose observable au décours de la SPA (**Bourriaud, 2014**).

3.2. Traitement par L'immunothérapie

L'immunothérapie est définie comme une méthode de traitement consistant à modifier les réactions immunitaires de l'organisme soit en les stimulant, soit en les corrigeant quand elles sont pathologiques, soit en les supprimant par exemple pour empêcher un rejet de greffe (**Quevauvilliers et al., 2009**).

Dans les années 2000, l'apparition des immunothérapies, en particulier les inhibiteurs du TNF α et de l'interleukine IL-1, a permis d'améliorer considérablement la qualité de vie de nombreux patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques (**Bardin *et al.*, 2007**).

Aujourd'hui, nous pouvons grâce à la biothérapies cultiver des cellules et leur faire synthétiser un anticorps dirigé spécifiquement contre une cible bien particulière suspectée dans le déclenchement ou l'entretien d'une maladie. C'est le cas par exemple pour le TNF alpha qui est présent à l'état normal dans l'organisme et actif dans les processus de défense de l'organisme (**Halhali, 2018**).

Au cours de la SA, le TNF-alpha est beaucoup trop élevé et est responsable de la réaction inflammatoire. Des anti-TNF alpha qui s'opposent à son action ont été fabriqués. Le mode de fabrication rend compte en partie du coût très élevé de ces traitements (**Halhali, 2018**).

Dans la SA les recommandations ASAS/ EULAR incitent les praticiens à instaurer un traitement par immunothérapie en cas d'activité élevée et persistante de la maladie et échec des autres traitements. En cas d'atteinte axiale, il n'y a pas de nécessité d'un traitement de fond préalable ou concomitant aux anti-TNF α (**Bardin *et al.*, 2007**).

3.2.1. Le TNF α

Il existe deux types de TNF: le TNF α (ou cachexine) et le TNF β (ou lymphotoxine α). Celui qui est intéressant dans le traitement de la SA est le TNF α . Le TNF α est un médiateur qui fait partie du groupe des cytokines à action pro-inflammatoire. Les cytokines sont des protéines capables de réguler des phénomènes de communications intercellulaires. Le TNF α est un médiateur de l'immunité naturelle car sa sécrétion ne nécessite pas l'intervention d'un antigène. Le TNF α participe à l'activation du système immunitaire lors des processus infectieux ou néoplasiques (effet bénéfique) mais il a aussi un rôle délétère dans les processus inflammatoires chroniques (**Hasegawa *et al.*, 2001**).

Le TNF a été identifié en 1975 comme une substance reproduisant les effets de nécroses tumorales du lipopolysaccharide. Le gène codant le TNF α se situe sur le bras court du chromosome 6. La séquence d'acides aminés codant l'antigène HLA B27 se situe aussi sur le bras court du chromosome 6 (**Hasegawa *et al.*, 2001**).

Le TNF α est produit par de nombreuses cellules, principalement celles du système réticuloendothélial: les macrophages ou les monocytes, et dans une moindre mesure par les lymphocytes T. Le TNF α est synthétisé sous forme de pro-hormone (protéine transmembranaire de 26 kDa) qui est clivée par l'enzyme de conversion du TNF α (ECTA ou TACE en anglais) pour donner une

protéine définitive dont le poids moléculaire est de 17 kDa (monomère). Cette protéine libérée va s'assembler en trimère circulant (3 monomères de 17kDa) qui est la forme soluble active (**Fautrel et Cherin, 2000**).

Cette forme soluble va se fixer sur deux types de récepteurs TNFR1 (ou TNFR1) et TNFR2 (ou TNFR2) (**Bardin et al., 2007**).

Présents essentiellement sur les leucocytes et les cellules endothéliales. La fixation sur le récepteur TNFR1 est responsable des effets délétères, alors que la fixation au récepteur TNFR2 est responsable des effets immunomodulateurs. Il existe des formes solubles, qui une fois libérées dans la circulation, captent le TNF α et agissent en inhibiteurs naturels. Selon leur type, ces récepteurs membranaires pourraient avoir des rôles différents dans la cascade des réactions immunologiques. L'action du TNF α débute par sa fixation sur son récepteur membranaire sur les cellules cibles. Son action physiologique se caractérise par une activité sur de multiples cibles tissulaires et cellulaires dont l'objectif commun est la défense de l'organisme. Le TNF α favorise la nécrose des tumeurs, stimule la croissance, la différenciation, le chimiotactisme et la migration des cellules inflammatoires (notamment les macrophages), stimule sa propre synthèse, ainsi que celle de l'IL1, de l'IL6, de l'IL8, de l'IFN γ et du TGF β (Transforming Growth Factor β) (**Fautrel et Cherin, 2000**).

Le TNF α participe à la défense de l'organisme par de nombreuses actions :

- Effet antitumoral et anti-infectieux par stimulation de l'activité phagocytaire des leucocytes
- Effet stimulant de la synthèse par l'endothélium vasculaire de molécules adhésives qui favorisent la fixation des leucocytes
- Effet pyrogène direct et indirect par libération de prostaglandines E (PGE) au niveau hypothalamique: la fièvre ainsi provoquée tend à s'opposer aux infections virales
- Effet pro-inflammatoire direct et indirect par libération des cytokines, IL1, IL6 et l'interféron β
- Effet complexe sur la production de radicaux libres
- Effet sur la synthèse de protéines de l'inflammation (CRP) par le foie
- Effet sur la destruction osseuse et cartilagineuse par production de métalloprotéases dont les stromélysines. Les facteurs induisant la synthèse du TNF α sont des facteurs bactériens, principalement le lipopolysaccharide (LPS) (provenant de bactéries gram négatif), mais aussi des stimuli immunologiques: d'autres cytokines, essentiellement l'IL1, des facteurs de croissance....Sa synthèse par les macrophages peut être modulée par l'IL4, l'IL10, les glucocorticoïdes surrénaliens, les prostaglandines E2 et l'AMPc, ainsi que par des facteurs de régulation transcriptionnel (NFkB,

activator protein 1 (AP1) et MAP kinases). Au cours d'une pathologie inflammatoire chronique telle que la SA, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (dont les deux principales sont le TNF α et l'IL1) est supérieure à celle des cytokines anti-inflammatoires. Son rôle pathogène est la conséquence même de ses activités biologiques (**Fautrel et Cherin, 2000**).

3.2.2. Les anti-TNF α disponibles

Les anti-TNF α ont été les premières immunothérapies utilisées dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques (**Solène, 2014**).

Ils existent essentiellement sous deux forms [8]. Les AC monoclonaux qui bloquent le TNF α membranaire. Il s'agit soit d'AC chimériques (exemple, l'infliximab) ou d'AC humanisés (exemple, l'adalimumab). Le deuxième type est un leurre du récepteur soluble (etanercept) qui bloque uniquement le TNF α soluble (contrairement au premier type), mais aussi la lymphotoxine. Ces 3 agents anti-TNF α sont les premiers commercialisés, mais la liste est en train de s'allonger avec l'avènement de nouveaux anti-TNF α qui risquent d'exposer aux mêmes risques (certolizumab, golimumab...) (**Fethia, 2013**).

3.2.3 Place des anti-TNF α dans le traitement de la SA

Le TNF α est retrouvé à des concentrations élevées dans le sérum et le tissu synovial des patients atteints de SA lors des poussées et l'ARNm (ARN messenger) du TNF α est retrouvé au niveau de l'articulation sacro-iliaque chez les patients atteints de SA active (**Cyrille, 2014**).

L'analyse des tissus prélevés au niveau des articulations sacro-iliaques de patients atteints de SA active a permis de mettre en évidence des infiltrats cellulaires faits de lymphocytes T et de macrophages responsables d'une forte production de TNF α au sein du processus inflammatoire (**Lanfant et al., 2009**).

▪ Efficacité clinique à court terme

Trois études pivots ont évalué l'impact de l'éтанercept, de l'infliximab et de l'adalimumab chez des malades atteints de SA avérée (évoluant en moyenne depuis une dizaine d'années) active (BASDAI > 4) et n'ayant pas d'ankylose complète du rachis (sauf 3 % des patients de l'étude ATLAS). Les trois molécules ont montré leurs capacités à contrôler très rapidement, en l'espace de 2 semaines, les signes et les symptômes de la maladie. Par rapport au placebo, ces trois molécules ont montré une

amélioration significative de l'atteinte axiale et articulaire périphérique, de la fonction mesurée par l'indice BASFI, de la fatigue et de la qualité de vie (**Yahyaoui, 2016**).

De plus, leurs effets ont été bénéfiques sur la mobilité rachidienne, cette mobilité a été estimée par différents paramètres (expansion thoracique, distance occiput-mur, BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Matrology Index)...). Par contre, l'impact sur les enthèses est plus nuancé. La réponse clinique évaluée sur 3 et 6 mois des trois molécules est plus importante qu'avec le placebo. Les résultats sont comparables entre les trois molécules avec une réponse ASAS20 observée chez 60 % des malades et une amélioration d'au moins 50 % du BASDAI chez 1 malade sur 2. La sous analyse des 11 patients ayant une colonne en bambou, inclus dans l'étude ATLAS, ont montré que 50 % des malades traités par adalimumab atteignaient une réponse ASAS20 à 12 semaines et 75 % à 1 an. Mais ces résultats doivent être confirmés avant de conclure à l'efficacité des anti-TNF α sur l'ankylose rachidienne. La réponse clinique observée avec les trois molécules est corrélée à une régression rapide et quasi complète des lésions inflammatoires mises en évidence en imagerie par resonance magnétique (IRM), surtout pour les lésions siégeant au niveau du rachis dorsal et lombaire (diminution en moyenne de 50 à 55 % du score IRM en 12 semaines pour les trois molécules, et une augmentation de 10 % pour le placebo). La régression est bien documentée pour les lésions inflammatoires localisées au niveau des articulations sacro-iliaques (notamment avec l'adalimumab). La régression des signes observés en IRM apparaît bien corrélée à la diminution des taux de la CRP (**Lanfant *et al.*, 2009**).

▪ Efficacité à moyen terme

Il a été observé actuellement un recul de 2 à 4 ans (selon la molécule), qui montre, sur le long terme, les effets des anti-TNF α sur les signes et les symptômes de la maladie, la fonction, la mobilité et la qualité de vie sont maintenus. Avec un traitement par infliximab (5 mg/kg ou 7,5 mg/kg), une amélioration significative et durable de l'indice BASDAI (score < 3) est observée chez 60 % des patients sur une période de 2 à 3 ans selon les études. Avec l'adalimumab et l'éta nercept une réponse ASAS40 a été observée dans 50 % des cas avec un recul de 2 et 4 ans respectivement. Dans la SA avérée, l'efficacité soutenue et durable des anti-TNF α n'est observée qu'en cas de traitement continu. Si le traitement par anti-TNF α est arrêté, une reprise de l'évolution de la maladie est observée dans des délais variables. D'après une étude randomisée sur 247 patients atteints de SA active, la réponse ASAS20 mesurée au long terme est plus importante chez les patients recevant un traitement par anti-TNF α régulier que chez ceux traités uniquement lors de l'apparition des symptômes (**Lanfant *et al.*, 2009**).

▪ Effets sur les principales manifestations extra-articulaires associées

Les trois anti-TNF α ont montré leurs capacités à réduire d'au moins 50 % le nombre d'épisodes d'uvéite antérieure aigüe chez les patients atteints de SA ayant des antécédents d'uvéite aigüe récidivante, d'uvéite chronique ou d'uvéite asymptomatique en début de traitement. Les effets semblent plus prononcés pour les AC monoclonaux anti-TNF α . La majorité des poussées d'uvéite survenant lors d'un traitement par anti-TNF α sont d'intensités faibles à modérées. L'effet préventif sur les nouvelles poussées d'entérocolopathie inflammatoire (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) associées à la SA est plus important avec les anticorps monoclonaux et surtout avec l'infliximab alors que les trois molécules ont les mêmes effets sur les signes de la SA (**Lanfant *et al.*, 2009**).

▪ Impact sur la progression structural

Pour que les anti-TNF α aient un effet structural, il faut qu'ils empêchent la destruction articulaire et l'ankylose osseuse. Dans la SA, cette notion est difficile à démontrer de façon rigoureuse, compte tenu de la lenteur d'évolution radiologique des lésions, et de l'impossibilité de maintenir des patients sous placebo durant une période prolongée. Il semble exister un lien entre l'inflammation et l'apparition de syndesmophytes dans la mesure où le développement de nouveaux syndesmophytes est plus important sur des coins vertébraux antérieurs qui ont été le siège des lésions inflammatoires. Mais un découplage entre les deux phénomènes n'est pas exclu au vu des données fournies par certains modèles animaux et l'absence d'impact des anti-TNF α sur le développement de telles constructions osseuses pendant un traitement de 2 ans. Ces dernières observations pourraient suggérer un contrôle imparfait des lésions inflammatoires par les anti-TNF α et/ou l'existence de mécanismes indépendants du TNF α (**Lanfant *et al.*, 2009**).

3.2.4. Indication des anti-TNF α chez une personne atteinte de SA

Avant l'induction d'un traitement anti-TNF α le malade doit répondre à quatre critères majeurs: la SA doit être diagnostiquée, la maladie doit être active, que les traitements antérieurs n'ont pas été suffisants et que le malade n'a pas de contre-indications à l'utilisation des anti-TNF α (**Pham *et al.*, 2007**).

3.2.4.1. Diagnostic de SA

L'indication des anti-TNF α peut être considérée si le diagnostic de SA est certain. Cette certitude de diagnostic s'appuiera, sur les critères de New York modifiés ou, en leur absence, sur des atteintes caractéristiques sacro-iliaques du rachis, ou des sites périphériques mis en évidence sur les radiographies ou le scanner (atteinte structurale) ou l'IRM (atteinte inflammatoire). Le diagnostic sera porté par un médecin spécialiste (rhumatologue) ayant une expertise dans la prise en charge de la SA (Pham *et al.*, 2007) (Figure 10).

3.2.4.2. Activité de la maladie

Trois critères relatifs à l'activité peuvent s'appliquer à la prise en charge de la SA par les anti-TNF α :

- Activité de la maladie malgré les traitements conventionnels
- Sévérité de la maladie (traitement préventif des atteintes structurales)
- Facteurs prédictifs de la réponse au traitement par anti-TNF α .

Il a été décidé par le groupe d'experts de rhumatologies de ne retenir pour l'indication de ces traitements que le premier critère, à savoir la persistance d'une maladie active malgré les traitements conventionnels (Pham *et al.*, 2007). Les anti-TNF α seront proposés chez des patients avec une maladie active. L'activité de celle-ci devra être constatée à deux visites successives, espacées d'au moins quatre semaines. L'activité de la maladie sera définie à partir de deux sources: le malade par un autoquestionnaire et le médecin par son évaluation globale. Une maladie active sera définie par un score de BASDAI supérieur ou égal à 4 (sur l'échelle de 0 à 10) pour les formes à prédominance axiale et si le nombre d'articulations douloureuses et d'articulations gonflées est supérieur ou égal à 3 (sur 76/78 articulations totales). Pour que la maladie soit considérée comme active il faut en plus que le jugement global du médecin soit supérieur ou égal à 4 sur l'échelle visuelle analogique (EVA) quelle que soit la forme clinique. Le jugement global de l'activité par le médecin sera fondé sur l'examen clinique, les résultats des examens biologiques et iconographiques, et particulièrement sur la présence des éléments suivants: coxites actives, synovites et/ou enthésites actives, uvéites actives ou récidivantes, VS ou taux de CRP élevés, présence d'une inflammation du rachis ou des sacro-iliaques et/ou une progression radiologique articulaire périphérique (Pham *et al.*, 2007) (Figure 10).

3.2.4.3. Traitements antérieurs de la SA

Du fait de leurs effets indésirables potentiellement graves (que nous verrons plus loin) notamment infectieux, du manque de données de tolérance à long terme et de leur coût, l'utilisation des anti-TNF α est recommandée en seconde intention dans les malades atteints de SA, si les traitements conventionnels n'ont pas montré leur efficacité. Pour les formes axiales, les traitements de fond classiques n'ont pas démontré leur efficacité. L'échec au traitement conventionnel a été défini par l'inefficacité d'au moins trois AINS, à la dose optimale tolérée (sauf contre-indication) utilisés pendant une période totale d'au moins trois mois. Pour les formes à prédominance périphérique, les anti-TNF α seront administrés après échec des traitements de fond traditionnels (Pham *et al.*, 2007) (Figure 10).

3.2.4.4. Absence de contre-indication à l'utilisation des anti-TNF α

La liste des contre-indications des anti-TNF α a été établie à partir du libellé des AMM. Elles seront détaillées plus loin. Il existe des contre-indications absolues et des contre-indications relatives. Le traitement par anti-TNF α ne sera pas initié en cas de contre-indications absolues. Les contre-indications relatives justifient un avis spécialisé qui doivent faire l'objet d'une discussion avec le patient, des bénéfices et des risques des anti-TNF α dans un tel contexte (Pham *et al.*, 2007) (Tableau 4).

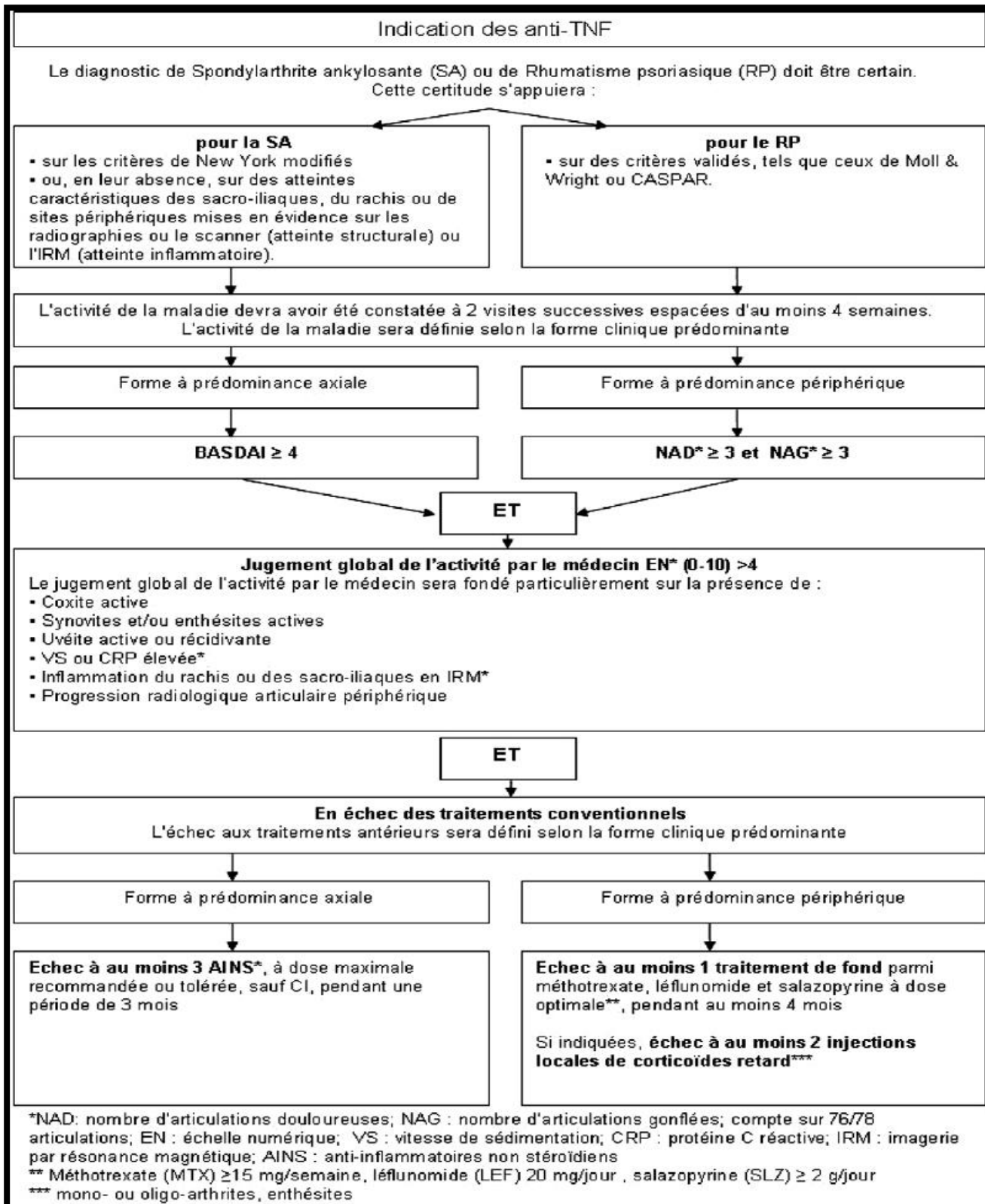


Figure 10: Recommandations d'utilisation des anti-TNFα [9]

Tableau 4. Recommandations d'utilisation des anti-TNF α [9]

I – Indication (suite)		
Force D Niveau 3/4	Situations ou comorbidités à rechercher	<p><u>Contre-indications absolues :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> . Infections actives, aiguës ou chroniques, qu'elles soient bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires (en particulier tuberculose, VIH et infection chronique par le VHB). . Néoplasie ou hémopathie, de moins de 5 ans, à potentiel évolutif. . Insuffisance cardiaque classe III et IV (NYHA). . Maladie démyélinisante. . Grossesse ou allaitement. <p><u>Contre-indication relative, justifiant le cas échéant un avis spécialisé, par ex. :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> . Situations à risque sur le plan infectieux, telles que : <ul style="list-style-type: none"> - Ulcère cutané - Infection chronique - Tuberculose latente non traitée - Sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois - Cathétérisme urinaire à demeure - Diabète non contrôlé, BPCO . Cancers de plus de 5 ans, traités et considérés comme guéris . Lésions précancéreuses, telles que: polypes coliques ou vésicaux, dysplasie du col de l'utérus, myélodysplasie.

3.2.5. Les contre-indications

Il existe des contre-indications absolues à cette catégorie de médicament qui doivent toutes être vérifiées par un bilan pré-thérapeutique. Selon les recommandations d'utilisation des anti-TNF, les contre-indications absolues sont les suivantes (**Tableau 4**):

- « Infections actives, aiguës ou chroniques (bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires).
- Néoplasie ou hémopathie de moins de 5 ans pouvant évoluer
- Insuffisance cardiaque classe III et IV
- Maladie démyélinisante

- Grossesse ou allaitement. »
 - Il existe également des contre-indications relatives pour lesquelles l'avis d'un spécialiste est nécessaire:
« Situation à risque sur le plan infectieux (Ulcère cutané, Infection chronique, Tuberculose latente non traitée, Sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois, Cathétérisme urinaire à demeure, Diabète non contrôlé, BPCO)
 - Cancer de plus de 5 ans, traités et considérés comme guéris
 - Lésion pré-cancéreuses (polypes coliques ou vésicaux, dysplasie du col de l'utérus, myélodysplasie) »
- (Frédérique, 2012 ; Cyril, 2021 ; Groliere, 2019).**

Les anti-TNF α , comme les autres immunothérapies, contre-indiquent l'administration de tous les vaccins vivants: BCG (vaccin contre la tuberculose), ROR (Rougeole, Oreillons, Rubéole), varicelle, fièvre jaune, poliomyélite par voie buccale. Les autres vaccins, dits « inertes », peuvent être administrés chez les patients traités par anti-TNF α : grippe injectable, hépatites A et B, diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, Haemophilus influenzae b, vaccin contre les infections invasives à méningocoques, pneumocoque, fièvre typhoïde. Toutefois, il est souhaitable de s'assurer que toutes les vaccinations nécessaires ont été effectuées avant de débiter un traitement par immunothérapie **(Solène, 2014).**

Les anti-TNF α sont contre indiqués pendant la grossesse. La prescription d'anti-TNF α chez la femme en âge de procréer nécessite l'utilisation d'une contraception efficace. Pour l'instant aucune preuve d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'a été rapportée. En l'absence de données suffisantes, les anti-TNF α ne sont pas recommandés pendant la grossesse. Cependant des rapports post-marketing portant sur environ 300 grossesses sous infliximab n'ont pas révélé d'effets inattendus sur le déroulement de la grossesse. L'expérience clinique disponible pour l'infliximab est trop limitée pour exclure tout risque. Pour ce qui est de l'adalimumab et de l'étanercept aucune étude n'a été réalisée chez la femme enceinte. En raison de l'inhibition du TNF α , les anti-TNF α administrés pendant la grossesse pourraient affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Si une grossesse est envisagée, l'instauration d'un anti-TNF α n'est pas recommandée. Les femmes en âge de procréer doivent poursuivre pendant 5 mois leur contraception après l'arrêt de l'adalimumab. Une contraception efficace doit être poursuivie pendant au moins 6 mois après l'arrêt de l'infliximab **(Rerdriger, 2005).**

L'allaitement maternel n'est pas recommandé, par principe de précaution. On ne sait pas si les anti-TNF α se retrouvent dans le lait maternel. Mais les immunoglobulines peuvent être excrétées dans

le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter si elles reçoivent des anti-TNF α . Les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins cinq mois après la dernière injection d'adalimumab et 6 mois après le traitement par infliximab (**Liote, 2005**).

3.2.6. Initiation du traitement anti-TNF α

D'après les recommandations de la société française de rhumatologie, l'initiation du traitement nécessite un bilan pré thérapeutique, le choix de la molécule et les traitements associés (**Pham et al., 2007**).

3.2.6.1. Le bilan préthérapeutique

Un bilan pré-thérapeutique est recommandé avant la mise en place du traitement (**Tableau 5**). Le blocage du TNF α par les agents biologiques augmente certains risques infectieux, notamment celui de réactivation d'une tuberculose latente lors de la mise en route du traitement. Il est donc recommandé de procéder au dépistage d'une tuberculose latente. Elle est avérée, une prophylaxie adaptée doit être mise en place, selon les recommandations de l'AFSSAPS. Avant d'initier le traitement, il faut prendre soin d'éradiquer tout foyer infectieux, ou prendre des mesures préventives vis-à-vis d'autres infections potentielles. Le médecin vérifiera si les vaccins et les rappels sont à jour. Il sera même conseillé au malade de se faire vacciner contre la grippe et contre le pneumocoque pour les sujets à risque. L'utilisation des anti-TNF α augmente le risque de réactivation d'une tuberculose latente qui doit par conséquent être dépistée et traitée avant toute initiation d'un tel traitement. L'AFSSAPS a publié des recommandations nationales pour la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α [**10**].

Recommandation de l'AFSSAPS concernant le dépistage et la prise en charge d'une tuberculose latente avant la mise en route d'un anti-TNF α (**Fathia, 2013**).

→Dépistage des sujets à risqué

Le dépistage repose sur l'interrogatoire, la réalisation systématique d'une intra dermo-réaction (IDR) à la tuberculine lue à la 72ème heure, et d'une radiographie du thorax de face et de profil. Une tuberculose latente peut survenir en cas de (**Fathia, 2013**):

- Primo-infection (virage ou augmentation de l'IDR à la tuberculine de plus de 5 mm, après contact avec une personne atteinte d'une tuberculose bacillifère)
- Les sujets à fort risque de réactivation tuberculeuse sont:

- o Les sujets ayant fait une tuberculose dans le passé, mais ayant été traités avant 1970 ou n'ayant pas eu un traitement d'au moins 6 mois comprenant dans les 6 mois au minimum 2 mois de l'association rifampicine avec pyrazinamide
- o Les sujets ayant été en contact proche avec une personne ayant développée une tuberculose pulmonaire
- o Les sujets ayant une IDR à la tuberculine supérieure à 5 mm plus de 10 ans après une vaccination par le BCG ou phlycténulaire, n'ayant jamais fait de tuberculose active et sans avoir reçu de traitement
- o Les sujets ayant des séquelles tuberculeuses importantes sans que l'on ait la certitude d'un traitement stérilisant Les sujets qui ont eu une tuberculose suffisamment traitée ne sont pas à risque (**Fathia, 2013**).

→ Tuberculose active

Les personnes suspectées de tuberculose active devront bénéficier d'un bilan diagnostique complet ainsi que d'un traitement antituberculeux adapté. Le traitement curatif est le suivant: rifampicine (10 mg/kg/j en une seule prise), isoniazide (4 mg/kg/j), pyrazinamide (20 mg/kg/j), éthambutol (15 à 20 mg/kg) en une seule prise pendant les deux premiers mois, poursuivi ensuite par une bithérapie: rifampicine + isoniazide. Que ce soit une tuberculose latente ou une tuberculose active le traitement par anti-TNF α doit être différé (**Fathia, 2013**).

→ Prise en charge d'une tuberculose latent

Avant d'instaurer un traitement par anti-TNF α , il faut mettre en route une chimioprophylaxie antituberculeuse chez tous les sujets à risque de réactivation tuberculeuse. Cette prévention doit être appliquée au moins 3 semaines avant le début du traitement (**Fathia, 2013**).

Modalités du traitement prophylactique: 3 schémas thérapeutiques possibles:

- Rifampicine (RifadineR): 10 mg/kg/j en une seule prise+ isoniazide (RimifonR): 4 mg/kg/j, pendant 3 mois. L'association rifampicine + isoniazide (RifinahR) : 2cp/j en une seule prise, pendant 3 mois, permet une administration simplifiée
- L'isoniazide seul: 5 mg/kg/j, pendant 9 mois, est une alternative en cas de toxicité ou chez les sujets très âgés ou cirrhotiques
- En cas de contre-indication à l'isoniazide ou de souches résistantes à cette molécule, le traitement consiste à l'association rifampicine: 10 mg/kg/j + pyrazinamide: 20 mg/kg/j, en une seule prise pour les deux traitements et pendant 2 mois avec une surveillance stricte des transaminases. Ce schéma est à

éviter en raison de sa toxicité hépatique potentielle chez les patients porteurs d'une hépatopathie, les patients alcooliques ou les patients recevant un autre traitement hépatotoxique (**Fathia, 2013**).

3.2.6.2. Le choix de la molécule

Quatre molécules ont pour l'instant obtenu une AMM dans la SA. Il s'agit de l'infliximab depuis juin 2003, de l'éta nercept depuis janvier 2004, l'adalimumab depuis juin 2006 et une toute nouvelle molécule qui a reçue une AMM pour la SA au mois d'octobre 2009 : golimumab mais il n'est pas encore disponible. Il n'y a pas de hiérarchie des molécules anti-TNF α fondée sur l'efficacité. En effet il n'existe aucun essai contrôlé comparant directement les trois agents actuellement disponibles. Le choix sera fonction d'une décision partagée entre le médecin et le patient en fonction des données de tolérance disponibles et des caractéristiques du patient: son avis, ses antécédents, ses comorbidités, son observance attendue et le suivi du patient (**tableau 5**). Le choix de la molécule doit tenir compte du mode d'administration souhaité pour le patient. L'infliximab est administré par des perfusions intraveineuses toutes les 6 à 8 semaines. L'adalimumab est administré en injection sous cutanée toutes les deux semaines; tout comme l'éta nercept mais dont le rythme d'injection est de deux fois par semaine. Le risque d'infections sévères est le même pour les trois molécules aux doses usuelles selon les données de tolérance disponibles. Le risque de tuberculose semble plus important pour l'adalimumab et l'infliximab que pour l'éta nercept. En cas de maladie inflammatoire chronique intestinale évolutive associée à la SA, la préférence ira aux anticorps monoclonaux (**Lanfant et al., 2009 ; Pham et al., 2007**).

3.2.6.3. Les traitements associés

Il n'y a pas d'arguments cliniques disponibles pour recommander une association systémique d'un traitement de fond conventionnel en terme d'efficacité avec l'anti-TNF α dans la SA (**Tableau 6**). Une étude a été réalisée sur 19 patients pour évaluer l'efficacité du méthotrexate associé à l'infliximab (**Perez et al., 2007**). La seule différence entre le groupe recevant l'infliximab et le groupe auquel il a été administré l'infliximab et le méthotrexate est la différence d'âge et l'ancienneté de la maladie. Les résultats de l'étude laissent penser que l'infliximab diminue l'activité de la maladie et que cet effet est plus net en cas d'administration concomitante de méthotrexate. L'association de l'infliximab au méthotrexate semble améliorer la réponse thérapeutique dans la active (**Perez et al., 2007**).

Toutefois, des études plus vastes et plus prolongées sont nécessaires pour étudier les avantages possibles de l'association. L'association d'un traitement de fond conventionnel immunosuppresseur à

l'infliximab pourrait éventuellement prévenir ou réduire l'apparition d'anticorps anti infliximab. Les données proviennent d'études menées dans d'autres pathologies comme la maladie de Crohn et la PR. Ces données suggèrent qu'une augmentation du risque de réaction allergique et qu'une diminution de la réponse au traitement, seraient associées au développement d'anticorps anti-infliximab. Il a été observé que l'inefficacité de l'infliximab dans la polyarthrite rhumatoïde est corrélée à de faibles taux sériques d'infliximab et à la présence d'anticorps anti-infliximab. Des résultats similaires ont été observés avec l'adalimumab (Perez *et al.*, 2007).

3.2.6.4. Suivi et surveillance à mettre en place dès l'initiation d'un traitement par anti-TNF α

Les malades atteints de SA doivent être suivis par un rhumatologue en association avec le médecin traitant. Le suivi des patients est basé sur l'efficacité des traitements et sur la recherche d'éventuels effets indésirables (Tableau 6).

Tableau 5. Recommandations d'utilisation des anti-TNF α [9]



 II – INITIATION 		
Force D Niveau 3 / 4	1 – Bilan pré-thérapeutique	<u>Examens complémentaires à demander</u> <ul style="list-style-type: none"> . Hémogramme . Electrophorèse des protéides sériques . Transaminases . Sérologie des hépatites B et C ; sérologie VIH (après accord patient) . Ac anti-nucléaires ; si significativement positifs, Ac anti-ADN natifs . Radiographie de thorax . Intradermoréaction à la tuberculine (5 Unités) . Contrôle et mise à jour des vaccinations : vaccin anti-grippal et anti-pneumococcique chez les sujets à risque . En fonction de la clinique, la recherche d'une infection urinaire, sinusienne ou dentaire peut être justifiée
↓		
Force C Niveau 3	2 – Choix de la molécule	<u>Il n'y a pas de hiérarchie des molécules anti-TNF fondée sur l'efficacité.</u> Le choix se fera dans le cadre d'une décision partagée avec le patient, sur : <ul style="list-style-type: none"> - <u>les données de tolérance disponibles</u> Le risque d'infection sévère apparaît similaire avec les 3 molécules à doses usuelles. Cependant, le risque de tuberculose semble plus important avec l'infliximab et l'adalimumab qu'avec l'étanercept. - <u>les caractéristiques du patient</u> En cas de MICI évolutive associée, la préférence ira aux anticorps monoclonaux (infliximab, adalimumab)

Tableau 6. Recommandations d'utilisation des anti-TNF α [9]

II – Initiation (suite)		
Force D Niveau 3/4	Surveillance	<p>Le suivi des patients atteints de SA ou de RP traités par anti-TNFα sera assuré par un médecin spécialiste en rhumatologie en association avec le médecin traitant.</p> <p>Le suivi des patients, la surveillance de l'efficacité des traitements et de l'apparition d'éventuels effets indésirables doit comprendre :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour la clinique : <ul style="list-style-type: none"> - recueil des mesures d'activité et de sévérité définis par l'ASAS*, en particulier : <ul style="list-style-type: none"> - évaluation globale de la maladie par le patient - douleur - mesures de mobilité rachidienne - BASDAI - nombre d'articulations gonflées et/ou douloureuses. - recherche systématique d'effets indésirables des traitements et recueil de la dose cumulée de PUVAthérapie • Pour la biologie : <ul style="list-style-type: none"> - vitesse de sédimentation, protéine C-réactive, hémogramme, transaminases - paramètres de suivi des traitements associés • Pour l'imagerie : <p>La prescription d'anti-TNFα en l'état actuel des connaissances ne modifie pas les pratiques usuelles de surveillance par imagerie des SA et RP. En effet, les lésions radiologiques apparaissent tardivement dans les formes axiales de spondylarthropathies, sans que l'histoire naturelle de ces lésions ne soit encore bien connue. D'autres techniques d'imagerie (imagerie par résonance magnétique et échographie) sont en cours de validation.</p> • Le rythme de suivi sera différent en fonction des molécules et de leur voie d'administration. <ul style="list-style-type: none"> - Pour les patients traités par infliximab, le suivi clinique et biologique se fera au moment des perfusions - Pour les patients traités par anti-TNFα par voie sous-cutanée, le suivi clinique et biologique se fera tous les 2 à 3 mois.

*ASsessment in Ankylosing Spondylitis working group.

3.2.7. Adaptation thérapeutique

Toujours d'après les recommandations de la société française de rhumatologie (**Pham *et al.*, 2007**), l'adaptation thérapeutique doit être réalisée en cas de non réponse, en cas d'intolérance et en cas

de rémission. Pour adapter le traitement, les experts ont dû définir un objectif thérapeutique en fonction de la forme clinique du rhumatisme:

- Pour les formes axiales : amélioration du BASDAI d'au moins deux points sur une échelle de 0 à 10
- Pour les formes périphériques: amélioration d'au moins 30 % du nombre d'articulations gonflées et du nombre d'articulations douloureuses. Le manque de données sur la tolérance à long terme de ces traitements ainsi que leur coût justifient de ne pas poursuivre un agent anti-TNF α en cas d'inefficacité du traitement après six à douze semaines de traitement (**Pham et al., 2007**).

3.2.7.1. Adaptation en cas de non réponse

Il n'y a pas d'arguments pour recommander l'introduction d'un traitement de fond conventionnel en cas de non réponse aux anti-TNF α (**Pham et al., 2007**) (**Tableau 7**).

Différents essais montrent qu'une modification de la fréquence des perfusions ou de la posologie est possible pour l'infliximab. Mais les dernières données de tolérance semblent montrer un effet-dose du risque infectieux et néoplasique. S'il y a échec d'un agent anti-TNF α , il est possible de changer d'agent. Il n'existe pas de hiérarchie en ce qui concerne l'efficacité des molécules anti-TNF α . Des différences d'efficacité chez un même individu peuvent avoir lieu. Certains patients ne répondent pas de façon primaire à l'un des anti-TNF α . Actuellement, il n'existe pas d'indicateur pour prédire la réponse chez un patient de tel ou tel anti-TNF α (**Pham et al., 2007**).

3.2.7.2. Adaptation en cas d'intolérance

Certaines réactions d'intolérance sont communes aux anti-TNF α , alors que d'autres sont spécifiques à chaque anti-TNF α . En théorie, il est possible de changer de molécule anti-TNF α si la réaction d'intolérance est due à la molécule anti-TNF α . Cette théorie doit être discutée au cas par cas (**Pham et al., 2007**) (**Tableau 7**).

3.2.7.3. Adaptation en cas de rémission

En cas de rémission de la maladie, le groupe d'experts recommande une réduction voire un arrêt du traitement anti-inflammatoire associé (**Pham et al., 2007**). Si la rémission est prolongée, il est possible d'envisager une réduction de posologie de l'anti-TNF α . Cependant, il n'existe pas de définition univoque de la rémission, ni de définition du caractère prolongé de cette rémission (**Pham et al., 2007**) (**Tableau 7**).

Tableau 7. Recommandations d'utilisation des anti-TNF α [9]

<u>III - Adaptation</u>		
Force D Niveau 3/4	Objectif thérapeutique	<p>Pour les formes axiales : amélioration du BASDAI d'au moins 2 points sur une échelle de 0 à 10</p> <p>Pour les formes périphériques : amélioration d'au moins 30% du nombre d'articulations gonflées et du nombre d'articulations douloureuses</p> <p>Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 6 à 12 semaines de traitement, le traitement anti-TNF sera considéré comme insuffisamment efficace et arrêté</p>
Force C Niveau 1/ 3/4	En cas de non-réponse	<ul style="list-style-type: none"> – Il n'y a pas d'argument pour recommander l'introduction d'un traitement de fond – Une modification de la fréquence des perfusions ou de la posologie est possible pour l'infliximab, sans arguments pour soutenir un rythme inférieur à toutes les 6 semaines ou une posologie supérieure à 5 mg/kg – Le remplacement d'un anti-TNF par un autre anti-TNF est possible
Force D Niveau 3/4	En cas d'intolérance	<p>La reprise ou le changement d'anti-TNF doit être discuté en fonction de la nature de l'effet indésirable</p>
Force D Niveau 3/4	En cas de rémission	<p>En cas de rémission, il est recommandé d'envisager une réduction, voire un arrêt, du traitement anti-inflammatoire associé.</p> <p>En cas de rémission prolongée, il est possible d'envisager une réduction de l'anti-TNF alpha.</p>

3.2.8. Anticorps monoclonaux: Infliximab (REMICADE®), Adalimumab (HUMIRA®), Récepteurs solubles: Etanercept (ENBREL®)

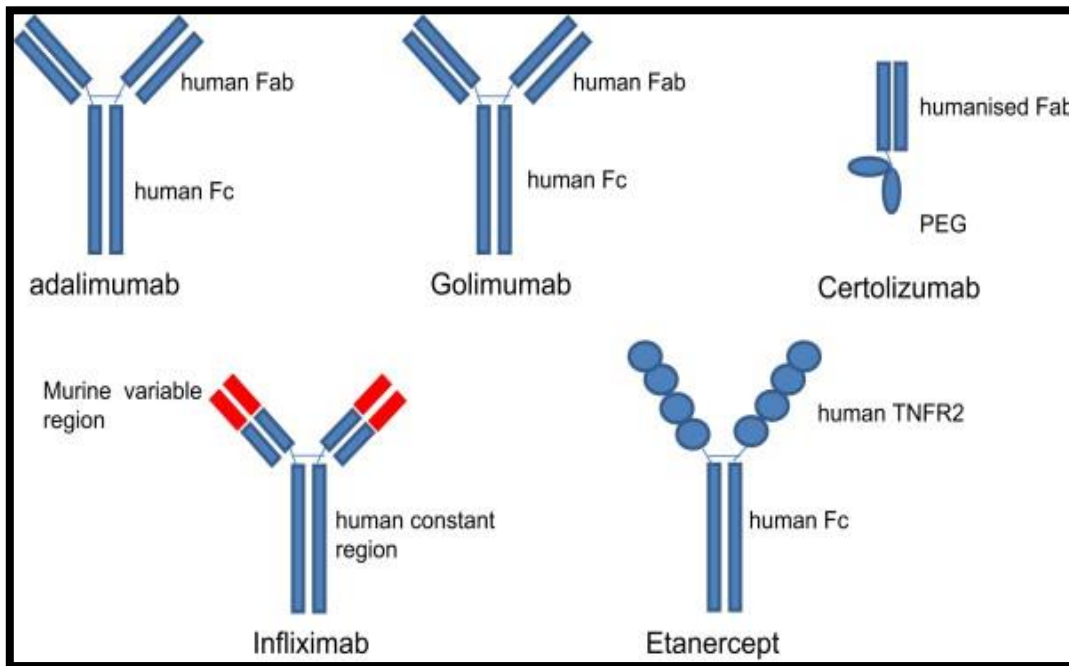


Figure 11: Structure moléculaire des différents anti-TNF α [11]

3.2.8.1. Infliximab

L'infliximab est commercialisé sous le nom de Remicade®. Il s'agit du premier agent biologique bloquant le TNF α , expérimenté dans la SA. L'infliximab a été initialement développé dans la maladie de Crohn. Ses indications se sont étendues à la SA en 2003. Il s'administre par voie intraveineuse en perfusions (Henri, 2013).

L'infliximab est un anticorps chimérique qui possède une partie variable d'origine murine (25%) reconnaissant le TNF α humain et une partie conservée humaine (75 %). L'infliximab se lie avec une grande affinité aux formes solubles et transmembranaires du TNF α mais pas au TNF β . In vivo, l'infliximab forme rapidement des complexes stables avec le TNF α humain. Ce processus équivaut à la perte de bio activité du TNF α , la présence d'une portion murine pourrait expliquer certaines réactions de type allergique décrites avec ce médicament, soit immédiatement au cours de la perfusion, soit de façon retardée, quelques heures voire jours après l'administration du produit. Il peut y avoir une production d'anticorps dirigés contre la partie murine. L'infliximab a une demi-vie qui varie de 8 à 9,5 jours. Il s'agit d'une poudre pour solution à diluer pour perfusion. Il s'administre par voie intraveineuse en milieu hospitalier, à des doses usuelles de 3 à 5 mg/kg. Le schéma thérapeutique standard comporte

une phase d'induction suivie d'un traitement d'entretien. La phase d'induction comporte trois perfusions à J0 (jours de la première perfusion), puis deux semaines après la première perfusion, puis à la 6ème semaine. Le traitement d'entretien consiste, après la phase d'induction, en des perfusions toutes les 6 à 8 semaines. Le délai entre deux perfusions peut être raccourci en cas de perte d'efficacité en fin d'intercure. Si le malade ne répond pas à la semaine 6 aucun autre traitement par infliximab ne doit être administré (Cyril, 2021; Groliere, 2019 ; Henri, 2013) (Figure 12).

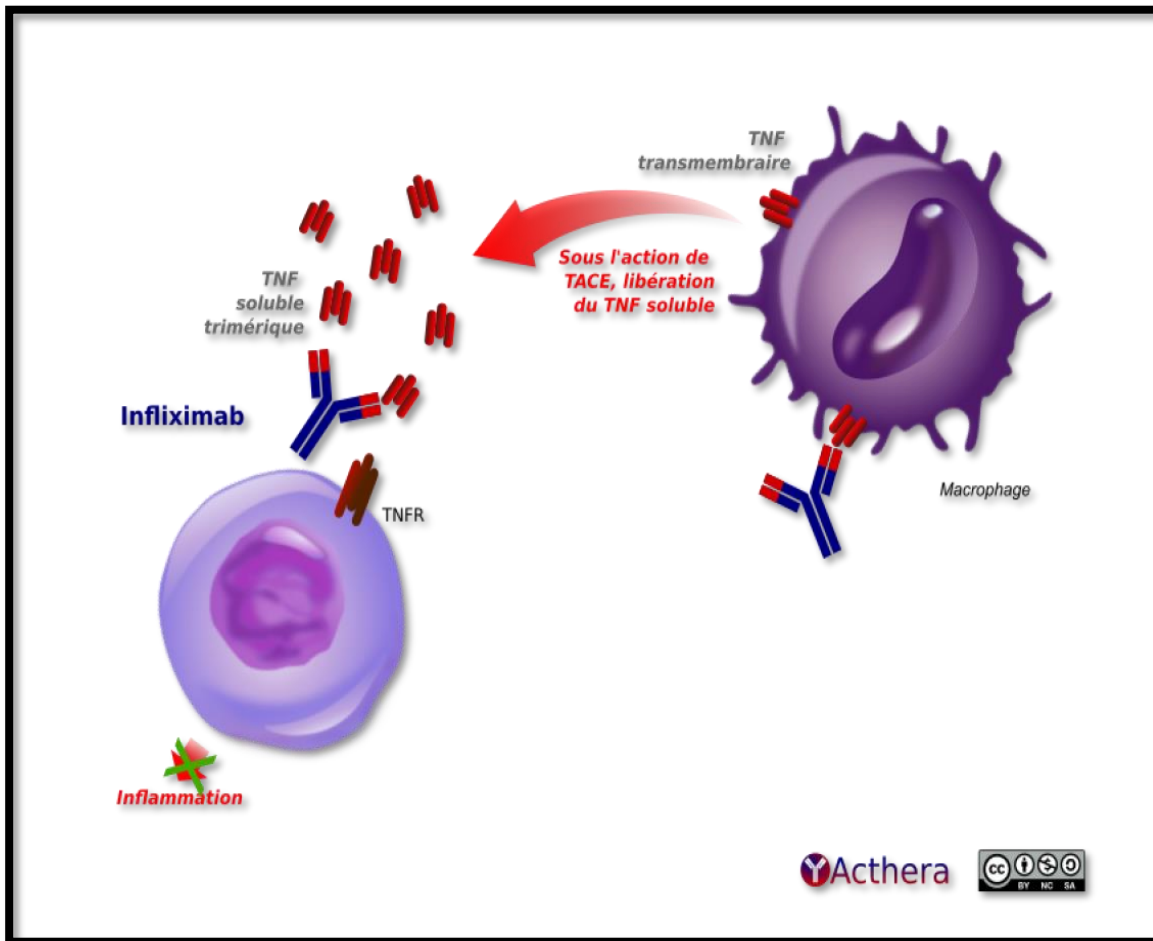


Figure 12: Mécanisme d'action d' infliximab [12]

3.2.8.1.1. Effets indésirables

Réaction lors de l'injection

Les réactions à l'injection dépendent de la voie d'administration (intraveineuse versus sous-cutanée) et des médicaments impliqués. Pour l'infliximab, deux types de réaction sont décrites (Kerbleski *et al.*, 2009):

__les réactions aiguës dans les 24 h (20 %: prurit, flush, urticaire) se traitent, la plupart du temps, par une diminution de la vitesse de perfusion. En général, cette manifestation aiguë tend à ne pas se reproduire (**Kerbleski et al., 2009**).

__Les réactions retardées peuvent se manifester dans les 3 à 14 jours (2, 5 %: rash, prurit, œdème facial, fièvre, arthromyalgie, syndrome sec) (**Kerbleski et al., 2009**).

Elles peuvent être diminuées par l'administration de paracétamol, d'un antihistaminique ou de stéroïdes selon la gravité de l'atteinte (**Lequerre et al., 2006**).

- Douleur gastrique ; nausée
- Infection virale telles que l'hèrpes ou la grippe
- Infection respiratoire haute
- Maux de tête
- Effet secondaire dû à une perfusion
- Douleur
- Augmentation du taux d'enzymes hépatique
- Respiration difficile ou douloureuse ou douleur thoracique
- Tachycardie, anémie, gonflement des ganglions lymphatiques
- Infection du tractus urinaire
- De rare cas de lymphome, tuberculose grave (**Halhali, 2018**).

3.2.8.1.2. Précaution d'emploi

- Administrer sous surveillance médicale spécialisée, avec disposition immédiate des médicaments nécessaires au traitement de réactions anaphylactiques, si besoin après administration préalable d'un antihistaminique et/ou paracétamol (**Halhali, 2018**).
- Absence d'étude chez l'enfant moins de 16ans, l'insuffisant hépatique ou rénal.
- Femme: utiliser une contraception efficace poursuivie de 6 mois au moins après l'arrêt du traitement et d'éviter l'allaitement pendant 6 mois au moins après l'arrêt du traitement (**Halhali, 2018**).

3.2.8.2. Adalimumab

L'Adalimumab est commercialisé sous le nom de Humira®. Il s'agit du troisième agent anti-TNF α qui a reçu une AMM dans le traitement de la SA en juin 2006 [13].

Il s'administre par voie sous-cutané (Cyrille, 2014), est le premier anticorps monoclonal recombinant humain à avoir obtenu une AMM en France (Siberil *et al.*, 2005), d'un point de vue structurel, il s'agit d'une IgG de type 1 totalement humanisée, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois comme le montre la (Ludivine, 2018).

Les séquences qui la composent ont été sélectionnées à partir d'une banque de séquences obtenue par phage display. Cette sélection a permis d'obtenir une molécule de très haute sélectivité et de très haute affinité pour le TNF α , tout en étant parfaitement similaire à une IgG humaine (Mease, 2007).

De point de vue de la pharmacocinétique, il est important de préciser que la concentration maximale est atteinte au bout de 5 jours tandis que la demi-vie d'élimination de l'Adalimumab est de 14 jours (Ludivine, 2018).

Tout comme l'Influximab, Adalimumab possède la capacité de se fixer aux TNF- α circulants et membranaires, il empêche donc ces derniers de se coupler à leurs récepteurs pour exercer leur action pro-inflammatoire. De plus une étude *in vitro* a montré que la molécule est capable d'induire l'apoptose de monocytes humains activés (Shen *et al.*, 2005).

Cette propriété semble être spécifique aux anticorps monoclonaux. Elle pourrait permettre d'expliquer l'absence d'efficacité d'ENBREL® dans le traitement de la maladie de Crohn à la différence de REMICADE® et HUMIRA® (Wong *et al.*, 2008).

La structure entièrement humaine de l'Adalimumab a été développée dans le but de réduire son pouvoir immunogène, ce qui semble efficace. Une étude relève cependant la formation d'anticorps anti-Adalimumab dont la présence semble corrélée avec une diminution de l'efficacité du traitement. Les résultats de cette étude et de celles menées avec Influximab ne peuvent pas être directement comparés car les méthodes de détection des anticorps ne sont pas les mêmes, il semble toutefois que la formation de tels anticorps est moins fréquente avec HUMIRA® qu'avec REMICADE® (Bartelds *et al.*, 2007).

Des études poussées ont permis de mettre en évidence la formation d'anticorps anti-Adalimumab qui semble plus fréquente au cours des monothérapies que lorsque le produit est associé au méthotrexate (Taylor *et al.*, 2004) (Figure 13).

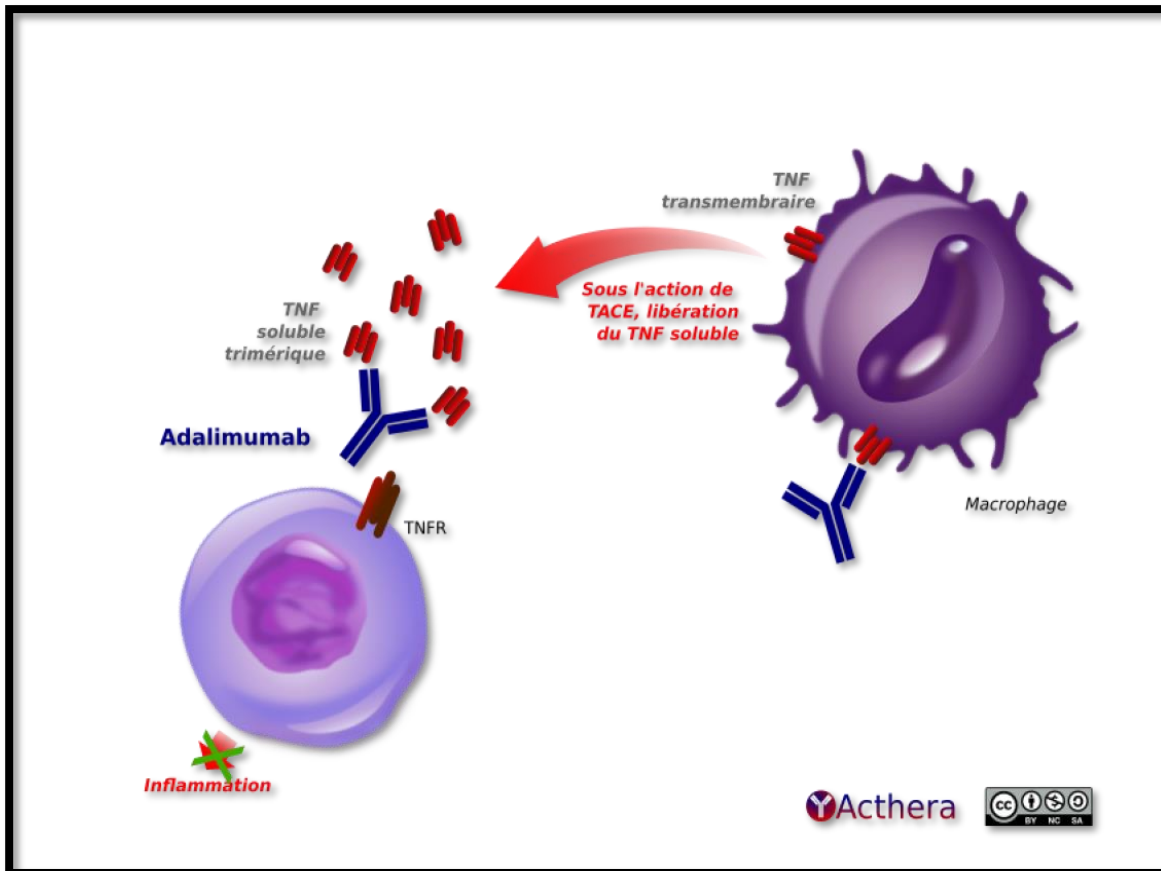


Figure 13: Mécanisme d'action l'adalimumab [12]

3.2.8.2.1. Les effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont:

- Réactions liées à la perfusion: réactions au site d'injection: érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction
- Infections: infections des voies respiratoires supérieures, bronchites et infections urinaires, tuberculose, infections opportunistes invasives, infections graves
- Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs: dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développement de lymphomes ou autres maladies malignes chez les malades traités par adalimumab ne peut être exclue

- Affections démyélinisantes
- Allergie rare
- Rare:

_ Palpitations et tachycardies, hypertensions

_ Troubles sanguins : lymphopénies et anémies (qui sont fréquents), leucopénies, leucocytoses, neutropénies, thrombopénies (**Halhali, 2018**).

3.2.8.2.2. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

- Administrer sous surveillance médicale spécialisée, avec disposition immédiate des médicaments nécessaires au traitement de réactions anaphylactiques, si besoin après administration préalable d'un antihistaminique et/ou paracétamol

- Absence d'étude chez l'enfant moins de 16ans, l'insuffisant hépatique ou rénal.

- Femme: utiliser une contraception efficace poursuivie de 5 mois au moins après l'arrêt du traitement et d'éviter l'allaitement pendant 5 mois au moins après l'arrêt du traitement Association déconseillées: aranika; rifampicine et pyrazinamide (toxicité hépatique potentielle) (**Halhali, 2018**).

3.2.8.3. Récepteurs solubles: Etanercept: Enbrel®

Il existe actuellement deux moyens de neutraliser le TNF α . La première étant de cibler la molécule avec un AcM, comme nous venons de le voir. La seconde consiste à leurrer physiologiquement le TNF (**Ludivine, 2018**).

Pour cela, un récepteur soluble est utilisé. Il s'agit d'une protéine recombinante copiant l'action naturelle de protéines endogènes. En effet, comme nous l'avons abordé précédemment, le TNF est régulé de façon naturelle en cas d'inflammation. Ainsi, circule librement une partie des p55/R1 et des p75/R2, qui a été préalablement clivée par des métalloprotéases, et qui va fixer le TNF sans entraîner de réponse pathogène. C'est donc ce mécanisme de régulation endogène que mime l'étaanercept (**Ludivine, 2018**).

L'étaanercept est commercialisé sous le nom d'Enbrel®. IL s'agit du récepteur soluble du TNF α humain. L'Etanercept a une AMM depuis janvier 2004 pour le traitement de la SA. IL s'administre par voie sous-cutané (VIDAL), Il s'agit d'une protéine de fusion, produite par génie génétique et exprimée dans des cellules ovariennes de hamster chinois. La protéine est dimérisée en fusionnant le domaine de liaison extracellulaire du récepteur TNFR2 (p75) et le domaine Fc de l'IgG1 humaine. L'étaanercept

(récepteur dimère) présente une affinité plus marquée pour le TNF que les récepteurs monomères et sont des inhibiteurs compétitifs beaucoup plus puissants de la liaison du TNF à ses récepteurs cellulaires. L'étanercept est un récepteur soluble qui inhibe de façon compétitive la liaison du TNF α à ses récepteurs. Ce processus équivaut à la perte de bio activité du TNF α . Il se comporte comme un antagoniste des récepteurs du TNF α et du TNF β . L'étanercept a une demi-vie courte d'environ 4 jours. Il s'agit d'une poudre à reconstituer avec son solvant avant l'administration. L'étanercept s'utilise par voie sous cutanée, ce qui permet une utilisation ambulatoire à la dose de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine. Les concentrations sériques de l'administration de 25 mg deux fois par semaine et de 50 mg une fois par semaine sont identiques (Ludivine, 2018 ; Emilie, 2010) (Figure 14).

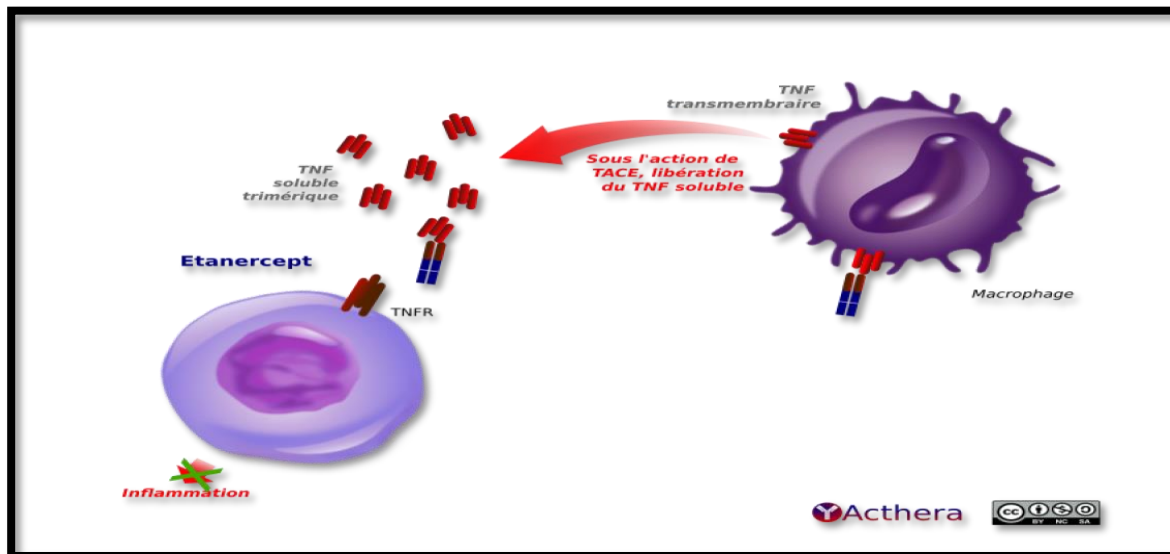


Figure 14: Mécanisme d'action d'etanercept [12]

3.2.8.3.1. effets indésirables

- Une réaction au niveau du point d'injection (douleur, gonflement, démangeaison, rougeur, érythème...), fièvre
- Les infections fréquentes (infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, infections cutanées, cystites) Certains effets secondaires apparaissent plus rarement mais demeurent plus graves:
 - Pneumonie
 - Infections articulaires
 - Effets hématologiques avec une modification anormale de la numération de la formule sanguine

- Réaction allergique avec éruption cutanée, prurit
- Aggravation de certaines affections comme l'insuffisance cardiaque
- Apparition de certaines maladies systémiques comme le lupus érythémateux disséminé (**Halhali, 2018**).

3.2.8.3.2. Précaution d'emploi et interactions médicamenteuses

- Prescription restreinte aux internistes rhumatologues dermatologues et pédiatres
- Administration sous surveillance médicale spécialisée avec disposition immédiate des médicaments nécessaires au traitement de réactions anaphylactiques, si besoin après administration préalable d'un antihistaminique et/ou paracétamol
- surveillance régulière (FNS ; plaquette ; transaminases)
- Arrêt si réaction grave
- Posologie inchangée chez le sujet âgé ; insuffisance hépatique ou rénale
- interrompre le traitement 1 à 2 semaines avant l'intervention chirurgicale programmé
- Femme : utiliser une contraception efficace poursuivie 6 mois après l'arrêt du traitement et éviter l'allaitement pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement
- _Association déconseillée avec l'Anakinra (**Halhali, 2018**).

3.2.9. Le nouvel anti-TNF- α

3.2.9.1. Certolizumab pegol – CIMZIA ®

3.2.9.1.1. Présentation

Ce médicament immunosuppresseur a obtenu son autorisation de mise sur le marché, AMM, en octobre 2009 [13], et est commercialisé par le laboratoire UCB PHARMA SA.

Son utilisation parentérale se fait par voie SC. Il existe deux formes disponibles pour Cimzia ® [15]:

- Boîte de 2 stylos pré-remplis 200 mg/1 mL,
- Boîte de 2 seringues pré-remplies 200 mg/1 mL (**Geiler et al.,2011**).

3.2.9.1.2. Mécanisme d'action

D'après la nomenclature étudiée précédemment, il s'agit d'un fragment d'AcM humanisé ayant pour cible le système immunitaire. Tout d'abord, d'un point de vue structurel, il s'agit d'un fragment

Fab humanisé d'anticorps humanisé recombinant, exprimé dans *Escherichia coli*, couplé à du polyéthylène glycol, PEG, comme l'indique la (Geiler *et al.*,2011).

Le certolizumab pegol neutralise le TNF α par son fragment Fab, aussi bien sous forme soluble que membranaire. L'ajout de PEG permet d'allonger sa demi-vie, tandis que l'absence de domaine Fc empêche la mise en place des mécanismes de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et de CDC (Centers for Disease Control and Prevention), comme nous pouvons l'observer sur la [16] (Figure 15).

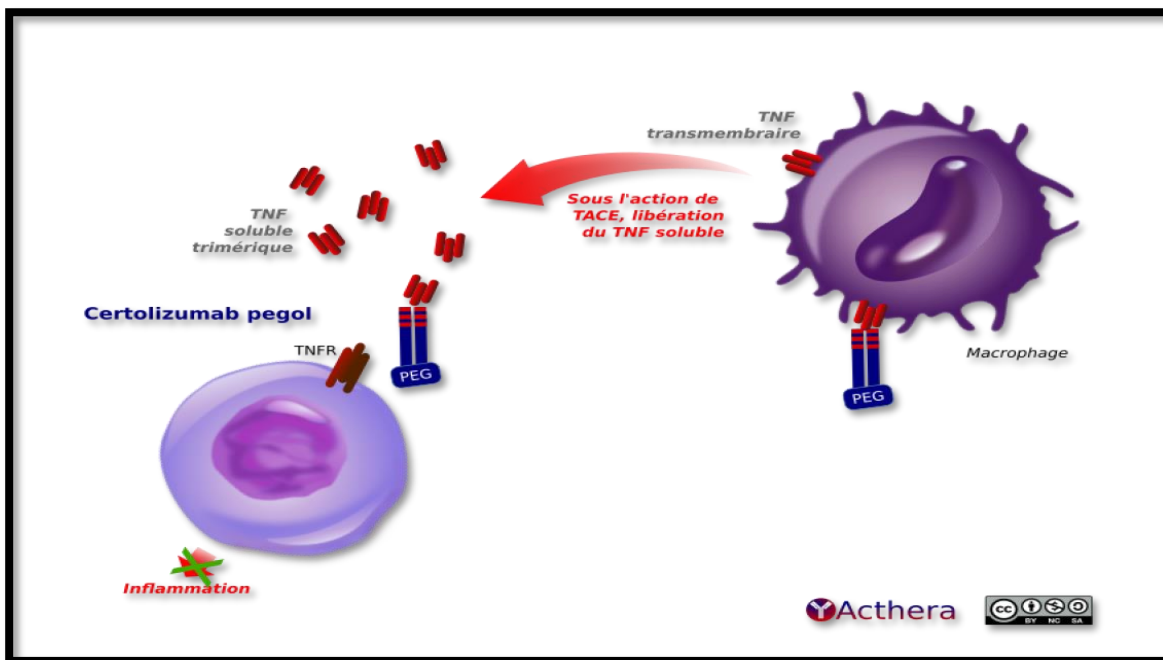


Figure 15: Mécanisme d'action du certolizumab pegol (Kaplon et Carnoy, 2015)

Cette particularité présente quelques avantages: la molécule est par définition beaucoup plus légère que les autres et de ce fait plus simple à synthétiser, de plus, c'est l'absence de mécanismes effecteurs qui peut être à l'origine d'une meilleure tolérance de ce médicament [17]. Du point de vue de la pharmacocinétique, il est important de préciser que la concentration maximale est atteinte entre 54 et 171 heures tandis que la demi-vie d'élimination du certolizumab pegol est de 14 jours [15].

- Cimzia ® est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant :

- SA active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS,
- Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte sans signe radiographique de SA; mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM, et/ou un taux élevé de CRP, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS [15].

3.2.9.2. Golimumab (SIMPONI®)

SIMPONI® est le cinquième et dernier anti TNF α apparu dans l'arsenal thérapeutique des pathologies rhumatismales de l'adulte. Sa première AMM date de 2009, mais il n'est sorti de la réserve hospitalière que depuis le premier août 2012. Il s'agit d'un anticorps monoclonal totalement humain qui se distingue des autres-anti TNF α par son schéma d'administration qui consiste en une seule injection mensuelle (contre 2 injections par mois avec HUMIRA®). Il ne représente qu'une alternative aux autres-anti TNF α disponibles dans les mêmes indications mais pourrait prendre une place plus importante grâce à ce schéma d'administration particulier. Golimumab a été développé sur des souris génétiquement modifiée pour produire des immunoglobulines humaines. Après immunisation de ces dernières contre le TNF α humain, le clone produisant golimumab a été sélectionné pour ses caractéristiques, en particulier la quantité et la stabilité de la molécule produite ainsi que son affinité pour les différentes formes de TNF α . La molécule est aujourd'hui produite à l'échelle industrielle sur des cultures cellulaires à l'aide de perfuseurs (**Mazumdar et Greenwald, 2009**).

Golimumab est donc un AC monoclonal humain de type IgG1 qui peut être considéré comme une version entièrement humaine de l'infliximab. En effet les régions constantes des deux molécules sont identiques. Seule la partie variable diffère puisque ces domaines sont d'origine murine dans l'infliximab alors qu'ils sont totalement humains pour le golimumab (**Zhou et al., 2007**).

Cette structure entièrement humaine permet de réduire l'immunogénicité de la molécule. Toutefois, des AC anti-golimumab ont été détectés chez près de 5 % des personnes traitées. Le faible nombre de cas ne permet pas de déterminer clairement l'effet de ces AC sur la tolérance et l'efficacité du produit, mais les AC testés se sont révélés être neutralisants dans la grande majorité des cas. Ce qui laisse supposer qu'ils pourraient réduire l'efficacité du médicament. Comme cela a déjà été observé avec les autres anti-TNF α , l'association d'un traitement par méthotrexate permet de réduire la fréquence de survenue de ces AC. La demi vie d'élimination du produit est estimée à 12 +/- 3 jours [18].

In vitro, le golimumab semble présenter une affinité pour le TNF α circulant et une capacité d'inhibition de ce dernier, comparables à celles de l'etanercept et donc supérieures à celles de l'infliximab ou de l'adalimumab. Il semble également capable d'induire les fonctions effectrices médiées par le fragment Fc telles que la lyse cellulaire dépendante des AC et la cytolyse médiée par le complément (**Shealy et al., 2010**).

Ce qui ne paraît pas surprenant puisque cette partie Fc est identique à celle de l'infliximab. De nombreuses études *in vivo* ont été menées à travers le monde. Leurs résultats montrent que l'efficacité et la tolérance de SIMPONI® semblent comparables à celles des autres anti-TNF α , les données concernant la tolérance à long terme restent toutefois très limitées [18].

La formulation de la solution de SIMPONI® a été établie dans le but de minimiser le volume à injecter afin de réduire la douleur liée à l'injection (Kay et Rahman, 2009).

Si le suivi post-commercialisation confirme ces résultats, le golimumab pourrait permettre d'améliorer le retentissement du traitement sur la qualité de vie des patients grâce à son schéma d'administration d'une injection par mois (Kay et Rahman, 2009).

3.3. Les autres biothérapies

3.3.1. Les anti-IL-1

L'IL-1 est une autre cytokine majeure de la réaction inflammatoire. Le système IL-1 comprend deux molécules agonistes, l'IL-1 α et l'IL-1 β , et une molécule antagoniste l'IL1 receptor antagonist (IL-1 Ra) (Bardin *et al.*, 2007).

3.3.1.1. Mécanisme d'action

L'action biologique des IL-1 est liée à la fixation au récepteur membranaire de type 1 (IL-1RI). La liaison à ce récepteur est contrôlée par deux molécules: le récepteur de type II (IL-1RII) et l'IL-1Ra. L'IL-1RII est exprimé à la surface des cellules qui expriment également l'IL-1RI. Cependant, la liaison de l'IL-1 à l'IL-1RII n'induit aucun signal. Sa forme soluble joue un rôle physiologique inhibiteur. L'IL-1-Ra inhibe par compétition la liaison de l'IL-1 à l'IL1RI et ainsi inhibe la transduction du signal (Bardin *et al.*, 2007) (Figure 16).

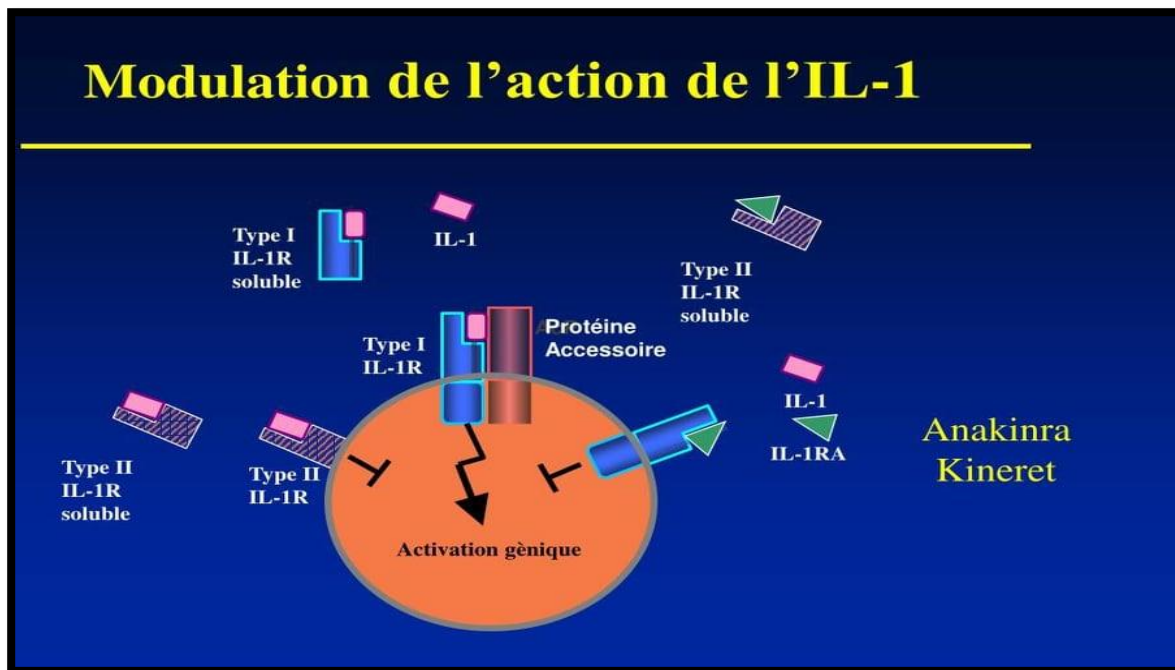


Figure 16: Modulation de l'action de l'IL-1 (Bardin *et al.*, 2007)

L'IL-1RA a été développé sous le nom d'anakinra (Kineret®). L'IL-1 est une cytokine impliquée dans les rhumatismes inflammatoires chroniques et surtout la polyarthrite rhumatoïde. Des données récentes invitent à envisager l'IL-1 comme une cible éventuelle d'intervention thérapeutique dans la SA (Wendling, 2005).

Deux études ouvertes pilotes ont été très récemment rapportées. Ces études évaluent la réponse clinique et IRM de l'anakinra à 100mg/jour en sous cutané dans la SA active à court et moyen terme. La première a évalué l'efficacité de l'anakinra durant trois mois chez neuf patients. A trois mois, l'amélioration clinique est significative pour l'activité (BASDAI), la fonction (BASFI), la qualité de vie, l'inflammation biologique. Les 2/3 des patients atteignent un niveau de réponse ASAS20. Pour ce qui est de l'IRM (suivis pour 8 patients) les lésions inflammatoires enthésiques initiales disparaissent à 61 % totalement ou s'améliorent après trois mois de traitement. La seconde étude porte sur 20 patients réfractaires aux AINS et traités par anakinra pendant 24 semaines. Une réponse ASAS20 est obtenue chez 26 % des patients, ASAS40 chez 21 % et ASAS70 chez 10 % d'entre eux à six mois. 21 % des patients ont une amélioration de 50 % du BASDAI à six mois, sans modification de la CRP ou du score IRM. Globalement pour l'ensemble du groupe, il n'y a pas d'amélioration pour les moyennes du BASDAI, du BASFI, du BASMI, de la douleur et des évaluations globales. Dans les deux études, le traitement est bien toléré, avec des réactions locales au point d'injection. Les résultats cliniques sont en

deçà des espérances attendues d'une biothérapie surtout compte tenu de l'efficacité démontrée des anti-TNF α dans cette pathologie. Le petit nombre de patients est à considérer mais il est voisin du nombre de patients lors des premières études sur les anti-TNF α qui ont montré des résultats plus encourageants. Ces études cliniques préliminaires ouvertes ne permettent pas de démontrer l'efficacité de l'anakinra dans le traitement de la SA (**Wendling, 2005**).

3.4. Les biothérapies utilisées dans l'axe IL-23/IL-17

Comme on le voit dans les sections "Étiologie" et "Pathophysiologie", des taux élevés d'IL-23 et d'IL-17 ont été trouvés dans le sérum de patients atteints de spondyloarthrite. De plus, l'association entre SA et 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 défi thérapeutique important dans la SA. Ustekinumab STELARA® anticorps monoclonal dirigé contre une sous-unité d'IL-12 et d'IL-23, déjà utilisée dans le psoriasis cutané et qui a montré des résultats positifs dans la maladie de Crohn et le rhumatisme psoriasique, pourrait être efficace dans la MA, cependant des études préliminaires doivent être menées pour envisager son utilisation éventuelle chez les patients avec spondyloarthrite. Il existe actuellement des AC monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'IL-17, brodalumab (AMG-827) et anti-IL17R (récepteur), et contre la cytokine elle-même, LY-2439821: anti-IL-17A et secukinumab (AIN457), Ce dernier a fait l'objet d'études plus approfondies versus placebo chez des patients souffrant de SA. Un pourcentage de réponse à l'ASAS20 significativement supérieur chez les sujets traités par le Secukinumab que chez ceux traités par placebo, a été retrouvé. Ceci laisse entrevoir de belles perspectives pour le traitement de la SA en échec des anti-TNF α , toutefois ces résultats nécessitent un contrôle préalable avec des études menées au long terme (**Frédérique, 2012**).



Conclusion

Conclusion

La SA est une maladie auto-immune évolutive, pouvant s'aggraver par une invalidité. Cette maladie entraîne essentiellement une inflammation de la colonne vertébrale et du bassin, elle se manifeste le plus souvent par des douleurs nocturnes au niveau lombaire, thoracique et articulaire. Des manifestations périphériques moins spécifiques sont fréquentes ce qui augmente la difficulté du diagnostic. Son origine et son mécanisme d'action ne sont pas encore connus. Il semblerait que l'haplotype HLA B27 joue un rôle, mais ne serait pas le seul facteur favorisant. D'autres gènes et la flore bactérienne pourraient jouer un rôle. Le développement de la maladie serait polygénique. L'haplotype HLA B27 est un marqueur de la maladie et n'est, en aucun cas, une cause de la maladie.

Comme sa physiopathologie n'a pas encore été élucidée, A l'heure actuelle, aucun traitement ne soigne définitivement cette maladie. Les traitements employés actuellement ne suffisent pas à soulager durablement la douleur et à arrêter l'évolution de la maladie, En effet, les médicaments utilisés ne permettent que de ralentir l'évolution de la maladie et non l'éradiquer. Le traitement de première intention de la spondylarthrite ankylosante est les AINS. Ils peuvent être associés à des antalgiques. Si le traitement conventionnel (AINS) n'est pas assez efficace, Les anti-TNF α qui appartiennent à une classe de médicament récente peuvent être utilisée mais uniquement pour les cas sévères de spondylarthrite ankylosante. La chirurgie peut être utilisée exceptionnellement dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, en raison du risque qui en découle.

De nouvelles recherches sont actuellement en cours pour essayer de comprendre les phénomènes immunitaires survenant dans cette pathologie et trouver des thérapies adéquates, agissant durablement sur l'inflammation et limitant les expansions osseuses.

Un diagnostic précoce et par conséquent, une mise en place rapide des traitements pourraient retarder l'évolution de la maladie. L'utilisation d'outils plus adaptés au diagnostic précoce s'avère donc indispensable. La variabilité des formes de SA montrée actuellement est probablement responsable des différences de réponses aux traitements, d'où l'intérêt d'approfondir les connaissances sur ses mécanismes, afin de pouvoir établir des diagnostics individuels plus précis, et ainsi, pouvoir déterminer rapidement le traitement le plus adapté. Ceci pourrait également permettre le développement de traitement spécifique pour la SA, plutôt que d'utiliser des médicaments initialement créés pour d'autres pathologies.



**Référence
Bibliographie**

Références Bibliographique

A

- Alexeeva L, Krylov M, Vturin V, Mylov N, Erdesz S, Benevolenskaya L.(1994): Prevalence of spondyloarthropathies and HLA-B27 in the native population of Chukotka., Russia. *J Rheumatol*; 21(12):2298–2300.
- Amroun H, Djoudi H, Busson M, Allat R, El Sherbini SM, Sloma I, et al. (2005): Early-onset ankylosing spondylitis is associated with a functional MICA polymorphism., *Human immunology*; 66(10): 1057-1061
- Atouf O, Benbouazza K, Brick C, Saoud B, Benseffaj N, Amine B, et al. (2012): Distribution of HLA.
- Astier Frédérique. (2012): La spondylarthrite ankylosante et la place de l'immunothérapie dans son traitement. Thèse soutenue à l'Université De Limoges, Faculte De Pharmacie ; 39p.
- Astier Frédérique, Guilot X. (2013): Les traitements de la spondylarthrite ankylosant. *Actual Pharma* ; 52 (527) : 10-15.
- Adèle Groliere. (2019):Spondylarthrite ankylosante: Etat des lieux de l'accompagnement des patients en officine et perspectives d'évolution.EN VUE D'OBTENIR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN Université Aix Marseille. faculté de pharmacie.p55.

B

- Breban M. (2004): La spondylarthrite., Science John Libbey Eurotext, Paris; p 223.
- Breban Maxime. (2004): la spondylarthrite cordonnée par Maxime Breban., Edition JOHN LIBBEY EUROTTEXT; pages 33-36.
- Breban M, Miceli-Richard C, Zinovieva E, Monnet D, Said-Nahal R. (2006):The genetics of spondyloarthropathies., *Joint Bone Spine*; 73(4):355-62.
- Benhammou Mohammed Ilyas. (2019):La spondylarthrite ankylosante. Mémoire de fin d'étude. UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD -TLEMCEM. FACULTE DE MEDECIN.; 9p.
- Braun J. (2007): Ankylosing spondylitis. *The Lancet*. Vol 369 page 1379-1390.
- Braun j, Et Sieper j. (2007) : Ankylosing spondylitis., *Lancet* ; 369(9570): p. 1379-90.
- Bourriaud Clémentine. (2014): La spondylarthrite ankylosante à propos d'un cas: Diagnostic prise en charge, thérapeutiques et évolution de la pathologie au cours d'une vie. Thèse soutenue à l'Université de POITIERS, Faculté de Médecine et de Pharmacie.

Références Bibliographique

- Brophy S, Hickey S, Menon A, Taylor G, Bradbury L, Hamersma J, et al.(2004): Concordance of disease severity among family members with ankylosing spondylitis., *J Rheumatol*; 31:1775–1778.
- Balint p, V Kane D, Wilson H, McInnes I , Sturrock D.(2002): Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthritis., *Ann. Rheum. Dis*; 61, 905–910.
- Brooks JM, Murray RJ, Thomas WA, Kurilla MG, Rickinson AB .(1993): Different HLA-B27 subtypes present the same immunodominant Epstein-Barr virus peptide.,*J Exp Med*; 178:879–887.
- Bardin T, Orcel P et al. (2007): *Traité de thérapeutique rhumatologique*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences. 2ème édition; 760p.
- Bartelds G, Wijbrandts C, Nurmohamed M, Stapel S, Lems W, Aarden L, et al. (2007): Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis., *Ann Rheum Dis*; 66(7). 921-926.
- Boulos P, Dougados M, MacLeod SM, et al. (2005): Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis., *A systematic review Drugs*; 65(15): 2111-2127.
- Benyazzar Sami.(2021): *La Spondylarthrite Ankylosante.Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master*. Université des Frères Mentouri Constantine . Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.

C

- Chen B, Li J, He C, Li D. (2017): Tong W The role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis., *Molecular Medicine Report* ; 15 :1943-1951.
- Corinne Miceli-Richard.(2012): *SPONDYLARTHROPATHIES*.,INSERM U1012, Université Paris-Sud 11, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre Pascal Claudepierre - S Hôpital Henri Mondor, Créteil.
- Claudepierre P, Et Voisin MC. (2005): The entheses: histology, pathology, and pathophysiology., *Joint Bone Spine*; 72(1): p. 32-7.
- Conigliaro P. (2011): Emerging role for NK cells in the pathogenesis of inflammatory arthropathies., *Autoimmun Rev*; 10(10): p 577-81.
- Calin A, Elswood J, Rigg S, Skevington SM. (1988): Ankylosing spondylitis.An analytical review of 1500 patients: the changing pattern of disease. *J Rheumatol* 15: 1234–1238.
- Capková J, Ivanyi P (1992): H-2 influence on ankylosing enthesopathy of the ankle (ANKENT)., *Folia Biol (Praha)* ; 38:258–262 .

Cascino I, Paladini F, Belfiore F, Cauli A, Angelini C, Fiorillo MT, et al. (2007): Identification of previously unrecognized predisposing factors for ankylosing spondylitis from analysis of HLA-B27 extended haplotypes in Sardinia., *Arthritis Rheum*; 2007;56:2640—51.

Cyril yaici. (2021): Prise en charge thérapeutique de la spondylarthrite ankylosante: Rôle du pharmacien, EN VUE D'OBTENIR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN Université Aix .Marseille faculté de pharmacie.p63.

D

Dahmani CA, Benzaoui A, Amroun H, Mecabih F, Sediki FZ, Zemani-Fodil F, et al. (2018): Association of the HLA-B27 antigen and the CTLA4 gene CT60/rs3087243 polymorphism with ankylosing spondylitis in Algerian population: A case–control study., *Int J Immunogenet*; 45(3):109-117.

Dahmani Chahinez Amira. (2018): Contribution à l'étude immunogénétique de la spondylarthrite ankylosante dans l'Ouest Algérien par l'exploration de polymorphismes nucléotidiques simples et de variations de nombre de copies. thèse doctorale. Université d'Oran. Faculté: Sciences de la Nature et de la Vie; 10p.

Davis J. C, Jr. (2005): Understanding the role of tumor necrosis factor inhibition in ankylosing spondylitis., *Semin Arthritis Rheum* ; 34(4): p. 668-77.

Dougados M. Et Baeten M. (2011): Spondyloarthritis., *Lancet*; 377(9783): p. 2127-37. *Rheum Dis*, 2005.

De Vlam K. (2010): Soluble and tissue biomarkers in ankylosing spondylitis., *Best Pract Res Clin Rheumatol*; 24 (5): 671-68.

D'Agostino M et al. (2003): Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study., *Arthritis Rheum*; 48, 523–533.

Davatchi F, Jamshidi AR, Banihashemi AT, Gholami J, Forouzanfar MH, Akhlaghi M, et al. (2008) : WHOiLAR COPCORD Study (Stage 1, Urban Study) in Iran., *J Rheumatol*; 35: 1384.

Devauchelle-Pensec V , et al. (2012): Computed tomography scanning facilitates the diagnosis of sacroiliitis in patients with suspected spondylarthritis: results of a prospective multicenter French cohort study., *Arthritis Rheum*; 64, 1412–1419.

E

Emilie S. La spondylarthrite ankylosante: les traitements actuels et la prise en charge globale des patients ,*Science pharmaceutique*; hal-01738779; 2010.

Ebihara S, Date F, Dong Y, Ono M. (2015): Interleukin-17 is a critical target for the treatment of ankylosing enthesitis and psoriasis-like dermatitis in mice., *Autoimmunity*; 48:259–266.

F

Références Bibliographique

Félicie COSTANTIN. (2014): RECHERCHE DE NOUVEAUX FACTEURS GÉNÉTIQUES DE SUSCEPTIBILITÉ À LA SPONDYLOARTHRITE GRÂCE À UNE APPROCHE ASSOCIANT ÉTUDES FAMILIALES ET GÉNOMIQUE FONCTIONNELLE. Thèse pour le grade de docteur de l'université de Paris Descartes . université Descartes; 18p.

Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. (2000): Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups., *Curr Opin Rheumatol*; 12: 239–247.

FAUTREL B, CHERIN P. (2000): intérêt des molécules anti-TNF α dans les maladies inflammatoires et infectieuses., *Revue de médecine Interne*; 2000, n° 21, 872-888.

Fukunishi S, Yoh K, Kamae S, Yoshiya S. (2007): Beta 2-microglobulin amyloid deposit in HLA-B27 transgenic rats., *Mod Rheumatol*; 17:380–384.

G

Geiler J, Buch M, McDermott M. (2011): Anti-TNF Treatment in Rheumatoid Arthritis., *Curr Pharm Des*;17:3141-54.

H

Hildebrand WH, Turnquist HR, Prilliman KR, Hickman HD, Schenk EL, McIlhaney MM, et al. (2002): HLA class I polymorphism has dual impact on ligand binding and chaperone interaction., *Hum Immunol*; 63: 248—55.

Hermann K G et al. (2012): Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann. Rheum. Dis*; 71, 1278–1288 .

Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y, et al. (2001): Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society., *J Rheumatol*; 28: 554–559.

Hamdi W, Kaffel D, Ghannouchi MM, Laadhar L, Makni S, Montacer Kchir M. (2012): Particularités cliniques, radiologiques et biologiques de la spondylarthrite ankylosante en Tunisie selon la présence ou l'absence du HLAB27 et de ses sous-types., *Rev Med Liège*; 67(7-8): 391-397.

Halhali Takoua Imene. (2018): la spondylarthrite ankylosante et la biothérapie. Thèse doctorale, Faculté des sciences médicales de Tlemcen. Centre hospitalo-universitaire Dr Tidjani Demerdji de Tlemcen. Service de médecine physique et réadaptation fonctionnelle .Tlemcen.

Hasegawa A, GREENE M, MURALI R. (2001): Modifying TNF α for therapeutic use : a perspective on the TNF receptor system., *Medicinal Chemistry*; vol. 1, n° 1, 1-12.

Henri Mathieu.(2013): Points d'actualité sur les biothérapies ciblant le facteur TNF- α en 2013. Thèse doctorale. Université de Lorraine. Faculté de pharmacie ; p112.

I

Références Bibliographique

Ihssane Makkaoui.(2016): Les spondylarthropathies : expérience du service de rhumatologie du CHU Mohammed VI . thèse doctorale, université cadi ayyad, faculté de médecine et de pharmacie Marrakech ; 75p.

J

Jeandel P, Roux H. (2002): Épidémiologie des affections rhumatologiques., *Revue du Rhumatisme* ; 69: 764- 776.

Jean-Marc Vitala, Louis Boissière, Ibrahim Obeida, Mehdi Boudissaa, Elliot Pascala, Khader Hadhrib, Olivier Gillea.(2015) : Chirurgie du rachis et spondylarthrite., *Rev Rhum Monogr*;82:48-5.

K

Khare SD, Luthra HS, Et David CS. (1995): Spontaneous inflammatory arthritis in HLA-B27 transgenic mice lacking beta 2-microglobulin: a model of human spondyloarthropathies., *J Exp Med* ; 182:1153–1158 .

Kaplon H, Carnoy C. Acthéra. (2015): guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique., Université de Lille; 2015.

Kerbleski JF, Gottlieb AB .(2009): Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments., *Gut* ; 58:1033-9.

Kingsbury DJ, Mear JP, Witte DP, Taurog JD, Roopenian DC, Colbert RA. (2000): Development of spontaneous arthritis in β 2-microglobulin-deficient mice without expression of HLA-B27: Association with deficiency of endogenous major histocompatibility complex class I expression. *Arthritis Rheum*; 43:2290–2296.

Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. (2007): The pathogenic role of HLA-B27 and its subtypes., *Autoimmun Rev*; ;6:183—9.

Kay J, and Rahman M. (2009): Golimumab: A novel human anti-TNF- α monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis., *Core Evid*; 4. 159-170.

Keat A. (2010): Ankylosing Spondylitis. *Medicine (Baltimore)*; 38(4): 185-189.

L

Lequerre T, Vittecoq O, Klemmer N, et al.(2006): Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or SpondyloArthritis: Experience from an immunotherapy unit of rheumatology., *JRheumatol*;33:1307-14.

Liao ZT, Pan YF, Huang JL, Huang F, Chi WJ, Zhang KX, et al. (2009): An epidemiological survey of low back pain and axial spondyloarthritis in a Chinese Han population., *Scand J Rheumatol* ; 38: 455–459.

Références Bibliographique

- Lee WY, Chang YH, Lo MK, Chang CP, Yang SC, Yang TP. et al. (2010): Polymorphisms of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 and cytokine genes in Taiwanese patients with ankylosing spondylitis., *Tissue Antigens* ;75: 119–126.
- Lories, R.J. and F.P. Luyten. (2009): Bone morphogenetic protein signaling and arthritis, *Cytokine Growth Factor.*, *Rev* ; 20(5-6): p 467-73.
- Lekpa FK, Farrenq V, Canoui-Poitaine F, Paul M, Chevalier X, Bruckert R, et al. (2012): Lack of efficacy of abatacept in axial spondylarthropathies refractory to tumor-necrosis-factor Inhibition. *Joint Bone Spine*; 79(1):. 47-50.
- Lehtinen A, Taavitsainen M, Et Leirisalo-Repo M. (1994): Sonographic analysis of enthesopathy in the lower extremities of patients with spondylarthropathy. *Clin. Exp. Rheumatol*; 12, 143–148.
- Lories RJU, Derese I, Luyten FP. (2005): Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis., *J Clin Invest*; 115:1571–1579
- López-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK, Chiewsilp P, Isarang-kura D, Kanga U, et al. (1995): HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis. Evidence for new associations. *Tissue Antigens*; 45:169—76.
- López-Larrea C, González S, Et Martinez-Borra J.(1998): The role of HLA-B27 polymorphism and molecular mimicry in spondylarthropathy., *Mol Med Today* ;4540–549.
- Lee S, Khare SD, Griffiths MM, Luthra HS, David CS. (2000): HLA-B27 transgenic mice are susceptible to collagen-induced arthritis: type II collagen as a potential target in human disease., *Hum Immunol*; 61:140–147.
- Lehtinen A, Taavitsainen M, Et Leirisalo-Repo M.(1994): Sonographic analysis of enthesopathy in the lower extremities of patients with spondylarthropathy., *Clin. Exp. Rheumatol*; 12, 143–148 (1994).
- Liote F. (2005): Médicaments rhumatologiques autorisés pendant la grossesse., *Revue du Rhumatisme*; vol. 72, 755-760.
- Lanfant-Weybel k , Lequerre T , Et Vittecoq.(2009) : Anti-TNF alpha in the treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis ., *Presse Med* ; 38(5): p. 774-87.
- Ludivine Valette. (2018): Les anti-TNF α :création et mise en place d'un entretien pharmaceutique à l'officine. Thèse doctorale. Université Caen Normandie.U.F.R. Santé .Faculté des Sciences Pharmaceutiques.U.F.R. Santé .Faculté des Sciences Pharmaceutiques.
- M**
- Minh Hoa T, Darmawan J, Chen SL, Van Hung N, Thi Nhi C, Ngoc T. (2003): Prevalence of the rheumatic diseases in urban Vietnam: a WHO-ILAR COPCORD study., *J Rheumatol* ; 30(10) : 2252–2256.
- Mease P. (2007): Adalimumab in the treatment of arthritis.,*Ther Clin Risk Manag*; 3(1). 133-148.

Références Bibliographique

- Mazumdar S, Et Greenwald D. (2009): Golimumab.,MABs; 1(5). 422-431.
- Mansour M, et al. (2007): Ankylosing spondylitis: a contemporary perspective on diagnosis and treatment., Semin Arthritis Rheum; 36(4): p. 210-23.
- Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. (2004): Nomenclature for factors of the HLA system., Tissue Antigens 2005;65:301—68.
- Miceli-Richard C. (2010): HLA-B27 et spondylarthropathies., Rev rhum monographie ;77:288-92.
- Moalic V.(2010): Immunogénétique de la spondylarthrite ankylosante. Immuno-analyse et biologie spécialisée.,Vol; (25). Pages 123-128.
- Mariem yahyaoui.(2016): les biothérapie en médecine interne. Thèse doctorale. Université de cadi ayyad. Faculté de pharmacie et médecine Marrakech ; p321p.
- Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, et al. (1996): Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study., Br J Rheumatol; 35(8):767-770.
- Madeline DUBOURG. (2016): La spondylarthrite ankylosante : répercussion sur la sphère orale, et apport du chirurgien-dentiste dans sa prise-en-charge cervico-céphaliquethèse Madeline p32.
- Mansour M, Cheema GS, Naguwa SM, Greenspan A, Borchers AT, Keen CL et al. (2007):Ankylosing spondylitis: a contemporary perspective on diagnosis and treatment.,Semin Arthritis Rheum; 36(4): 210-23.

O

- Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, Ergor A et al. (2008): Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey., J Rheumatol ; 35(2): 305–309.
- Ohashi K. (2001): Pathogenesis of beta2-microglobulin amyloidosis. Pathol Int ; 51:1–10.

P

- Pertuiset E. (2008): Diagnosis of early Spondyloarthritis. Rev Med Interne; 29(7): 596-605.
- Paladini F, Cocco E, Cauli A, Cascino I, Vacca A, Belfiore F, et Al.(2008): A functional polymorphism of the vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene correlates with the presence of HLA-B*2705 in Sardinia.,Genes Immun ; 9:659–667.
- Pham T, et al. (2007): Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis psoriatic Arthritis. update.Joint Bone Spine ; 74(6): p. 638-46.
- Perez-GUIJO V, CRAVO A R, DEL CARMEN CASTRO M, FONT P, MUNOZ-GOMARIZ E, COLLANTES-ESTEVEZ E .(2007): L'association au méthotrexate améliore l'efficacité de l'infliximab dans la spondylarthrite ankylosante., Revue du Rhumatisme; vol. 74, 470-474.

Perdriger A. (2005): Grossesse et rhumatisme inflammatoires., *Revue du Rhumatisme*; vol. 72, p 739-743.

Q

Quevauvilliers J et al. (2009): *Dictionnaire médical*.Paris : Elsevier Masson SAS, 6ème édition; 1533p.

R

Reveille JD. (2011): Epidemiology of Spondyloarthritis in North America., *Am J Med Sci* ; 341(4): 284- 286.

Rudwaleit M, Khan M, Et Sieper J. (2005): The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis, do we need new criteria., *Arthritis Rheum*; (52) 1000–1008.

Rudwaleit M. et al. (2009): The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final Selection. *Ann. Rheum. Dis*; 68, 777–783.

Rudwaleit, M. et al. (2009): Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann. Rheum. Dis*; 68, 1520–1527.

Robinson PC, Brown MA. (2014): Genetics of ankylosing spondylitis. *Mol Immunol*; 57:2–11
Bowness P. (2015): HLA-B27., *Annu Rev Immunol*; 33:29–48.

Reveille JD. (2006): The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*; 18:332—41.

Rückert C, Fiorillo MT, Loll B, Moretti R, Biesiadka J, Saenger W, et al. (2006): Conformational dimorphism of self-peptides and molecular mimicry in a disease-associated HLA-B27 subtype., *J Biol Chem*; 281:2306–2316.

Rudwaleit M, et al.(2009): The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection., *Ann. Rheum. Dis*; 68, 777–783.

Rudwaleit M, et al. (2009): Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann. Rheum. Dis*; 68, 1520–1527.

Richter MB, Woo P, Panayi GS, et al. (1983): The effects of intravenous pulse methylprednisolone on immunological and inflammatory processes in ankylosing Spondylitis. *Clin Exp Immunol*; 53(1): 51-59.

S

Slobodin G, Rosner I, Rimar D, Boulman N, Rozenbaum M, Odeh M. (2012): Ankylosing Spondylitis; *Field in Progress. Isr Med Assoc J* ; 14(12): 763-767.

Références Bibliographique

- Saroux A. (2007): Epidémiologie des maladies rhumatismales en France ; La revue du Rhumatisme 74 : 9-11.
- Siberil S, Dutertre C-A, Boix C, and Teillaud J-L. (2005): Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique : un peu d'histoire, beaucoup d'ingénierie, et ... quelques succès cliniques., Transfusion Clinique et Biologique; 12(2). 114-122.
- Shen C, Assche G, Colpaert S, Maerten P, Geboes K, Rutgeerts P, et al. (2005): Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept., Aliment Pharmacol Ther; 21(3). 251-258.
- Saroux A, Guillemin F, Fardellone P, Fautrel B, Masson C, et al. (2003): Prevalence of spondylarthropathies in France ; Ann Rheum Dis. 62: 90-91.
- Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. (2006): Concepts and epidemiology of SpondyloArthritis; Best Pract Res Clin Rheumatol; 20 (3): 401- 417.
- Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. (2006): Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol; 20 (3): 401- 417.
- Smith JA, Marker-Hermann. (2006): Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current Concepts. Best Pract Res Clin Rheumatol ; 20(3): p 571-91.
- Samson M, et al. (2010): T (H)17 lymphocytes: induction, phenotype, functions, and implications in human disease and therapeutic., Rev Med Interne ; 32(5): p 292-301.
- Schett G. Et Rudwaleit M. (2010): Can we stop progression of ankylosing spondylitis., Best Pract Res Clin Rheumatol; 24(3): p 363-71.
- Sophie Bossard. (2013): La spondylarthrite ankylosante: Conseils officinaux. Thèse doctoral, université de Nantes UFR; 7p.
- Skorzewski Emilie. (2010): La spondylarthrite ankylosante: les traitements actuels et la prise charge globale des patients. Université Henri Poincaré, Nancy 1. Faculté De Pharmacie.
- Shealy D, Cai A, Staquet K, Baker A, Lacy E, Johns L, et al. (2010): Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor α . MAbs. 2(4). 428-439.
- Sibilia J, Pham T, Sordet C, Jaulhac B, Claudepierre P. (2005): Rheumatoid spondylitis and other spondylarthropathies., EMC-Medecine; 2(5): 488–511.

T

- Toussirot E. Et Wendling D. (2006): The immunogenetics of ankylosing spondylitis., Rev Med Interne; 27(10): p. 762-7.
- Tseng H-W, Glant TT, Brown MA, Kenna TJ, Thomas GP, Pettit AR. (2017): Early anti-inflammatory intervention ameliorates axial disease in the proteoglycan-induced spondylitis mouse model of ankylosing spondylitis., BMC Musculoskelet Disord ; 18:228.

Références Bibliographique

Toussirot E, Wendling D. (2006): The immunogenetics of ankylosing spondylitis., *Rev Med Interne* ; 27:762—71.

Thierry Schaefferbeke, Marie-Elise Truchetet, et Christophe Richez. (2015): Role des facteurs d'environnement dans les spondyloarthrites., *Rev Rhum Monogr*; 22 janv 2015; 82:3-6.

Toussirot et Wendling(2006): la revue de médecine interne; (27)762-771.

Taylor P, Williams R, and Feldman M. (2004): Tumour necrosis factor α as a therapeutic target for immune-mediated inflammatory diseases. *Curr Opin Biotechnol*; 15(6). 557-563.

U

Urban RG, Chicz RM, Lane WS, Strominger JL, Rehm A, Kenter MJ, et al. (1994): A subset of HLA-B27 molecules contains peptides much longer than nonamers. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 91:1534–1538.

V

Van Praet L, Jacques P, Van den Bosch F, Elewaut D. (2012): The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis., *Nat Rev Rheumatol*; 8(5): 288-295.

Van der Linden S, Valkenburg, Cats A. (1984): Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria., *Arthritis Rheum*; 27, 361–368.

Vitulano C, Tedeschi V, Paladini F, Sorrentino R, Fiorillo MT. (2017): The interplay between HLA-B27 and ERAP1/ERAP2 aminopeptidases: from anti-viral protection to spondyloarthritis., *Clin Exp Immunol* ; 190:281–290).

Van der Heijde D, Baraf HSB, Ramos-Remus C, et al. (2005): Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis. Results of a fifty-two week, randomized, controlled study., *Arthritis Rheum*;52(4):1205-1215.

W

Wendling D. (1998): Spondylarthrite ankylosante in appareil locomoteur., Paris: encyclopédie médicochirurgicale., 14-230-A-10,14p.

Ward MM, Hendrey MR, Malley JD, Leach TJ, Davis JC Jr, Reveille JD, et al. (2009): Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*; 2009; 61:859–866.

Wilson FC, Icen M, Crowson CS. (2009) Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based Study. *J Rheumatol*; 36(2):361–7.

Wang C.Y., CHIANG P.Y., LEE H.S., WEI J.C.C. (2009): The effectiveness of exercise therapy for ankylosing spondylitis. A review, *Int. J. of Rheum. Dis*; n° 12, 207-210.

Wong M, Ziring D, Korin Y, Sheetal D, Sungjin K, Jan L, et al. (2008): TNF α blockade in human diseases: Mechanisms and future directions. *Clin immunol*; 126(2). 121-136.

Références Bibliographique

Wendling D. (2005): L'interleukine 1 (IL-1) : une nouvelle cible thérapeutique pour la spondylarthrite ankylosante ., Revue du Rhumatisme; vol. 72, 767-769.

Y

Yasmine bensaoud. (2020): les Uvéites associée aux spondyloarthrites. Thèse doctorale, université Mohammed v de rabat; 6p.

Z

Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, et al. (2006): Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing Spondylitis. Ann Rheum Dis; 65(4):423- 432.

Zochling J, van der Heijde D, Burgos R, Collantes E, Davis Jr, Dijkmans B, et al. (2010): ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis., Ann Rheum Dis ; 65(4): 442-452.

Zhou H, Jang H, Fleishmann R, Bouman-Thio E, Xu Z, Marini J, et al. (2007): Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis., J Clin Pharmacol; 47(3). 383-396.

Webographie

- [1] : Société nationale française de gastroentérologie. (2001): Le livre blanc de l'hépatogastroentérologie. <<https://www.snfge.org/content/livre-blanc-de-lhepatogastroenterologie>>.
- [2] : (07/07/2005) (www.afssaps.fr).
- [3] : Thériaque [Internet]. [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/>
- [4] : cimzia_-_ct-7358.pdf [Internet]. [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/cimzia_-_ct-7358.pdf
- [5] : VIDAL - CIMZIA 200 mg sol inj en stylo prérempli - Synthèse [Internet]. [cité 22 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/cimzia-178996.htm>
- [6] : theriaque.org (page consultée en mars 2013h). Monographie de SIMPONI®. Disponible sur <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=28281>
- [7] : www.rhumatismes.net
- [8] : (www.rhumatismes.net mise à jour septembre 2005).
- [9] : (<http://www.euroas.org> mise à jour septembre 2015).
- [10] : Mathieu H. Points d'actualité sur les biothérapies ciblant le TNF-alpha en 2013 [Internet]. Université de Lorraine; 2013 [cité 14 mai 2018]. Disponible sur: **Error! Hyperlink reference not valid.**

Résumé

La spondylarthrite ankylosante (SA) est une pathologie rhumatismale complexe, chronique et invalidante. Elle occupe par sa fréquence le deuxième rang des rhumatismes inflammatoires chroniques après la polyarthrite rhumatoïde. Le but de notre étude est de décrire les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs de la SA.

C'est une maladie peu connue pourtant il semblerait qu'elle soit le plus ancien rhumatisme inflammatoire, Il s'agit d'une maladie d'enraidissement, douloureuse, de nature inflammatoire responsable d'une ankylose osseuse du squelette axial mais pouvant toucher toutes les articulations. Des manifestations périphériques moins spécifiques sont fréquentes ce qui augmente la difficulté du diagnostic .La gravité de la maladie réside sur le fait de son évolution vers l'ankylose rachidienne entraînant ainsi un retentissement fonctionnel majeur, voir même des complications graves essentiellement respiratoires. Jusqu'en 1954 les traitements étaient quasiment inexistantes, les biothérapies n'ont fait leurs apparitions qu'au début des années 2000 Aujourd'hui, on ne connaît pas la cause de la SPA. Il semble que l'antigène HLA B27 soit impliqué, il est beaucoup plus fréquemment retrouvé au cours de la spondylarthrite que dans la population générale, mais sa seule présence ne suffit pas à provoquer la maladie et on ne le retrouve pas chez tous les patients. Cette pathologie est peu ou mal connue, c'est pourquoi nous avons choisi de la traiter dans ce travail composé de deux parties, la première portera sur la maladie et ses atteintes (on expliquera ce qu'est cette maladie), la deuxième partie détaillera les traitements utilisés.

Mots clés : Spondylarthrite ankylosante, HLA-B27, Biothérapie.

Abstract

Ankylosing spondylitis (AS) is a complex, chronic and debilitating rheumatic disease. It ranks second in frequency among chronic inflammatory rhomas after rheumatoid arthritis. The aim of our study is to describe the epidemiological, diagnostic, therapeutic and evolutionary aspects of AS.

It is a little known disease yet it seems to be the oldest inflammatory rheumatism. It is a disease of stiffness, painful, of an inmatory nature responsible for duplex ankylus but all joints. Less specific peripheral complication manifestations are frequent, which increases the difficulty of diagnosis. 1954 treatments were almost non-existent, biotherapies did not appear until the early 2000s today, and we do not know the cause of SPA. It seems that the HLA B27 antigen is involved, it is found much more frequently during spondyloarthritis than in the general patient population, but its presence alone is not enough to cause it and the ve does not hurt. This pathology is little or badly known, which is why we have chosen to treat it in this work composed of two parts, the first will relate to the disease and its attacks (we will explain what this disease is), the first will relate to the disease the treatments used.

Keywords: Ankylosing spondylitis, HLA-B27, Biotherapy.

التهاب الفقار الاصق هو مرض روماتيزمي معقد، مزمن ومنهك. وهو يحتل المرتبة الثانية من حيث معدل الإصابة من بين التهاب المفاصل الروماتويدي المزمن بعد التهاب المفاصل الروماتويدي. الهدف من دراستنا هو وصف الجوانب الوبائية و التشخيصية و العلاجية و التطورية لالتهاب الفقار اللاصق.

إنه مرض غير معروف مع انه يبدو انه من اقدم الامراض الروماتيزمية الالتهابية. لقد تم الكشف عن مضاعفات محيطية اقل تحديدا مما يزيد من صعوبة التشخيص. حتى عام 1954 لم تكن علاجاته موجودة علميا ، ولم تظهر العلاجات الحيوية حتى أوائل العام 2000، نحن اليوم لا نعلم سبب هذا المرض الا ان وجود المستضد HLA-B27 له دخل. فهو موجود في كثير من الأحيان اثناء التهاب المفاصل الفقاري اكثر من عموم المرضى لكن وجوده وحده لا يكفي لحدوث و استثارة المرض فهو من الامراض الغير معروفة لهذا السبب اخترنا علاجه في هذا العمل المكون من مرحلتين المرحلة الاولى المتعلقة بالمرض و مؤهلاته (شرح ماهية هذا المرض) و المرحلة الثانية دراسة العلاجات المستعملة.

الكلمات المفتاحية: التهاب الفقرات التصلبي، HLA-B27، العلاج الحيوي