

## REVUES GÉNÉRALES

### Spondylarthropathies

# Les manifestations extra-articulaires de la spondylarthrite ankylosante

**RÉSUMÉ :** La spondylarthrite ankylosante est un rhumatisme inflammatoire chronique qui représente la forme la plus fréquente des spondylarthropathies, Elle affecte principalement le squelette axial (rachis, articulations sacro-iliaques, articulations de la paroi thoracique antérieure), mais aussi le squelette périphérique et les enthèses. Elle peut comporter des manifestations extra-articulaires comme l'uvéïte, l'insuffisance aortique, l'atteinte intestinale et diverses autres atteintes systémiques dont la fréquence et la sévérité sont très variables.

Le diagnostic de ces atteintes peut être difficile, et nécessiter le changement du traitement initial déjà entrepris. Les anti-TNF $\alpha$  ont amplement amélioré la prise en charge de certaines de ces manifestations, mais avec des effets variables selon les produits.



→ **A. EL MAGHRAOUI**  
Service de Rhumatologie,  
Hôpital Militaire d'Instruction  
Mohammed V, RABAT (Maroc).

**L**a spondylarthrite ankylosante (SA) est l'un des rhumatismes inflammatoires les plus fréquents. Sa fréquence est estimée à 0,2 à 1,2 % dans les populations européennes caucasiennes [1]. Elle résulte de facteurs de susceptibilité génétique, notamment l'antigène HLA B27, agissant de concert avec des facteurs environnementaux. La SA fait partie du groupe des spondylarthropathies (SpA) qui englobent également les arthrites réactionnelles, maladies intestinales inflammatoires chroniques, rhumatisme psoriasique et les SpA indifférenciées. Les sous-groupes les plus fréquents sont les SA et les SpA indifférenciées [2]. Le *substratum* anatomique de la maladie est une enthésopathie inflammatoire évoluant progressivement vers l'ossification et l'ankylose.

Les manifestations extra-articulaires sont très variables en termes de fréquence et de sévérité. Les atteintes les plus fréquentes sont l'uvéïte, l'atteinte osseuse, intestinale, pulmonaire, car-

diaque et rénale. La recherche de ces atteintes est primordiale car elle peut influencer l'attitude thérapeutique. Les anti-TNF $\alpha$  ont démontré leur efficacité dans le contrôle des SA sévères et de certaines manifestations extra-articulaires [3].

### [ Atteinte oculaire

L'uvéïte constitue l'atteinte extra-articulaire la plus fréquente au cours de la SA. Elle peut se voir dans 20-30 % des cas au cours de l'évolution de la maladie. Dans 90 % des cas, l'uvéïte est antérieure, aiguë et unilatérale [4]. Le tableau clinique est fait d'un œil rouge douloureux, photophobie, larmoiement et diminution de l'acuité visuelle. L'évolution sous traitement est favorable en 2 à 3 mois, sans séquelles. Les épisodes peuvent se répéter, et si le traitement a été inadéquat, des complications graves peuvent s'installer, notamment, des synéchies, cataracte, glaucome, voire même une cécité. Les uvéïtes sont une

## REVUES GÉNÉRALES

# Spondylarthropathies

urgence thérapeutique justifiant une corticothérapie locale associée à un collyre dilatant la pupille pour éviter la constitution de synéchies. Quand l'uvéite est globale (antéropostérieure) et rebelle au traitement local, on a recours aux injections sous-conjonctivales et parfois à des cures courtes de corticoïdes par voie générale.

Le rhumatologue peut intervenir en prescrivant des "traitements de fond" ayant fait la preuve de leur efficacité à diminuer la sévérité et la fréquence des uvéites. C'est le cas de la sulfasalazine, mais les formes sévères nécessitent le recours aux anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  (infliximab et adalimumab). Quelques études suggèrent que l'éta nercept serait moins efficace sur la fréquence et la sévérité des uvéites que les anticorps, mais au moins aussi efficace que la sulfasalazine [5].

### [ Atteinte gastro-intestinale

Il existe entre les SpA et l'inflammation du tube digestif un lien remarquable. Ainsi, chez les patients atteints de SA, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique apparaît au cours de l'évolution dans 2 à 18 % des cas, avec un délai qui peut atteindre 20 ans. De plus, des études endoscopiques ont montré que les lésions intestinales asymptomatiques étaient présentes dans 30 à 50 % des cas de SA, avec une prévalence plus élevée en cas d'arthrite périphérique et lorsque HLA-B27 est absent [6].

Au cours des SA, le traitement des manifestations intestinales est habituellement dissocié de celui des manifestations rhumatologiques. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent le traitement de 1<sup>re</sup> intention au cours des SA, mais

au cours des MICI, les AINS ont parfois été accusés de déclencher une poussée évolutive de l'entéropathie. Cet effet justifie la plus grande prudence lors de l'utilisation de ces traitements, notamment en période d'évolutivité de la MICI. La sulfasalazine est largement utilisée dans les MICI, mais son efficacité reste limitée aux formes périphériques des SA. Les agents anti-TNF $\alpha$  (infliximab, éta nercept et adalimumab) réservés aux formes sévères ou intolérantes aux AINS sont très efficaces sur les symptômes articulaires, mais seuls l'infliximab et l'adalimumab agissent sur l'inflammation intestinale alors que l'éta nercept est inefficace sur cette atteinte [7].

### [ Atteinte cutanée

Des lésions de psoriasis sont observées chez 10 à 25 % des patients ayant une SA ; l'atteinte articulaire périphérique est plus fréquente dans ces cas. Les patients avec psoriasis cutané peuvent développer une atteinte des sacroiliaques et du rachis dans 5 % des cas. L'efficacité des anti-TNF $\alpha$  est similaire sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, néanmoins, des cas d'apparition ou d'aggravation de psoriasis ont été très rarement décrits lors de l'utilisation de ces molécules [8].

### [ Atteinte osseuse

Une ostéoporose parfois révélée par des fractures rachidiennes est fréquemment observée dans la SA. Elle est plus importante chez les patients ayant une maladie sévère, active avec une inflammation mal contrôlée par le traitement [9]. La prévalence de ces fractures varie entre 10 et 17 % [10]. Elles peuvent parfois être responsables de complications neurologiques. En l'absence de consensus sur le traitement de cette ostéoporose,

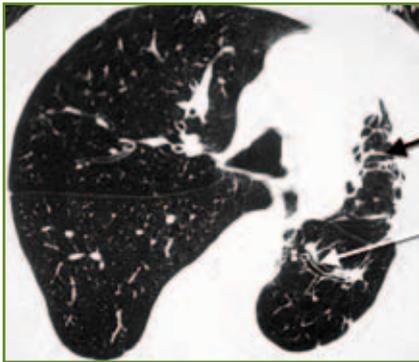
l'utilisation des bisphosphonates qui ont largement prouvé leur efficacité sur toutes les formes d'ostéoporose semble raisonnable. Récemment, des études ont montré que les anti-TNF $\alpha$  amélioraient la densité minérale osseuse et diminuaient les marqueurs de la résorption.

### [ Atteinte cardiaque

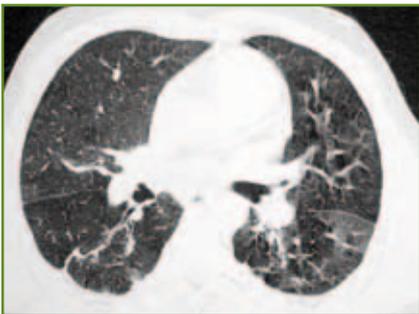
Classiquement au cours des SA, les lésions cardiaques sont dominées par les troubles de conduction, les valvulopathies, surtout l'insuffisance aortique et les cardiomyopathies. Récemment, l'attention a été particulièrement reportée sur le fait que les patients ayant une SA présentent un excès de mortalité avec un taux de mortalité globale 1,6 à 1,9 fois supérieur à celui de la population générale et une surmortalité d'origine cardiovasculaire estimée entre 20 et 40 %. Le risque d'infarctus du myocarde est multiplié par 3 [11]. L'inflammation chronique, l'élévation de la CRP, la diminution du cholestérol-HDL et le TNF $\alpha$ , ainsi que la prise d'AINS, sont les facteurs majeurs de l'augmentation du risque cardiovasculaire au cours de la SA, et l'EULAR a sorti des recommandations pour l'évaluation cardiovasculaire des patients ayant un rhumatisme inflammatoire chronique et notamment une SA [12].

### [ Atteinte pleuropulmonaire

L'avènement de la tomodensitométrie de haute résolution (TDM-HR) a permis d'objectiver une grande variété de lésions pulmonaires infracliniques et souvent indétectables à la radiographie standard au cours de la SA (*fig. 1 et 2*) [13]. Nous avons montré la présence à la TDM-HR chez des patients asymptomatiques d'une fibrose pulmonaire apicale



**Fig. 1:** TDM thoracique d'un patient de 57 ans atteint d'une spondylarthrite ankylosante depuis plus de 20 ans montrant une fibrose rétractile du lobe supérieur gauche (flèche noire), avec bronchectasies secondaires (flèche blanche).



**Fig. 2:** TDM thoracique d'un patient de 40 ans ayant une spondylarthrite ankylosante depuis 16 ans montrant un aspect en verre dépoli avec une bande parenchymateuse.

dans 6,9 % des cas, un emphyème dans 18,1 %, une bronchectasie dans 10,8 %, et d'autres lésions non interstitielles dans 33 % des cas (épaississement pleural, bandes parenchymateuses et sous-pleurales, micronodules) [14]. Le profil spirométrique observé au cours de la SA est un syndrome restrictif pur, lié à la rigidité de la cage thoracique. L'effet des anti-TNF $\alpha$  sur l'atteinte interstitielle et la fibrose pulmonaire n'est pas connu. Par ailleurs, ces agents peuvent réactiver une tuberculose latente. De ce fait, les cliniciens doivent respecter de façon rigoureuse les recommandations concernant le dépistage et la prévention de la tuberculose, notamment en cas de lésions pulmonaires préexistantes.

## POINTS FORTS

- ➔ Les atteintes extra-articulaires de la SA sont fréquentes et parfois sévères.
- ➔ Ces atteintes doivent être recherchées chez les patients ayant une SA, surtout en cas de signes d'appel.
- ➔ Le traitement sera adapté en fonction des lésions.
- ➔ Les AINS restent le traitement de première intention de la SA. Cependant, leur utilisation doit être prudente chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires ou gastro-intestinaux.
- ➔ Les anti-TNF $\alpha$  sont très efficaces sur l'atteinte musculo-squelettique, mais leur effet sur les atteintes extra-articulaires est variable selon l'atteinte et selon la molécule.

### Atteinte rénale

Les manifestations rénales habituelles de la SA sont représentées par l'amylose, la néphropathie à IgA et les lithiases. D'autres atteintes sont plus rarement décrites à type de glomérulonéphrites extramembraneuses, mésangiales à dépôts de C3 et d'IgM, membranoprolifératives, ainsi que des glomérulonéphrites segmentaires et focales. L'atteinte rénale est présente dans 10 à 35 % des cas.

La survenue d'une amylose est tardive dans le cours évolutif de la maladie, apparaissant plus de cinq ans après le début de la SA. Elle est associée aux formes graves, agressives de la maladie, avec atteintes articulaires périphériques plus sévères.

L'atteinte rénale est le symptôme révélateur le plus fréquent de l'amylose, se manifestant par une protéinurie isolée et ou un syndrome néphrotique, parfois une hématurie. Les manifestations cliniques sont inconstantes. La détection de dépôts amyloïdes dans la graisse abdominale n'est pas toujours corrélée à l'existence d'une amylose clinique évolutive. L'évolution vers l'insuffisance rénale est habituellement lentement progressive. Aucun

traitement n'a fait la preuve de son efficacité. L'intérêt des anti-TNF $\alpha$  a été rapporté dans quelques cas.

### Manifestations extra-articulaires et conséquences thérapeutiques

La recherche des manifestations extra-articulaires au cours de la SA est importante pour une meilleure prise en charge des patients. Certaines explorations doivent être faites à la recherche des lésions les plus fréquentes, notamment la radiographie pulmonaire, l'électrocardiogramme, la mesure de la densité minérale osseuse, un examen ophtalmologique et un bilan biologique comportant une protéinurie, urée et créatinémie.

Les AINS restent le traitement de première intention de la SA, agissant sur la douleur, la mobilité, et auraient un effet structural. Leur utilisation au long cours doit cependant être prudente chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires ou gastro-intestinaux.

La sulfasalazine apporte un bénéfice clinique sur les atteintes périphériques de la SA, et réduirait la récurrence des

## REVUES GÉNÉRALES

# Spondylarthropathies

épisodes d'uvéïte. Les anti-TNF $\alpha$  ont montré leur efficacité clinique (dans les formes axiales, périphériques et enthésiopathiques) et biologique (syndrome inflammatoire), mais leur effet sur les atteintes extra-articulaires est variable selon la molécule. L'effet de l'étaNERCEPT sur l'atteinte intestinale et oculaire paraît modeste, alors que les résultats des anticorps monoclonaux (adalimumab, infliximab) sur l'uvéïte et l'inflammation intestinale sont plus probants [15].

### Bibliographie

1. BRAUN J, SIEPER J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*, 2007; 369: 1379-1390.
2. EL MAGHRAOUI A. Ankylosing spondylitis. *Presse Med*, 2004; 33: 1459-1464.
3. ELEWAUT D, MATUCCI-CERINIC M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology*, 2009; 48: 1029-1035.
4. ZEBoulON N, DOUGADOS M, GOSSEC L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 955-959.
5. Levy-CLARKE G, NUSSENBLATT R. Does anti-TNF therapy decrease the incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis? *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006; 2: 72-73.
6. RUDWALEIT M, BAETEN D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006; 20: 451-471.
7. BRAUN J, BARALIAKOS X, LISTING J *et al*. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum*, 2007; 57: 639-647.
8. GLADMAN DD. Adalimumab, etanercept and infliximab are equally effective treatments for patients with psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008; 4: 510-511.
9. EL MAGHRAOUI A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*, 2004; 71: 291-295.
10. GHOZLANI I, GHAZI M, NOUIJAI A *et al*. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone*, 2009; 44: 772-776.
11. PETERS MJ, VISMAN I, NIELEN MM *et al*. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 579-581.
12. PETERS MJ, SYMMONS DP, MCCAREY D *et al*. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 325-331.
13. EL MAGHRAOUI A, CHAOUIR S, ABID A *et al*. Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing. *Clin Rheumatol*, 2004; 23: 123-128.
14. EL MAGHRAOUI A. Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*, 2005; 72: 496-502.
15. BRAUN J, BARALIAKOS X. Treatment of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol*, 2009; 21: 324-334.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.