

SOCIETE MEDICALE DES HOPITAUX DE PARIS

Association reconnue d'utilité publique - FMC n° 11752573775

Hôpital Hôtel Dieu - Service de Médecine Interne
1, place du Parvis Notre-Dame - 75181 PARIS Cedex 4

52^e JOURNEE FRANÇAISE DE MEDECINE

du Professeur Daniel SERENI et du Professeur Daniel BEQUET

SPONDYLARTHROPATHIES

Organisateurs :

Professeur Dominique LECHEVALIER,

Professeur Pierre BOURGEOIS

Vendredi 9 février 2007

9 h 30 – 16 h 30

**Amphithéâtre Rouvillois
Ecole d'Application du Service de Santé des Armées
1, Place Alphonse Laveran – 75005 Paris**

MATINEE

- 9 h 00** **Accueil**
- 9 h 30** Physiopathologie des spondylarthropathies
Pr Thierry SCHAEVERBEKE, Groupe hospitalier Pellegrin, Bordeaux
- 10 h 00** Echographie et spondylarthropathies
Dr Maria Antonietta d'AGOSTINO, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne
- 10 h 30** Apport de l'IRM dans les spondylarthropathies
Pr Isabelle CHARY-VALCKENAERE, Hôpital Brabois, Nancy
- 11 h 00** **PAUSE**
- 11 h 30** Comment faire un diagnostic précoce ?
Dr Edouard PERTUISET, Centre hospitalier René Dubos, Cergy-Pontoise
- 12 h 00** L'Onychopachydermopériostite psoriasique du gros orteil
Dr Frédéric BANAL, Hôpital Pitié-salpêtrière, Paris

APRES-MIDI

- 14 h 15** Le SAPHO en 2007
Pr Dominique LECHEVALIER, HIA Bégin, Saint-Mandé
- 14 h 45** Place des Anti-TNF dans le traitement des spondylarthropathies
Pr Pascal CLAUDEPIERRE, Hôpital Henri Mondor, Créteil
- 15 h 15** Maniement des Anti-TNF
Pr Pascal CLAUDEPIERRE, Hôpital Henri Mondor, Créteil
- 15 h 45** Rééducation des spondylarthrites
Pr Michel REVEL, Hôpital Cochin, Paris
- 16 h 30** Fin de la journée

PHYSIOPATHOLOGIE DES SPONDYLARTHROPATHIES

THIERRY SCHAEVERBEKE

Université Victor Segalen Bordeaux 2, CHU de Bordeaux

Les spondylarthropathies constituent un ensemble de pathologies qui partagent de nombreux points communs (cibles pathologiques, expression clinique et radiologique, facteurs génétiques) et s'associent volontiers les unes aux autres. Chacune conserve cependant des caractéristiques propres, apportant un éclairage particulier à une physiopathologie dont les grandes lignes sont communes à l'ensemble.

Facteurs génétiques :

L'association entre HLA-B27 et spondylarthrite ankylosante a été mise en évidence dès les années 1970s, au début de l'identification du complexe majeur d'histocompatibilité et de l'influence de ce déterminant génétique sur certaines maladies chroniques. Le rôle que peut jouer B27 dans la physiopathologie de la spondylarthrite demeure mystérieux. Le rôle fonctionnel théorique de B27 est la présentation d'antigènes intracellulaires à un lymphocyte T CD8+ cytotoxiques. L'hypothèse de l'existence d'un peptide « arthritogène », d'origine bactérienne, susceptible d'être présenté par B27 à un lymphocyte cytotoxique spécifique a depuis longtemps été discutée, mais très peu d'auteurs sont parvenus à identifier des clones lymphocytaires T CD8+ restreints à la molécule B27 tant au niveau articulaire qu'au niveau des entèses, et les multiples recherches d'un peptide spécifiquement reconnu par B27 chez les bactéries impliquées dans les arthrites réactionnelles n'ont pas fournies de résultats convaincants. L'hypothèse d'un défaut de présentation lié à B27 a également été discutée. Il a été montré récemment que deux chaînes de la molécule B27 peuvent s'unir en formant un homodimère, au sein du réticulum endoplasmique, avant que chacune d'entre elle ne puisse s'associer à une molécule de $\beta 2m$. Ces homodimères pourraient faire perdre à la molécule B27 son aptitude à charger puis à présenter un antigène. Le phénotype B27 équivaldrait alors à un trou dans la réponse immunitaire.

D'autres facteurs génétiques ont été identifiés : autres groupes HLA de classe 1, certains groupes HLA de classe 2, et, curieusement, HLA-DR4, surreprésenté dans les formes périphériques de spondylarthropathies, et des facteurs non liés à HLA tels certains polymorphismes de l'IL-1RA, ou encore du cytochrome P450. D'autres facteurs génétiques potentiels sont en cours d'investigation, apportant un éclairage très nouveau à la physiopathologie de la maladie, nous les aborderons dans le paragraphe consacré à l'immunité innée.

Rôle des agents infectieux :

L'arthrite réactionnelle constitue un modèle privilégié pour démontrer l'implication d'organismes bactériens dans le déclenchement d'une arthrite inflammatoire. Les éléments les plus marquants sont la démonstration, au début des années 90s, que certaines des bactéries impliquées ont développé une aptitude à persister sous forme viable au sein des cellules

phagocytaire (aptitude qui semble favorisée par l'expression de HLA-B27), et qu'elles parviendraient ainsi sous forme viable à l'articulation. Leur présence au sein même de l'articulation pourrait avoir un rôle majeur dans la pérennisation des phénomènes inflammatoires. Les mécanismes mis en jeu par ces bactéries pour contourner le système immunitaire sont d'une extraordinaire complexité : modulation de l'expression des molécules HLA, inhibition de la fusion des phagosomes avec les lysosomes primaires, inhibition de l'apoptose des cellules infectées...

Modèles animaux :

Le modèle de rat transgénique exprimant HLA-B27 et la β 2m humaine fournit une brillante démonstration du lien entre génétique et facteurs d'environnement. En effet, ces rats transgéniques développent spontanément une pathologie mimant une spondylarthropathie humaine, associant des arthropathies axiales et périphériques, une atteinte inflammatoire de l'intestin, une hyperkératose cutanée et des lésions génitales chez le mâle. Lorsque ces rats transgéniques sont élevés en ambiance stérile (germ free), ils ne développent pas les symptômes articulaires et digestifs de la maladie ; ces symptômes n'apparaissent que lorsque des bactéries sont réintroduites dans l'alimentation.

Place de l'immunité innée :

L'immunité innée constitue la première barrière s'opposant à l'infection. Elle comprend les tissus épithéliaux et les muqueuses qui opposent une barrière physique, les macrophages, les polynucléaires et les cellules dendritiques, qui sont chargées de phagocyter les bactéries étant parvenues à franchir les tissus de revêtements. Les cellules de l'immunité innée reconnaissent des familles de composants bactériens par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques, des récepteurs membranaires (les Toll-like récepteurs) et des récepteurs endocellulaires (tel NOD2-CARD15), qui reconnaissent des endotoxines. Outre la fonction essentielle de phagocytose, les cellules de l'immunité innée répondent à une stimulation infectieuse par l'expression de médiateurs de l'inflammation (cytokines, chémokines, facteurs chimiotactiques). Cette réaction inflammatoire est la seconde ligne de défense vis-à-vis d'une infection. En outre, les cellules dendritiques vont ensuite présenter les antigènes bactériens aux cellules de l'immunité acquise, lymphocytes B et lymphocytes T, et orienteront la réponse immunitaire spécifique.

De nombreux travaux ont montré l'importance de perturbations de l'immunité innée dans la physiopathologie de la maladie de Crohn, et plus récemment dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique. Une hyperperméabilité digestive est un phénomène bien connu des maladies inflammatoires de l'intestin. Cette hyperperméabilité, génétiquement déterminée, a été retrouvée chez les patients porteurs d'une spondylarthrite ankylosante et chez leurs parents au premier degré. D'autre part, certains polymorphismes de CARD15 sont très fortement associés au risque de développer une maladie de Crohn, polymorphismes qui correspondent à une surexpression de cytokines de l'inflammation (comme le TNF- α) en réponse à un stimulus bactérien. Ces polymorphismes pourraient également être associés au risque de développer une sacro-iliite, et au risque de présenter un rhumatisme psoriasique. Les entérocolopathies inflammatoires et les spondylarthropathies pourraient donc résulter d'une stimulation microbienne accrue par une perméabilité accrue de la muqueuse digestive, et par une réaction inflammatoire exacerbée du fait de facteurs génétiques affectant l'immunité innée. On comprend ainsi l'impact des anti-TNF sur ces pathologies.

L'enthèse, cible originale des spondylarthropathies :

Le concept d'enthèse en tant que cible tissulaire privilégiée des spondylarthropathies date également des années soixante-dix. Ces dernières années, l'utilisation beaucoup plus large de l'imagerie, et plus particulièrement de l'IRM, dans le diagnostic des rhumatismes inflammatoires est venue apporter une démonstration de cette place particulière de l'enthèse dans la physiopathologie des spondylarthropathies. Quels que soient les sites explorés, rachis, articulations périphériques, arrière-pieds, on est frappé de l'importance des anomalies de signal développé au sein de l'os dans les zones d'insertion des structures tendineuses ou ligamentaires. Cependant, bien que quelques travaux histologiques confirment l'existence d'un processus inflammatoire de l'enthèse, la raison précise de l'atteinte de cette structure anatomique dans les spondylarthropathies demeure mystérieuse.

Conclusion :

Tout semble donc indiquer que les spondylarthropathies se développent sur un terrain génétique propice et sont déclenchées et peut-être entretenues par certaines bactéries provenant notamment des tractus génital et intestinal. Les phénomènes inflammatoires observés sont la résultante d'une réaction immunologique inappropriée, dominée par une réponse excessive de l'immunité innée, en réponse à une stimulation bactérienne le plus généralement banale. Le rôle précis de B27 demeure paradoxalement incompris, alors qu'il s'agit du premier facteur génétique identifié !

ECHOGRAPHIE ET SPONDYLARTHROPATHIES

Dr MARIA ANTONIETTA D'AGOSTINO
Hôpital Ambroise Paré, Boulogne

APPORT DE L'IRM DANS LES SPONDYLARTHROPATHIES

Pr ISABELLE CHARY-VALCKENAERE

Hôpital Brabois, Nancy

COMMENT FAIRE UN DIAGNOSTIC PRECOCE ?

Dr EDOUARD PERTUISET

Centre hospitalier René Dubos, Cergy-Pontoise

Les critères de Spondylarthropathie (SPA) sont des critères de classification et non des critères diagnostiques : critères de New York modifiés en 1984 pour la Spondylarthrite Ankylosante, critères d'Amor (1990) et critères de 1991 de l'ESSG (*European Spondylarthropathy Study Group*) pour les Spa. Mais si ces critères sont utilisés dans les Spa récentes, leur sensibilité est insuffisante, ce qui s'explique pour partie par le rôle important de l'item « sacro-iliite radiologique ». La SPA débute jeune (26 ans en moyenne). Le retard diagnostique est important : 5 à 7 ans en moyenne. Mais il faut plusieurs années entre le début des rachialgies et l'apparition de la sacro-iliite radiologique. La normalité des radiographies n'exclut pas l'existence d'une sacro-iliite qui peut être mise en évidence précocement par l'IRM. La sacro-iliite ne doit donc plus être considérée comme un marqueur de sévérité mais comme un marqueur de chronicité.

Le diagnostic précoce doit permettre une prise en charge thérapeutique précoce, adaptée et efficace, dans le but de prévenir les lésions structurales et le handicap fonctionnel à moyen et long terme. Ceci prend d'autant plus de valeur qu'il existe de nouveaux traitements.

Le principal signe révélateur de la Spondylarthrite est la lombalgie chronique, où la prévalence des Spa est de 5 % avant l'âge de 40 ans. Le caractère inflammatoire doit faire évoquer une Spa. Il faut rechercher d'autres signes cliniques : fessalgies à bascule, oligoarthrite asymétrique, talalgies/enthésites, dactylite, uvéite, antécédent familial, Crohn, psoriasis, efficacité des AINS. On recherche une sacro-iliite radiologique et un syndrome inflammatoire biologique (VS, CRP). En l'absence de sacro-iliite radiologique, la recherche de l'antigène HLA B27 et l'IRM des sacro-iliaques prennent tout leur intérêt. L'équipe berlinoise a créé un algorithme sur cette base. Toutefois, il n'est pas facile à appliquer et la réelle sensibilité de l'IRM doit encore être confirmée. La valeur diagnostique de l'analyse des enthèses périphériques par échodoppler est en cours d'étude.

La validation prospective de critères permettant un diagnostic précoce et d'utilisation facile en pratique clinique apparaît nécessaire pour l'avenir.

L'ONYCHOPACHYDERMOPERIOSTITE PSORIASIQUE DU GROS ORTEIL

Dr FREDERIC BANAL
Hôpital Pitié-salpêtrière, Paris

L'onychopachydermopériostite psoriasique du gros orteil associe une onychose psoriasique, un épaissement des parties molles distales et une ostéo-périostite de la phalange sans atteinte de l'articulation interphalangienne.

Cette entité radio-clinique a été initialement décrite en 1989 par Fournié, sous l'acronyme d'OP3GO. Elle est retrouvée dans la littérature anglo-saxonne sous le terme de POPP (psoriatic onycho-pachydermo-periostitis).

Bien que décrite initialement au niveau de l'hallux, elle peut également se rencontrer sur d'autres orteils et sur les doigts de la main.

L'OP3GO est une forme évocatrice rare du rhumatisme psoriasique. Ainsi, dans sa série de 26 cas d'atteinte du pied au cours du rhumatisme psoriasique, Bezza n'en rapporte pas un seul, et seul 24 cas sont décrits dans la littérature à notre connaissance.

L'intérêt est qu'elle est le seul exemple de lien direct entre les manifestations du psoriasis et l'atteinte ostéo-articulaire. Elle illustre de plus une enthésopathie originale.

Cliniquement, elle se présente comme une hypertrophie inflammatoire et douloureuse de la pulpe de l'hallux, associé à une onychose psoriasique. La pression de la phalange distale provoque une vive douleur. Par contre, la mobilisation de l'articulation interphalangienne ne retrouve ni raideur, ni douleur.

Sur le plan biologique, il n'existe pas habituellement de syndrome inflammatoire. Le groupage HLA B27, quand il est rapporté, se révèle positif dans 1/3 des cas.

L'histologie unguéale montre une hyperkératose, associée à une infiltration neutrophilique dans le stratum cornéen avec des micro-abcès de Munro.

Le diagnostic différentiel se fait tout d'abord avec les autres onychoses : traumatiques, mycotiques ou lichéniennes, où il n'existe pas d'atteinte phalangienne radiologique. L'orteil de Hench et Bauer se distingue par la présence d'une arthrite de l'interphalangienne. Enfin, on la distinguera également du 4^e critère radiologique d'Avila où l'on constate une destruction de l'interphalangienne associée à une prolifération osseuse de la base de la phalange distale.

La radiographie standard peut mettre en évidence au niveau de la phalangette un aspect hérissé en « choux-fleur », des micro-lacunes, et une condensation osseuse inhomogène avec images en spicule. L'articulation interphalangienne est respectée dans l'OP3GO.

La scintigraphie osseuse montre une hyperfixation de la phalangette non spécifique, parfois trompeuse.

Dans le seul cas rapporté de la littérature, l'IRM met en évidence un hypersignal T2, témoin de l'œdème osseux.

Le traitement repose sur l'expérience du traitement du rhumatisme psoriasique. La revue de la littérature montre l'inefficacité des rétinoïdes, de la corticothérapie orale et de la ciclosporine. Les AINS per os ou locaux et la sulfasalazine semblent peu efficaces. Le méthotrexate se montre efficace dans 4 cas. Une alternative intéressante est apportée par les anti-TNF avec seulement 2 cas publiés. Enfin, très récemment, un traitement par L-carnitine à la dose de 2 g/jour chez un enfant de 13 ans s'est avéré efficace.

Conclusions : l'OP3GO est une entité récemment décrite, rare manifestation du rhumatisme psoriasique. L'intérêt est qu'elle est le seul exemple de lien direct entre les manifestations du psoriasis et du rhumatisme. Bien que son traitement ne soit actuellement pas codifié, il semble que le méthotrexate et les anti-TNF soient une alternative de choix en cas d'échec des AINS et de la sulfasalazine.

LE SAPHO EN 2007

Pr DOMINIQUE LECHEVALIER

HIA Bégin, Saint-Mandé

Le syndrome SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite), individualisé en 1984 par MF Kahn, est une entité relativement rare, polymorphe, caractérisée par des ostéites aseptiques et parfois des dermatoses pustuleuses aseptiques (pustulose palmo-plantaire, acné conglobata, psoriasis pustuleux ou vulgaire).

L'appartenance aux spondylarthropathies est attestée par la fréquence de l'atteinte axiale et sacro-iliaque, par l'existence d'enthésopathies, par de nombreux points communs avec le rhumatisme psoriasique, par la survenue d'entérocolopathies inflammatoires. Le lien avec le phénotype HLA B27 est faible.

L'atteinte de la paroi thoracique antérieure prenant souvent un caractère hyperostosant est caractéristique du syndrome.

Son étiopathogénie est inconnue mais ouvre des perspectives passionnantes pour comprendre les spondylarthropathies. Le rôle déclenchant de *Propionibacterium Acnes* est régulièrement évoqué, bien que les traitements antibiotiques soient en général inefficaces. Le rôle d'une réponse immunitaire inadaptée à ce pathogène est envisagé. Différents syndromes humains (Papa syndrome, Majeed syndrome) et des modèles murins (souris CMO) font envisager le rôle de gènes peut-être localisés sur le chromosome 18, susceptibles de perturber les réponses de l'immunité innée.

Le traitement est mal codifié, ne repose sur aucune étude contrôlée. Les AINS, les corticoïdes, le méthotrexate ainsi que les bisphosphonates paraissent efficaces. Les anti-TNF alfa, utilisés dans quelques cas en ouvert, semblent prometteurs malgré des doutes sur l'exacerbation possible des lésions cutanées.

PLACE DES ANTI-TNF DANS LE TRAITEMENT DES SPONDYLARTHROPATHIES

Pr PASCAL CLAUDEPIERRE

Hôpital Henri Mondor, Créteil

Les anti-TNF (infliximab et etanercept, et adalimumab) ont apporté des preuves indéniables de leur efficacité symptomatique franche dans les formes rebelles de spondylarthrite ankylosante (SA) et de rhumatisme psoriasique (RP), à court et long terme. Il n'est pour autant pas raisonnable de traiter une majorité des patients atteints de ces spondylarthropathies (SpA) par anti-TNF, pour diverses raisons. Il existe un consensus sur le fait que l'on peut envisager un traitement anti-TNF dans une SA avérée qui a résisté à un traitement AINS bien conduit pour les formes axiales, et de plus à un traitement par la sulfasalazine et d'éventuels gestes locaux pour les formes périphériques. Pour le RP, le même algorithme peut être adopté à la nuance près que le méthotrexate et le léflunomide peuvent logiquement être considérés, à côté de la sulfasalazine, comme traitement de fond de première intention. La situation des SpA indifférenciées est moins consensuelle, ne fait pas l'objet d'une AMM, et de peu de recommandations nationales ou internationales : en effet, seules les recommandations du CRI/SFR ouvrent la porte de la possibilité de traiter par anti-TNF après échec des AINS, une forme indifférenciée axiale (SA sans sacro-iliite radiologique), à condition que l'inflammation axiale soit objectivée par des examens d'imagerie (IRM essentiellement).

MANIEMENT DES ANTI-TNF

Pr PASCAL CLAUDEPIERRE

Hôpital Henri Mondor, Créteil

Le recours au traitement anti-TNF α chez ces patients s'accompagne des mesures habituelles de recherche de contre-indication, en particulier d'une tuberculose latente, ainsi que d'une éducation du patient et d'une information du médecin généraliste du patient. L'infliximab s'administre à la dose de 5 mg/kg par perfusion aux semaines 0,2 et 6, puis toutes les 6 à 8 semaines. Pour l'étanercept, 1 ou 2 injections sous-cutanées par semaine, de 50 mg ou 25 mg respectivement, sont utilisées. L'adalimumab est utilisé à 40 mg en sous-cutané tous les 14 jours. L'association au méthotrexate n'a pas actuellement démontré son utilité dans la SA et le RP, et n'est pas requise ni conseillée dans les RCP de ces produits.

Après l'initiation du traitement, la première étape d'évaluation de la réponse, qui conditionne l'arrêt ou la poursuite du traitement se situera entre la 6^e et la 12^e semaine de traitement, le délai de 3 mois d'essai paraissant le plus raisonnable pour beaucoup. L'évaluation tiendra compte de la variation de l'activité de la maladie évaluée par l'indice BASDAI (diminution d'au moins 2 points sur 10), et bien entendu du colloque singulier entre le patient et le médecin.

Les conduites à tenir en cas de rémission prolongée ou au contraire d'échappement (« switches ») ne sont pas encore codifiées et nécessitent l'avis de thérapeutes expérimentés dans le domaine.

REEDUCATION DES SPONDYLARTHROSES

Pr MICHEL REVEL

Hôpital Cochin, Paris

La maîtrise de la douleur et de l'inflammation par les nouvelles thérapies, en particulier les biothérapies, est un progrès déterminant dans le traitement de la spondylarthrite. Malheureusement, l'effet structural des différentes thérapeutiques médicamenteuses est loin d'être obtenu et les formes les plus graves conduisant à un enraidissement de l'ensemble de l'axe rachidien, à des déformations et à un niveau important d'incapacité fonctionnelle et de handicap, relèvent toujours, en plus des traitements médicamenteux, de mesures éducatives et de techniques de rééducation dont l'efficacité est de mieux en mieux mise en lumière dans de nombreuses publications.

Le suivi orthopédique est indispensable pour diriger la rééducation et doit reposer sur des mesures répétées ayant des qualités métrologiques acceptables :

L'évaluation de la raideur comporte de nombreuses mesures valides, reproductibles et sensibles aux changements. Les mesures des courbures vertébrales sont elles aussi reproductibles

Plusieurs outils de mesure de l'incapacité fonctionnelle de la qualité de vie existent et parmi eux l'indice fonctionnel de BATH (BASFI) est le plus simple à utiliser en pratique clinique.

En dehors des poussées de la maladie mal contrôlées par les médicaments et d'une perception importante de fatigue, non seulement l'exercice n'aggrave pas les symptômes mais il semble plutôt bénéfique sur le maintien des capacités fonctionnelles et la limitation du handicap.

Comme dans beaucoup d'autres contextes pathologiques, il est difficile d'évaluer précisément le bénéfice thérapeutique des traitements non médicamenteux et de la rééducation en particulier. Cependant, la majorité des travaux ayant évalué l'impact des exercices physiques sur la spondylarthrite suggèrent qu'ils améliorent la plupart des paramètres physiques et la qualité de vie. Deux études du groupe Cochrane, ne prenant en compte que les études randomisées avec une bonne qualité méthodologique, montrent que les prises en charge thérapeutique associant aux traitements médicamenteux un programme d'exercices physiques dirigés étaient plus efficaces que les traitements ne comportant que les médicaments. D'autre part, les rééducations dirigées, intensives, dans une structure hospitalière et associant un programme personnel, étaient plus efficaces que les autres programmes de rééducation.

Les paramètres généralement améliorés sont la mobilité vertébrale et costo-vertébrale, les scores d'incapacité fonctionnelle et de forme physique. Les bénéfices semblent se maintenir à long terme quand l'observance des programmes d'exercices quotidiens est bonne.

Le rôle des orthèses de correction a été très peu évalué mais il semble important dans la prise en charge des spondylarthrites dont les déformations apparaissent et s'aggravent malgré la qualité de la prise en charge médicamenteuse et rééducative.