

Évaluation croisée d'une stratégie de dépistage de MICI ou de rhumatisme inflammatoire chez les patients traités par anti-tnfα en hôpital de jour de rhumatologie et gastroentérologie

Sofya Latrache

▶ **To cite this version:**

Sofya Latrache. Évaluation croisée d'une stratégie de dépistage de MICI ou de rhumatisme inflammatoire chez les patients traités par anti-tnfα en hôpital de jour de rhumatologie et gastroentérologie. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01661941

HAL Id: dumas-01661941

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01661941

Submitted on 12 Dec 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNÉE 2016-2017

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

LATRACHE Sofya

Née le 10 octobre 1986 à SALÉ

EVALUATION CROISÉE D'UNE STRATÉGIE DE DÉPISTAGE DE MICI OU DE RHUMATISME INFLAMMATOIRE CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR ANTI-TNFα EN HOPITAL DE JOUR DE RHUMATOLOGIE ET GASTROENTÉROLOGIE

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2017

Président du Jury :	Monsieur le Pr Guillaume GOURCEROL
Directeur de thèse :	Monsieur le Pr Guillaume SAVOYE
Membres du Jury :	Monsieur le Pr Thierry LEQUERRE
	Madame le Dr Laura ARMENGOL DEBEIR

UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE** *(détachement)*	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW** *(surnombre)*	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie

Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - Vénéréologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne

Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET**	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François **MUIR** *(surnombre)*	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(surnombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation

Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Virologie
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie

Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine **DAHYOT**	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**	Biochimie
Mme Hanane **GASMI**	Galénique
Mme Caroline **LAUGEL**	Chimie organique
Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Pr GOURCEROL,

C'est pour moi un immense honneur que vous présidiez mon jury de thèse. Je ne peux assez vous remercier pour toute votre confiance, votre soutien, et vos enseignements notamment pendant mon stage en physiologique mais également pour la préparation de mon mémoire. Vous avez été un pilier pour moi et vous continuerez à l'être. Merci de m'avoir proposé plusieurs fois du café alors que je n'en bois pas (c'est dire votre persévérance), merci de m'avoir laissé abandonner mon premier sujet de mémoire sur les mesures très approximatives du dihydrogène du gaz expiré, et merci de vos conseils si précieux pour la préparation de mon mariage, je n'oublierai rien de tous ces moments.

A Monsieur le Pr SAVOYE,

Un sincère merci, d'abord pour votre gentillesse à toute épreuve, votre humilité, et votre soutien sans faille qui vous fait tant apprécier des internes. Merci d'avoir été présent à mes débuts difficiles dans l'internat de médecine et de m'avoir aidé à reprendre confiance. Merci de vos attentions particulières, de m'avoir félicité pour l'obtention de mon permis de conduire, mon mariage (et peut être aujourd'hui pour la validation de ma thèse ?). Merci de vos enseignements, notamment « indirects » en visite médicale lorsque vous donniez des informations aux externes, qui m'étaient en fait destinées. Et enfin, un grand merci de votre aide et votre disponibilité pour la rédaction de ma thèse, qui vous a fait parfois réveiller tôt le matin…

A Monsieur le Pr LEQUERRE,

En écrivant ces phrases, j'ai le sourire aux lèvres en me souvenant de mon stage en rhumatologie que j'ai tellement apprécié. Je l'ai apprécié grâce à toute l'équipe, le Pr Vittecoq, le Dr Daragon, le Dr Pouplin, Gilles, Masha, Christopher, Anne-Priscille, les cointernes, que je ne manquerai de remercier et puis vous. Merci de toute votre confiance et vos enseignements si précieux. Merci de votre disponibilité et votre compréhension qui sont vos grandes qualités.

A Madame le Dr ARMENGOL-DEBEIR,

Laura, je te remercie sincèrement de bien avoir voulu faire partie de mon jury de thèse. J'ai le regret de ne pas avoir assez travaillé avec toi dans les unités, mais ce qui est sûr c'est que j'ai beaucoup apprécié les quelques jours où nous travaillions ensemble. Tu fais toujours preuve d'une grande délicatesse et d'une grande gentillesse qui te fait apprécier de l'ensemble du service, et je ne déroge pas à la règle.

A Monsieur le Pr MICHEL,

Vous n'avez pas pu être présent au jour de ma thèse, et j'échappe donc à votre analyse psychologique, mais par curiosité je passerai tout de même réclamer mon dû. Merci de nous encadrer comme vous le faites durant notre internat, j'en ressors confiante pour mon avenir professionnel. Je fais le serment de ne pas oublier de mettre des étiquettes dans les dossiers, ni de noter le taux de marqueurs sur les comptes rendus.

A Madame le Dr GORIA,

Odile, notre « maman » de l'internat… il n'y a pas assez de mots pour décrire l'immense respect que je te porte, d'abord pour ta confiance, ta gentillesse, et l'énergie que tu mets à nous former. Merci de m'avoir pris sous ton aile dans mes moments les plus difficiles, comme tu le vois j'ai pu reprendre confiance en moi et avancer. Je n'oublierai pas ton implication aussi bien sur le plan professionnel que personnel.

Au Pr Ducrotte, merci de m'avoir passionné pour la physiologie digestive.
Au Pr Lerebours, merci de tous vos enseignements.
A Ghassan, merci pour ta bonne humeur constante et ta bienveillance.
A David, merci pour ces bons moments de rigolade (et de travail parfois).
A Fréderic, merci de votre disponibilité.
A Hélène, Cloé, et Coralie, merci de ne m'en avoir jamais voulu de vous faire revenir en garde.
A Alice, Paul, Lucie, ainsi qu'au Dr Touchais, au Dr Van Der Eecken, et au Dr Bardoux, merci pour vos tous enseignements si précieux en endoscopie.
Au Dr Antonietti, je crois qu'on vous l'a souvent dit : merci de votre gentillesse et bonté.
A Raied, merci pour tous ces moments, ta disponibilité, ton écoute.
A Stéphane, merci pour tout, merci de ta gentillesse, certains membres de ma famille ne s'en remettent pas.
Un grand merci à toute l'équipe de physiologie : Anne Marie, Laura, Chloé, et Pauline !
Un grand merci à l'équipe d'Elbeuf : Caroline, Valérie, Anne Marie, Maud, Laurence, et le Dr Desechalliers.
Encore un grand merci à toute l'équipe de rhumatologie.
Un grand big up à mes anciens cointernes devenus chefs : Paul, Charline, Laura, Chloé, Coralie, Mélanie, Fanny! Maintenant.. c'est à mon tour ! A vos risques et périls.
A ma Mathilde… difficile de décrire tout ce qu'on a pu partager ensemble, je pense que cela restera dans nos mémoires pour la vie. Je te souhaite tout le bonheur du monde aussi bien sur le plan professionnel que personnel notamment avec l'arrivée imminente d'une adorable petite créature qui est très attendue !
Je n'oublie pas ceux et celles qui m'ont également aidé à grandir pendant mon internat, et je parle bien sûr de toute l'équipe paramédicale. Mes débuts n'auraient pas été les mêmes sans Isabelle, Valérie, Laurie, Sandrine, Dalila et Pascale (la liste n'est pas exhaustive) au sud qui m'ont chouchoutées. Merci à l'équipe des hémos, en particulier à Vincento et Kiki. Merci à celle de l'est, je vous adore, et n'oubliez pas la BU pour l'Avastin !. Merci à toute l'équipe des endos qui a du me supporter pendant ces 6 longs mois avec mes multiples péripéties. Je vous souhaite à tous bonne continuation et que nos routes se recroisent un jour.

A mes co-internes adorés

Ne m'en voulez pas si je commence mes remerciements par Sabrina, ma Sabiche adorée. Merci de tous ces moments partagés ensemble, parfois très éclectiques, merci de me laisser lire dans tes pensées, merci d'avoir rempli le rôle de maitresse de cérémonie avec perfection, merci d'avoir toujours été là, et merci de me rendre mon crayon à sourcil je l'attend toujours (et aussi mon pyjama).

A Simonette… tu vas me manquer !!! Ton humour, nos soirées de DES, ta présentation de mémoire, ton nœud pap ! Ne martyrise pas trop les petits cointernes une fois chef hein !

A Marion, merci d'avoir toujours pensé à demander des nouvelles dans les périodes difficiles. Evite d'escalader les chaises et éloignes toi de tout ce qui peut ressembler à un rétroprojecteur.

A Marie, merci pour nos longues discussions pendant les journées de DES et ta douceur. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ton futur.

A Julien L. merci de toi et à Camille pour tous ces moments passés ensemble et de toutes tes invitations… un jour toi aussi tu passeras ta thèse! si si !

A Charlotte, merci pour ce super semestre ensemble, merci de t'être sacrifiée pour que je puisse avoir un peu de temps libre pour ma thèse, je t'apprécie énormément.

A Cyril qu'on ne voit plus mais qui gravit les sommets, à Juju toujours là pour aider et qui nous fait tellement rire (ça me manquera), à Gwen (ne pousse pas trop les SAP), et à Pierrot et son inoubliable belette.

A ma petite Marie tu vas tellement me manquer (mais pas ton chat) !!!, à Roxy, adorable et toujours là pour aider, Beubeu et sa gentillesse sans faille, à Charlotte que je vois grandir de jour en jour, à Nonore qui nous impressionne et qu'on a pas fini de découvrir.

Et enfin, un grand merci larmoyant à mes tous petits : Ilana ma fille, que l'avenir ne t'apporte que le meilleur, Adrien ma recrue de rhumato, qui m'a reprit la majorité de mes gardes, et sans qui cette thèse ne serait pas achevée, Capu notre petit rayon de soleil, ma Chéché que j'ai eu tellement de chance de connaître, et Virgine la warrior à toute épreuve.

A mes copaings adorés

Merci à Ilham, qui elle me connaît depuis ma tendre enfance, et qui a appris à me connaître derrière mes multiples bizarreries.

Merci à ma petite Ondine, dont j'ai du m'éloigner pendant 4 ans, mais qui a toujours été là. Je reviens ne t'en fais pas.
A ma petite Claire, regardes tout ce qu'on a accompli chacune dans notre vie, on a partagé nos moments difficiles mais surtout nos moments de bonheur, et cela n'est pas prêt de s'arrêter.
A Ilham L. pour tous nos moments complices partagés pendant ma tendre enfance.
A Sarah et Sahir avec qui j'ai partagé la majorité de mon externat.
A Ismail et Kawtar avec qui j'ai partagé mes études au lycée.
Merci à Roro & Valérie, Cindy & Denis, Loïc & Madly, Min & Benoit, Cédric & Sabine, Julien, pour tous ces moments passés ensemble.
A ma team de P1 : Lionel, Philisoff, et Marie.
A mes cointernes de chirurgie, Tatiana, Guillaume, Edouard, Pauline, Paul, Servane : merci d'avoir hébergé nos patients !
A mon néné, Franchois et Mathilde, Nicolas, Christelle, Ghislain, Martin, Annabelle, Abderrahmane, Morgane, et Perrine : merci d'avoir croisé ma route pendant notre internat.
A toute l'équipe de l'AFIHGE : Antoine, Charlotte, Marion, Diane, Laura, Emma, Olivier, Thibaut, Abdellah.

A ma famille,

A mon mari Rémi, un grand merci pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu t'es sacrifié pour que je puisse poursuivre mon internat dans la spécialité que je désirai. Tu ne t'es jamais plains de mon absence lors de mes journées à rallonge à l'hôpital. Tu as toujours été là pour moi, et je t'en suis tellement reconnaissante.
A mes parents, ma mamounette et mon papounet, qui me manquent tellement et que je vois si peu, merci de toujours m'avoir fait confiance dans mes études, et merci de m'avoir donné cette éducation libre qui m'a permis de m'épanouir. Je suis heureuse aujourd'hui et c'est grâce à vous.
A mon cousin Ismail, qui nous a quitté trop tôt, mais que je garderai toujours dans ma mémoire.
A mes oncles et tantes, et cousins cousines que je vois si peu.
A ma tata Bouchra, qui est si loin, mais que je porte dans mon cœur.

A mmé, qui incarne la bonté même, et j'espère garder auprès de moi le plus longtemps.
A Karima, merci de ta gentillesse et de ton soutien.
A Brigitte et Yves, merci de m'avoir accueilli à bras ouverts dans votre belle famille où je me sens si bien.
A Sylvie, Olivier, Thierry, Lucile, Emma, Adèle, et Charlotte : merci pour sourires.
Merci à Régine et Alain, Elisabeth et Jean Marie, Karine et Cyril, Guillaume et Claire, David, Christine et Olivier, Yvonne, Brigitte, Claude, Monique et Bernard, Guillaume et Anne Sophie, Régis et Marie Paule, Damien et Sandrine, Claudine et Clément, et j'en oublie.

TABLE DES MATIÈRES

I – INTRODUCTION……21

A – Les Maladies inflammatoires Chroniques de l'Intestin……22

1) Epidémiologie ……22
2) Physiopathologie……22
   a. Facteurs génétiques et immunitaires……23
   b. Facteurs environnementaux……24
   c. Le microbiote……24
   d. La réponse inflammatoire……25
3) Clinique et diagnostic……25
4) MICI et Syndrome de l'intestin irritable……26

B – Les spondylarthropathies……29

1) Epidémiologie……29
2) Physiopathologie……29
   a. Facteurs génétiques et immunitaires……29
   b. Facteurs environnementaux……30
3) Clinique et Diagnostic……31

C – L'axe Gut-Joint……35

1) Spondylarthropathies et MICI……35
   a. Un terrain génétique et immunitaire commun……35
   b. L'atteinte articulaire dans les MICI……35
   c. L'atteinte digestive dans les spondylarthropathies……37
   d. Des thérapeutiques communes ……39

II – Objectif de l'étude……40

III – Matériel et Méthodes……41

1) Patients……41
2) Méthodes……42
3) Analyse statistique……44

IV – Résultats……45

1) Cohorte de rhumatologie ……45
   a. Symptômes……46
   b. Diagnostics établis ……47
   c. Recherche de facteurs prédictifs au diagnostic de MICI ……48
2) Cohorte de gastroentérologie ……55
   a. Symptômes ……56
   b. Diagnostics établis……57
   c. Facteurs prédictifs ……58

V – Discussion ……60

VI - Conclusion ……65

Références……66

LISTE DES ABREVIATIONS

ASDAS : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index

BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index

CHU : centre hospitalo-universitaire

CRP : protéine C réactive

DAS : Disease Activity Score

EVA : échelle visuelle analogique

IMID : Maladies inflammatoires à médiation immunitaire

LAP : Lésions anopérinéales

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

RCH : Rectocolite hémorragique

SA : Spondylarthrite ankylosante

SII : Syndrome de l'intestin irritable

SpA : Spondylarthropathie

TNF : tumor necrosis factor

VPP : Valeur prédictive positive

VPN : Valeur prédictive négative

VS : Vitesse de sédimentation

I – **INTRODUCTION**

Les maladies inflammatoires à médiation immunitaire (IMID) sont un groupe de pathologies pouvant toucher l'ensemble des organes, partageant des mécanismes communs et se caractérisant par un déséquilibre des cytokines en faveur d'une voie pro-inflammatoire pouvant se manifester de manière aigue (poussées) et/ou chronique (1). Ces maladies sont la résultante de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux, de mieux en mieux connus, sans qu'aucun n'ait été identifié comme nécessaire ou suffisant. Elles comprennent de manière non exhaustive la spondylarthrite ankylosante (SA), le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, l'asthme et les maladies inflammatoires chroniques des intestins (MICI) correspondant à des atteintes localisées à un organe. Toutefois ces atteintes peuvent concerner plusieurs organes dans un même temps, correspondant à une systématisation de l'inflammation. En effet, plusieurs associations entre atteintes inflammatoires digestives et rhumatologiques ont été mises en évidence dans la littérature, la plus connue étant l'interaction entre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), et les spondylarthropathies (SpA). Chez les patients atteints de MICI, regroupant maladie de Crohn (MC), rectocolite hémorragique (RCH), et colite inclassée, 21 à 43% développent une atteinte extradigestive(2,3), dont 10 à 20% de spondylarthropathies (4). A l'inverse, un nombre non négligeable (7%) de patients atteints de spondylarthropathies développent une MICI au cours de leur histoire naturelle (5).

La survenue de symptômes digestifs chez les patients atteints de spondylarthropathies doit alerter, et doit conduire à une évaluation clinique, voire endoscopique et/ou radiologique, afin d'établir un diagnostic positif et orienter la prise en charge. De même, l'atteinte articulaire dans les MICI doit être diagnostiquée, d'une part afin d'améliorer la qualité de vie, et d'autre part afin de limiter l'atteinte structurelle articulaire en cas d'atteinte inflammatoire.

A) - Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

1) Epidémiologie

Les MICI ont été décrites pour la première fois en 1950. Leur prévalence et leur incidence étaient en constante augmentation, puis se sont stabilisées depuis une vingtaine d'années. Au niveau européen, l'incidence de la MC varie entre 2 à 9/100.000 habitants, et celle de la RCH de 4 à 16/100.000 habitants. Leur prévalence varie respectivement de 8,3 à 214/ 100.000 habitants, et 21,4 à 294/100.000 habitants (6).
Il y est observé un gradient Nord-Sud (7), avec les plus fortes incidences de RCH en Islande et les plus faibles au Portugal. De manière plus récente, un gradient Ouest-Est a été mis en évidence dans une étude prospective multicentrique (8).
En France, le registre EPIMAD est le premier registre français enregistrant les nouveaux cas de MICI depuis 1988 : L'incidence moyenne entre 1998 et 2007 des MICI était de 6.0/ 100.000 habitants dans la maladie de Crohn, et 4.1 pour la RCH. La MC est plus fréquente que la RCH, contrairement aux autres pays d'Europe.
L'âge d'apparition est de 20 à 30 ans dans la RCH, et 30 à 40ans dans la MC, cependant il existe un deuxième pic d'incidence émergeant chez les personnes âgées de 60 à 70ans(9,10). Un sexe ratio en faveur d'une prédominance féminine dans la MC est observé, inversement, dans la RCH, ce sont les hommes qui sont le plus représentés. Ce sexe ratio est opposé dans la population pédiatrique.

2) Physiopathologie

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, sont caractérisées par une réponse immunitaire inadaptée de la muqueuse digestive, résultant de plusieurs mécanismes complexes. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, cependant, de manière individuelle, aucun n'est nécessaire ou suffisant au développement d'une MICI.

a. Les facteurs génétiques et immunitaires

L'existence d'antécédents familiaux de MICI est le principal facteur de risque de MICI, particulièrement dans la maladie de Crohn, suggérant l'importante place des facteurs génétiques dans cette pathologie (11). Des études sur des jumeaux monozygotes et hétérozygotes étayent cette hypothèse : le taux de concordance entre jumeaux monozygotes serait de 35% pour la MC, et de 16% pour la RCH (12). Le risque pour les apparentés du 1er degré serait de 1 à 3% dans la MC, et de 1% dans la RCH.

Plus d'une centaine de mutations génétiques ont été identifiées dans le développement d'une MICI (13–15) : La plus étudiée est la mutation du gène NOD2/CARD15 dans la MC, avec plus d'une trentaine de mutations identifiées, dont les variants R702W, G908R et 1007fs représentent la majorité des chromosomes mutés (16,17). NOD2 est présent dans le cytoplasme et a pour rôle l'activation des voies de signalisation pro-inflammatoires via le NF-kB, impliqué dans la reconnaissance des bactéries intracellulaires. NOD2/CARD15 est notamment exprimé par les cellules de Paneth. Ces cellules sont des cellules sécrétrices exocrines à action anti-microbienne (lysozyme, phospholipase A2, défensine). L'expression de défensines est effondrée en cas de MC, et encore davantage en cas de mutation NOD2/CARD15, entrainant une réponse inflammatoire inadaptée (16) dont la conséquence est l'apparition de lésions de la paroi digestive.

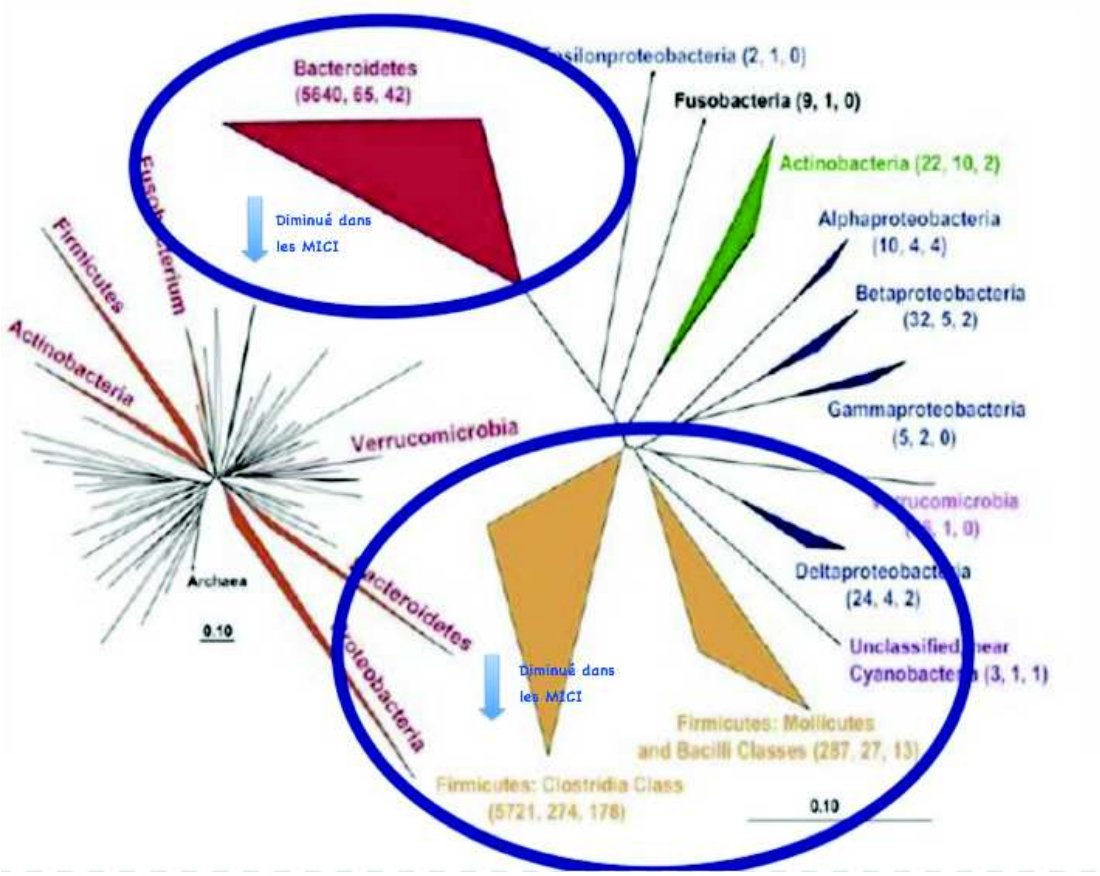
Une dysrégulation de l'immunité digestive est observée dans les MICI, conséquence de la dysbiose et d'une perte de la fonction barrière de l'épithélium digestif (11) résultant d'une anomalie de jonctions serrées qui permet aux bactéries pathogènes d'envahir la lamina propria (18). Ce mécanisme engendre une augmentation locale de cytokines pro-inflammatoires, faisant débuter le processus inflammatoire. La reconnaissance des bactéries pathogènes par les cellules présentatrices d'antigènes, et la présence de cytokines inflammatoires, entraine une sécrétion accrue d'IL-12 et l'activation des lymphocytes T. Les lymphocytes T sont volontiers de type Th17 dans la maladie de Crohn aboutissant à la sécrétion de cytokines proinflammatoires (TNFα , IL1B, IL6, IL8) par les macrophages, cellules épithéliales et mésenchymateuses, jouant un rôle dans le recrutement de nouvelles cellules immunitaires faisant perdurer l'inflammation, mais également dans la synthèse d'IL22 impliquée dans la sécrétion de peptides anti-microbiens, et de mucines.

b. Les facteurs environnementaux

Le taux de concordance des MICI entre les jumeaux monozygotes est certes élevé, mais il n'est pas total : ceci suppose l'implication de facteurs environnementaux.
L'un des principaux facteurs étudiés est le tabagisme : Il favorise le développement de la MC avec un risque relatif de 2 (19), avec 50 à 60% de fumeurs au diagnostic. En revanche, le tabagisme exerce un effet protecteur chez les patients avec une RCH, ceci d'autant plus que la quantité consommée est importante.
L'appendicectomie a un effet protecteur sur la survenue de RCH, cet effet n'est pas retrouvé chez les patients atteints de MC (20–22).
Les facteurs alimentaires joueraient également un rôle dans le développement d'une MICI : en effet, une consommation élevée de saccharose, de protéines animales, et une diminution des fibres alimentaires favoriserait la survenue d'une MC (23–25).
Des facteurs hormonaux sont également identifiés (26): il est observé un risque accru de survenue de MICI chez les patients sous contraception oestro-progestative, et de RCH chez les patientes sous traitement hormonal substitutif.
Enfin, la vaccination ou le stress n'ont pas été identifiés comme facteurs de risque.

c. Microbiote

Le microbiote correspond à l'ensemble des micro-organismes vivant dans le tube digestif, et joue un rôle prépondérant dans les MICI. Il est majoritairement localisé au niveau de l'intestin grêle et du colon, qui permettent une croissance optimale par leurs propriétés physico-chimiques. Il se met en place dès la naissance et se modifie en fonction de l'alimentation, de l'allaitement, et d'autres facteurs endogènes ou exogènes jusqu'à obtention d'une stabilité vers l'âge de 2 à 4ans. A partir de ce stade, les modifications observées, généralement induites (antibiothérapie), ne sont que minimes, et deux tiers des espèces dominantes observées sont propres à un même individu (27).
A l'âge adulte, le microbiote est essentiellement constitué de trois phyla bactériens que sont les Firmicutes, les Bacteroidetes, et Acinobacteria. Il occupe des rôles multiples dans le métabolisme des glucides, protides et lipides ; le métabolisme énergétique, et dans la régulation immunitaire (28). La diversité du microbiote peut être altérée par l'alimentation, le stress, des probiotiques exogènes, ou la prise d'antibiotiques.



Représentation des différents phyla du microbiote selon *Eckburg et al*

Dans les MICI, il est observé un déséquilibre de ce microbiote intestinal (dysbiose) ainsi qu'une perte de sa stabilité. Ce déséquilibre résulte d'une diminution de la proportion de bactéries du phylum Firmicutes (en particulier *Faecalibacterium* et *Roseburia*) et Bacteroidetes (29,30), et d'une augmentation des entérobactéries et de l'espèce *Ruminococcus gnavus* qui est pro-inflammatoire.

Une autre bactérie avec des propriétés pro-inflammatoires a été identifiée dans les MICI : l'Escherichia Coli entéro-invasive, possède des capacités d'adhésion et d'envahissement des cellules épithéliales intestinales, et est associée à la muqueuse iléale des patients atteints de MC iléales dans environ 21% des cas, versus 6% des sujets contrôles (31). Elle se lierait à un récepteur épithélial, le CEACAM6, qui est surexprimé chez les patients atteints de maladie de Crohn.

A ces anomalies du microbiote s'ajoutent des anomalies de la barrière intestinale, en particulier du mucus intestinal et des jonctions serrées, permettant aux composants du microbiote d'accéder plus facilement à l'épithélium et de déclencher une réponse inflammatoire intestinale.

d. Réponse inflammatoire

La réponse inflammatoire intestinale résulte de l'activation de voies de transduction proinflammatoires, amenant à la production de médiateurs qui l'amplifient. Ces voies de transductions sont principalement représentées par la voie du NFkB/IkB et la voie des MAP kinases, conduisant à la production de cytokines inflammatoires après translocation nucléaire et fixation sur l'ADN, ce qui entraine une surexpression des gênes pro-inflammatoires et la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires (32).

Le deuxième phénomène observé est la surexpression de molécules d'adhésions des cellules inflammatoires à la paroi intestinale, médiée par les cytokines. Les interactions impliquées sont l'interaction entre les molécules lymphocyte function antigen ou les very late antigen (LFA, VLA) et les intercelullar ou vascular adhesion molecule (ICAM, VCAM). Lorsqu'elles sont surexprimées comme dans les MICI, ces molécules entrainent un recrutement accru des cellules inflammatoires dans la paroi intestinale.

Le système immunitaire entéral et le microbiote sont étroitement liés, et nécessitent une régulation constante : en effet, la lamina propria contient une population immunitaire complexe ayant pour rôle de défendre le système intestinal des pathogènes, tout en permettant une tolérance du microbiote (27). La rupture de tolérance vis à vis du microbiote, l'augmentation de la perméabilité intestinale, et la modification de la composition du microbiote dans les MICI résultent en une réponse inflammatoire inappropriée dont la conséquence est la constitution de lésions intestinales ou coliques.

3) Clinique et diagnostic

Le diagnostic des MICI repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques, et radiologiques (33). Mais le diagnostic de confirmation reste histologique.

En effet, les MICI sont à évoquer systématiquement devant toute diarrhée prolongée, d'autant plus que celle ci s'associe à des glaires, des rectorragies, un amaigrissement, une malabsorption, des lésions proctologiques, un syndrome inflammatoire inexpliqué ou une anémie ferriprive (34). Elles sont également à évoquer en cas d'apparition de

certains signes extradigestifs dont l'érythème noueux, l'aphtose buccale, ou une cholangite sclérosante. En cas d'association d'un ou plusieurs signes, il convient de réaliser un bilan endoscopique avec biopsies étagées.

L'aspect endoscopique se traduit par un aspect érythémateux, granité, fragile de la muqueuse pathologique, saignant au contact. Histologiquement les lésions les plus évocatrices sont les bifurcations et distorsions glandulaires, et l'infiltrat lympho-plasmocytaire du chorion. L'aspect endoscopique de la RCH est généralement caractérisé par une atteinte continue ascendante débutant à la jonction ano-rectale, s'étendant de proche en proche, sans dépasser la valvule iléocaecale, et d'interruption brusque. Les ulcérations sont généralement superficielles ou en puits. Histologiquement la mucosécrétion est très diminuée, une diminution nette de la densité cryptique, une distorsion sévère des cryptes, l'atteinte est superficielle non transmurale, et il n'existe pas de granulome épithélioïde giganto-cellulaire. L'aspect endoscopique de la maladie de Crohn a pour particularité une discontinuité des lésions avec intervalle de muqueuse saine, la profondeur des ulcérations, et l'atteinte de l'ensemble du tractus digestif de la cavité buccale à l'anus. Histologiquement, elle se caractérise par une atteinte transmurale, avec granulome giganto-cellulaire (35).

4) MICI et syndrome de l'intestin irritable (SII)

Les critères de Rome IV définissant le syndrome de l'intestin irritable ont récemment été révisés (36). Désormais, les critères de Rome retiennent le diagnostic de syndrome de l'intestin irritable lorsqu'il existe une douleur abdominale récurrente survenant en moyenne au moins 1 fois par semaine dans les 3 derniers mois avec au moins 2 des critères suivants : l'association à la défécation, l'association à une modification de la fréquence des selles ou de leur consistance. A noter que tout signe d'alarme doit faire rechercher une origine organique aux symptômes.

Le syndrome de l'intestin irritable touche 10 à 20% de la population (37). MICI et syndrome de l'intestin irritable ont longtemps été considérées comme deux entités distinctes et non superposables. L'observation récente d'altérations communes de la paroi intestinale entre ces deux pathologies a modifié ce point de vue : en effet, une altération du microbiote, une dérégulation de l'inflammation intestinale ainsi qu'une

augmentation de la perméabilité intestinale sont trois mécanismes partagés par ces deux pathologies (38). De plus, le risque de développer une MICI après un diagnostic de SII semble significativement plus élevé que chez les patients sains, avec une incidence multipliée par 8,6 dans une étude effectuée sur 28019 patients (39) . Les études de prévalence ont mis en évidence un taux élevé de SII chez les patients atteints de MICI quiescente, avoisinant les 39% dans une méta-analyse (40) versus 4,89% chez les patients contrôles, avec un Odds Ratio de 4,39. Celle ci est d'autant plus élevée chez les patients atteints de MICI que chez les patients contrôles, et s'associe à une élévation du score anxiété, à une altération de la qualité de vie (41), mais également à des comorbidités psychologiques (38).

Des facteurs génétiques communs semblent également être partagés entre les MICI et les SII : le gène TNFSF15 code pour la protéine TL1A, ligand du TNF impliqué dans la défense contre les pathogènes et dans l'interaction avec le microbiote. Ce gène a d'abord été identifié comme facteur de risque des MICI, toutefois son implication dans le syndrome de l'intestin irritable semble également avérée (42).

L'ensemble de ces manifestations rentre dans le cadre de l'axe cerveau-intestin ou « brain-gut », selon lequel il existe des interactions entre le système nerveux central, système nerveux autonome, glande pituitaire, et les éléments constituant le tractus digestif que sont le microbiote, la barrière épithéliale, et le système immunitaire intestinal.

B) Les spondylarthropathies

Les spondylarthropathies regroupent les atteintes articulaires inflammatoires chroniques partageant un terrain génétique commun : Elles comprennent la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les arthrites associées aux entérocolopathies inflammatoires, et les spondylarthropathies indifférenciées.

1) Epidémiologie

L'épidémiologie des spondylarthropathies dans la population générale varie d'étude en étude en raison des différences méthodologiques et de la classification utilisée, la prévalence serait toutefois comprise entre 0,01 et 2,5%, avec une incidence entre 0,48 et 63/100.000 habitants (43). La prévalence de la spondylarthrite ankylosante varie de 0,01 à 2% (43,44), et du rhumatisme psoriasique entre 0,1 et 0,4%.
Le sex-ratio est de 3 :1 en faveur d'une prédominance masculine, mais dans une récente étude allemande, le taux de femmes atteintes serait en augmentation de 46% depuis 1990 (45), jusqu'à obtenir une prévalence égale dans les deux sexes en particulier en France (46). Les formes féminines ne diffèrent pas des formes masculines pour la majorité des auteurs.
L'âge d'apparition des spondylarthropathies est situé le plus souvent dans la troisième décennie, mais peut débuter à tout âge (47). Les formes juvéniles représentent 10 à 20% des spondylarthropathies, et sont généralement associées à une atteinte plus sévère avec une survenue de coxites plus fréquente.

2) Physiopathologie

a. Facteurs génétiques et immunitaires

Les spondylarthropathies sont le résultat de mécanismes complexes, impliquant avant tout un terrain génétique prédisposant comme en témoigne la fréquence des agrégations familiales dans cette pathologie.

En effet, le taux de concordance de l'apparition d'une spondylarthrite ankylosante des jumeaux monozygotes s'élèverait à 50%, et à 20% chez les jumeaux dizygotes, porteurs de HLAB27(48).

L'association avec le complexe d'histocompatibilité HLA-B27 est connue, en effet, alors que sa prévalence varie de 6 à 8% dans la population caucasienne, 2 à 6,7% des patients porteurs développent une spondylarthrite ankylosante (49,50). Sa prévalence chez les patients déjà atteints d'une spondylarthropathie varie de 50 à 90%, et dépasse les 90% chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante (51). De plus, la présence du gène HLA-B27 entrainerait une apparition plus précoce de la maladie en comparaison avec les patients non porteurs (52), et serait plus fréquemment associée au développement d'une uvéite antérieure aigue. La présence de manifestations extra-articulaires est fréquente dans les spondylarthropathies : La survenue d'une MICI est observée dans 7% des cas de spondylarthropathies (5).

En dehors du complexe majeur d'histocompatibilité, d'autres prédispositions génétiques ont été identifiées dans le développement de spondylarthropathies , comme les polymorphismes alléliques du gène IL-1RN(53), ARTS1, IL23R ou du gène CYP2D6 (54). En ce qui concerne le gène CARD15/NOD2, facteur prédisposant dans la maladie de Crohn, il n'a pas été mis en évidence de variant associé à la maladie lors du séquençage complet du gène(55), ni d'association intrafamiliale entre les trois principaux variants associés dans la MC et les spondylarthropathies ou la spondylarthrite ankylosante seule (56,57).

b. Facteurs environnementaux

Plusieurs facteurs environnementaux ont été identifiés des les spondylarthropathies :

Le tabagisme serait facteur de risque du développement de la plupart des spondylarthropathies (58) , mais il est également un facteur de mauvais pronostic de l'activité de la maladie, et de la réponse aux traitements par antiTNF (59).

Les germes pathogènes ont un rôle important dans le développement de certaines spondylarthropathies en particulier des arthrites réactionnelles, qui sont fortement associées à des infections à germes Gram négatifs (*Chlamydia, Shigella, Yersinia*).

Le stress également a été identifié comme facteur de risque de l'activité de la maladie dans une étude prospective(60,61).

3) Clinique et Diagnostic

Les spondylarthropathies se présentent de manière hétérogène d'un individu à l'autre, et leur diagnostic repose sur des arguments à la fois cliniques, biologiques et d'imagerie. Elles se manifestent par l'apparition de douleurs articulaires inflammatoires chroniques, de phénotype variable :

- Le syndrome pelvirachidien ou axial comprenant :
    - les dorso-lombalgies,
    - les pygalgies correspondant à la manifestation clinique d'une sacroiliite, pouvant être uni, bilatérales ou à bascule.
- Le syndrome articulaire périphérique, habituellement sous forme d'oligoarthrite des grosses articulations.
- Le syndrome enthésopathique périphérique : correspondant à l'atteinte inflammatoire des enthèses, se manifestant par des talalgies, une dactylite, ou un syndrome thoracique antérieur
- Le syndrome extra-articulaire : uvéite antérieure aigue, entérocolopathie inflammatoire, psoriasis.

Biologiquement, il existe un syndrome inflammatoire inconstant. Sur le plan immunologique, les spondylarthropathies sont dites « séronégatives » en raison de la négativité des facteurs rhumatoïdes, et des auto-anticorps.

En imagerie, nous distinguons également les atteintes périphériques des atteintes axiales, pouvant être communes ou propres à chaque type de spondylarthropathie. Elles sont le résultat de phénomènes inflammatoires, aboutissant à des lésions de destruction (érosions), puis à des lésions de réparation (sclérose, syndesmophytose, ankylose).

Ainsi l'atteinte axiale, visualisée principalement dans les spondylarthrites ankylosantes , se traduit par (62) :

- Une atteinte rachidienne avec une mise au carré des vertèbres, la présence de syndesmophytes, et d'une ankylose en « colonne bambou » ou « en rail » dans les atteintes évoluées. L'IRM, plus sensible, permet plus facilement le diagnostic de discite floride, d'arthrite des articulations zygapophysaires postérieures et costo-

vertébrales, et des enthésites des ligaments inter-épineux. La spondylite psoriasique a une prédilection pour la région cervico-dorsale et à l'inverse une rareté de l'atteinte lombaire.

- Une atteinte des sacro-iliaques à la radiographie, qui peut être de stade 1 lorsqu'un pseudo-élargissement des berges est observé, de stade 2 en cas d'érosion des berges, de stade 3 en présence d'une condensation, et de stade 4 en cas de fusion de l'interligne correspondant à son ankylose. En cas de normalité des radiographies, une IRM doit être réalisée afin de rechercher des signes précoces de sacro-iliite.

L'atteinte périphérique se traduit par des signes radiologiques d'arthrite. La calcanéite est fréquente et se traduit par des érosions de l'épine calcanéenne. La coxite est un élément de mauvais pronostic d'une spondylarthrite ankylosante. L'atteinte des articulations interphalangiennes peut être isolée ou s'associer à une ténosynovite.

Les spondylarthrites ci sont définies par plusieurs classifications, les plus connues étant celles de l'European Spondylarthropathy Study Group validée en Europe (63), de Bernard Amor validée en France (64), ou plus récemment de l'ASAS group validée dans une instance internationale(65).

L'ESSG retient le diagnostic de spondylarthropathie en cas de douleurs axiales inflammatoires ou la présence de synovites, associées à au moins un des critères suivants : la présence d'antécédents familiaux de spondylarthropathies, de psoriasis, de MICI, d'urétrite, de diarrhée aigue, de fessalgies à bascule, d'une enthésopathie, ou d'une sacro-iliite radiologique (Tableau I).

Critères majeurs : • rachialgies inflammatoires • synovite asymétrique ou prédominant aux membres inférieurs
Critères mineurs : • histoire familiale de spondylarthropathie ou d'uvéite ou d'entérocolopathie • psoriasis • entérocolopathie inflammatoire • enthésopathie • sacro-iliite radiologique
Spondylarthropathie si : 1 critère majeur + au moins un critère mineur. **Sensibilité : 87 % spécificité : 96 %**

Tableau I - Critères du groupe européen d'étude des spondylarthropathies (ESSG 1991)

La classification alternative d'Amor et al (Tableau II) a également été proposée, incluant l'historique des symptômes, les résultats radiologiques, le terrain génétique, et la réponse au traitement (64).

1. Douleurs nocturnes ou raideur matinale de siège lombaire ou dorsal	1
2. Oligoarthrite asymétrique	2
3. Douleurs fessières sans précision - Douleurs fessières à bascule	1 ou 2
4. Doigt ou orteil en saucisse	2
5. Talalgies ou autre enthésopathie	2
6. Iritis	2
7. Urétrite non gonococcique ou cervicite (< 1 mois avant arthrite)	1
8. Diarrhée moins d'un moins avant une arthrite	1
9. Présence ou antécédents : psoriasis et/ou balanite et/ou entérocolopathie	2
10. Sacro-iliite radiologique unilatérale (stade 3) ou bilatérale (stade 2) ou à l'IRM	3
11. Présence de l'antigène HLA B27 et/ou antécédent familial : SPA, Reiter, psoriasis, uvéite, entérocolopathie	2
12. Efficacité rapide (48 h) des AINS ou rechute rapide (48 h) après arrêt	2

Tableau II - Critères d'Amor, 1990

Quant à la SpondylArthritis international Society (ASAS), elle a pour bénéfice de distinguer les critères propres à une spondylarthrite axiale (Tableau III) d'une spondylarthrite périphérique (Tableau IV), chez les patients âgés de moins de 45ans.

Sacro-iliite à l'imagerie* **+** **≥ 1 signe de SPA**** **OU** **HLA-B27 positif** **+** **≥ 2 autre signes de SPA****	*** Sacro-iliite à l'imagerie** • inflammation fortement évocatrice de sacro-iliite à l'IRM ou • une sacro-iliite radiographique définie suivant les critères de New-York modifiés **** Signes de spondylarthrite** • rachialgie inflammatoire • arthrite • enthésite (talon) • uvéite • dactylite • psoriasis • maladie de Crohn/rectocolite hémorragique • bonne réponse aux AINS • antécédent familial de SPA • HLA-B27 positif • CRP augmentée

Tableau III – Critères ASAS 2009 d'une spondylarthrite axiale chez les patients âgés de moins de 45ans avec rachialgies évoluant depuis plus de trois mois

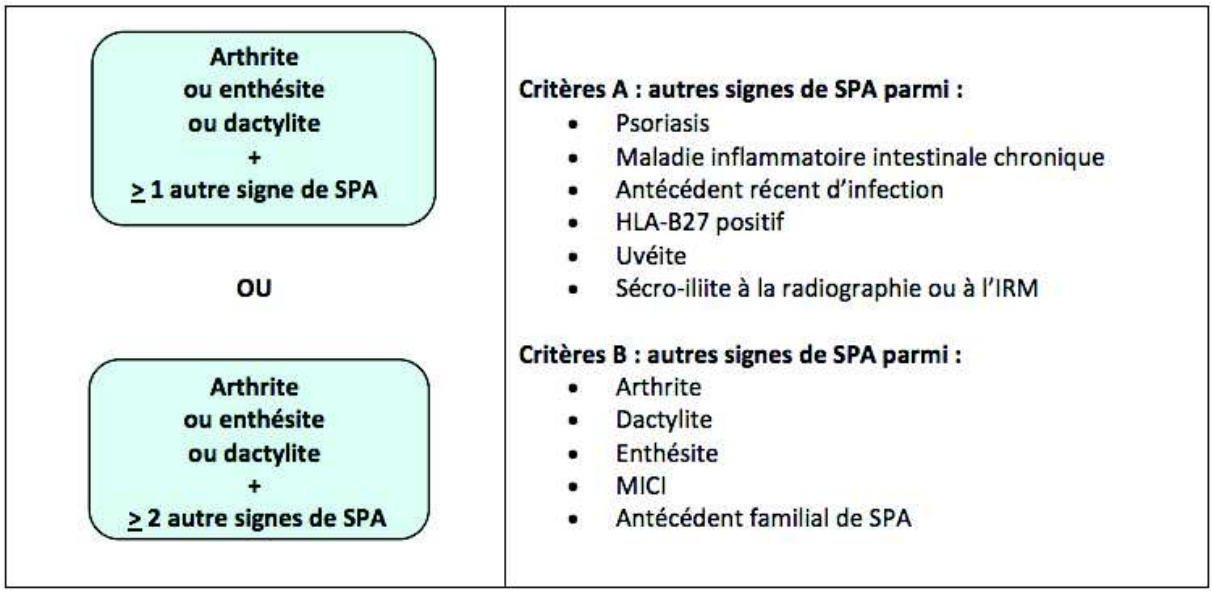


Tableau IV – Critères ASAS 2009 d'une spondylarthrite périphérique chez les patients âgés de moins de 45 ans avec symptômes périphériques

C) L'axe Gut-Joint

1) Spondylarthropathies et MICI

a. Un terrain génétique et immunitaire commun

L'association entre spondylarthropathies et MICI est historiquement connue. En effet, la prévalence d'une spondylarthrite ankylosante s'élève de 1 à 6% chez les patients atteints de MICI (66,67). Celle de la MICI dans les spondylarthropathies s'élève à 7% (43). Cette association reposerait sur le partage d'un polymorphisme génétique prédisposant, codant pour les acteurs de la réponse immunitaire. Cependant, les processus inflammatoires impliqués dans cette association sont peu connus. Certains arguments évoquent que l'origine des spondylarthropathies résiderait dans la systématisation d'un processus inflammatoire issu d'une inflammation digestive. Cette systématisation implique qu'une activation de cellules immunitaires siégeant dans les ganglions mésentériques, entrainerait une migration de ces cellules dans le tractus digestifs ainsi qu'aux cellules endothéliales synoviales, par l'expression de molécules d'adhésion communes (68). A titre d'exemple, des polymorphismes génétiques du gène IL-23R semblent être partagés dans les deux pathologies (69).

En ce qui concerne le complexe d'histocompatibilité HLA-B27, sa prévalence chez les patients atteints de MICI en comparaison avec la population est la même. En revanche, il est observé une augmentation de l'incidence de HLA B27 chez les patients atteints de MICI associée à une spondylarthrite ankylosante (70).

La mutation du gène CARD15/NOD2 fortement associée à la maladie de Crohn n'a pas été retrouvée dans la spondylarthrite ankylosante (56).

b. L'atteinte articulaire chez les MICI

La principale atteinte extradigestive dans les MICI est l'atteinte articulaire (4). Celle ci peut se manifester sous plusieurs formes. La première est celle des spondylarthropathies séronégatives comprenant arthropathies périphériques, rhumatisme axial, et enthésopathies, dont la prévalence est d'autant plus importante que l'atteinte digestive est étendue(71).

L'atteinte périphérique est la plus fréquente, touchant 11 à 20% (4) des patients atteints de MICI. Elle se caractérise généralement par une atteinte pluriarticulaire prédominant aux membres inférieurs, le plus souvent asymétrique, et concerne préférentiellement les RCH pancoliques et les MC avec atteinte colique. Les synovites associées montrent souvent des atteintes histologiques aspécifiques, toutefois des synovites granulomateuses peuvent être visualisées dans les maladies de Crohn.
Il existe deux types d'atteinte arthritiques périphériques au cours de MICI se différenciant par leur statut HLA, leur clinique, et leur évolution (4) :

- L'arthrite périphérique de type 1 dite pauci articulaire, est associée aux groupes HLA B27, B35 et DRB1, et touche moins de 5 articulations, de manière asymétrique, avec une prédominance pour l'atteinte des grosses articulations. Elle est associée à l'activité de la MICI, ainsi qu'aux atteintes extra-articulaires de type érythème noueux ou uvéite antérieure aigue, et évolue sur plusieurs semaines. Sa prévalence varie de 4 à 6%.
- L'arthrite périphérique de type 2 (poly-articulaire), moins fréquente, est associée au gène HLA B44, et touche au moins 5 articulations, avec une préférence pour les petites articulations. Elle est indépendante de l'activité de la MICI, évolue sur plusieurs mois voire années, et n'est associée qu'à une uvéite. Sa prévalence varie de 1 à 3%.

Le rhumatisme axial correspond aux manifestations inflammatoires axiales pouvant se manifester au cours d'une MICI. Il peut se présenter sous forme de trois phénotypes :

- La lombalgies chronique inflammatoire qui répond aux critères de Calin (4 des 5 critères nécessaires) incluant : un âge de début inférieur à 45ans, une durée supérieure à 3 mois, une installation insidieuse, une raideur matinale, et une amélioration par l'exercice. Sa prévalence varie de 5 à 30%(72).
- La spondylarthrite ankylosante, définie par les critères ASAS, est présente dans les MICI dans 1 à 10% des cas(73). Il est à noter que la prévalence du groupe HLA B27 dans les SA associées aux MICI est très variable d'une étude à une autre (25 à 78%) (72) mais reste plus basse que dans les SA seules, toutefois sa prévalence dans les MICI en l'absence de SA est superposable à celle de la population générale.

- Les patients porteurs d'une MICI avec sacro-illiite isolée asymptomatique ne rentrent pas dans les critères de l'ESSG et correspondent donc à une entité particulière. Elle touche 11 à 30% des patients selon la méthode d'imagerie utilisée (radiographique ou scannographique) (74). Elle n'évolue généralement pas vers une spondylarthrite ankylosante.

Les enthésiopathies correspondent à une inflammation des insertions tendineuses, quant aux dactylites elles correspondent à des ténosynovites des doigts ou des orteils donnant un aspect « en saucisse » . Elles sont visualisées dans 5 à 10% des MICI.

Des arthralgies iatrogènes ont été décrites dans les MICI sous traitement par ciclosporine, azathioprine, 6 mercaptopurine, infliximab ou adalimumab, généralement résolutives à l'arrêt du traitement causal.

Des atteintes osseuses sont également visualisées dans les MICI où l'ont peut observer :

- Une ostéopénie et ostéoporose : dans les études prospectives, une diminution de 5 à 10% d la densité osseuse est fréquemment retrouvée, en particulier en contexte de traitement par corticothérapie. En revanche, celle ci est stable au cours des MICI quiescentes, et il peut être observé un rattrapage de la densité osseuse après traitement chirurgical de la MICI (75).
- Une ostéoarthropathie hypertrophiante dont la présence est corrélée à l'activité de la maladie et dont la régression peut être observée après une résection intestinale. Elle toucherait 15% des RCH et 38% des MC.
- L'ostéonécrose aseptique dont la prévalence est estimée à 0,5% (76) est souvent expliquée par un traitement cortisonique mais peut également être observée en dehors de toute corticothérapie, dans un contexte vasculaire, métabolique ou mécanique. Elle touche généralement les condyles fémoraux, l'humérus et les talons.

c. L'atteinte digestive dans les spondylarthropathies

Plusieurs études se sont interrogées sur le statut inflammatoire digestif chez les patients atteints de spondylarthropathies. Alors que la prévalence des MICI est de 7% chez les

patients atteints de spondylarthropathies, l'inflammation digestive infraclinique serait beaucoup plus fréquente.

Une étude prospective réalisée sur 217 patients atteints de spondylarthropathie, retrouvait des lésions inflammatoires chez 68% (23% des lésions aigues, 45% de lésions chroniques) des patients ayant bénéficié d'une coloscopie totale avec biopsies étagées. Parmi eux, 66% ont développé une MICI. L'absence de HLA-B27 chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, et la persistance d'un syndrome inflammatoire étaient identifiés comme facteurs de risque de développer une MICI(77).

Dans l' étude de Maleh et al (78), il a été réalisé une coloscopie avec biopsies étagées sur 22 patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Sur le plan histologique, des lésions inflammatoires ont été retrouvées dans 81 à 90,9% des cas, selon la localisation, sans corrélation avec une atteinte extra-articulaire, le BASDAI, le BASFI, ou le statut HLAB27.

Des lésions endoscopiques ont été retrouvées chez 44% des patients avec spondylarthropathies, contre seulement 6% des patients atteints d'autres arthropathies inflammatoires(79).

De plus, l'activité inflammatoire semble également corrélée : en effet, une rémission clinique de la spondylarthropathie est souvent associée à l'absence d'inflammation digestive, contrairement à une spondylarthropathie active ; ainsi le niveau d'inflammation digestive constitue un élément pronostic de l'activité inflammatoire articulaire(80,81).

D'autres études ont abordé le sujet de l'inflammation digestive dans les spondylarthropathies, en utilisant un marqueur de l'inflammation digestive, la calprotectine fécale. Celle ci a été dosée chez 205 patients atteints de spondylarthrite ankylosante (80), et retrouvait une calprotectine élevée dans 68% des cas. Cypers et al obtenait le même résultat chez 44 patients inclus(82). L'étude de Ostgård et al (83), incluait 15 patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant une calprotectine élevée et ayant bénéficié d'une coloscopie : 12 (80%) des patients présentaient des lésions iléocoliques.

Le microbiote, impliqué dans les MICI, aurait également un rôle dans le développement de spondylarthropathies. En effet, il a été observé une altération du microbiote chez ces patients : sa biodiversité serait réduite(84,85), il y aurait une diminution de la population de Firmicutes en particulier les espèces *Feacalibacterium prausnitzii* et

Clostridium leptum(86), mais il a également été observé que la population de *Ruminococcus gnavus* serait plus élevée(84). De plus, chez les patients sains, des modifications significatives du microbiote ont été observées entre les populations HLA-B27+ et HLA-B27-, suggérant que le terrain génétique influencerait la composition du microbiote(84).

d. Des thérapeutiques communes

Un argument en faveur des mécanismes physiopathologiques commun est l'existence de stratégies thérapeutiques identiques.

En effet, alors que la place du traitement de fond de 1ère ligne est occupée par les AINS dans les spondylarthropathies, et les ASA dans les MICI, le palier de traitement de seconde ligne est représenté par les immunosuppresseurs. Ceux ci sont généralement indiqués dans les formes chroniques actives lorsqu'il existe une corticodépendance, un mauvais contrôle sous traitement de 1ère ligne avec persistance de symptômes modérés, ou des poussées fréquentes.

La révolution thérapeutique dans ces pathologies a été marquée par l'arrivée des anti-TNF dans les années 1990. Ceux ci sont indiqués aussi bien dans les MICI (87,88)que dans les spondylarthropathies (89) en cas de maladie active sévère n'ayant pas répondu à un traitement approprié bien conduit ou en cas de contre indication ou mauvaise tolérance de ces traitements. D'autres thérapeutiques émergentes sont également partagées dans ces pathologies, visant l'inhibition de l'activation des lymphocytes T par des anticorps monoclonaux tels que l'ustekinumab.

Les thérapeutiques communes entre les spondylarthropathies et les MICI sont résumées dans le Tableau V.

	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab	Etanercept	Vedolizumab	Ustekinumab
SA et rhumatisme psoriasique	x	x	x	x	x		
MC	x	x		x		x	x
RCH	x	x	x			x	

Tableau V – Thérapeutiques communes aux spondylarthropathies et MICI

II – OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de l'étude était de mettre en place une stratégie permettant d'identifier la présence d'une maladie inflammatoire à médiation immunitaire (IMID) à tropisme digestif ou rhumatologique chez les patients sous antiTNF suivis pour une MICI ou une spondylarthropathie.
L'objectif secondaire était identifier les facteurs de risque du développement de ses IMID.

III – MATERIEL ET METHODES

1) Patients

L'étude a porté sur une cohorte de patients atteints d'une spondylarthropathie, traités par anti-TNFα en hôpital de jour de rhumatologie du CHU de Rouen, entre le mois de septembre 2016 et septembre 2017 .

Pour chaque patient, les informations ont été recueillies de manière prospective :

- Les informations cliniques :
    - Le type de spondylarthropathie
    - Les atteintes extra-articulaires et extradigestives
    - Les antécédents de tabagisme actif ou sevré
    - Les échelles visuelles analogiques (EVA) pour la douleur, l'asthénie, et la maladie
    - Les scores BASDAI et BASFI
    - Le score ASDAS-VS et ASDAS-CRP chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, et le score DAS 28-VS et DAS 28-CRP dans le rhumatisme psoriasique.
- Les informations génétiques :
    - Le statut HLA B27
- Les informations sur le traitement :
    - Les antécédents de traitements par anti-TNFα
    - Le type d'antiTNF
    - L'utilisation concomitante d'une corticothérapie, d'AINS, ou d'un immunosuppresseur
- Les informations biologiques :
    - Le taux d'hémoglobine
    - Les taux sériques de VS et CRP
- Les informations radiologiques :
    - Atteinte axiale à l'imagerie du rachis et des sacro-iliaques

Parallèlement, une étude croisée a été réalisée chez les patients atteints de MICI, traités par biothérapies en hôpital de jour de gastroentérologie du CHU de Rouen, entre le mois de septembre 2016 et décembre 2016. Cela permettait de recueillir :

- Les informations cliniques :
    - Démographiques : Age, Genre
    - L'antécédent de tabagisme
    - Sur la maladie :
        - le type de MICI,
        - la durée de la maladie,
        - l'âge au diagnostic,
        - la localisation, le phénotype,
        - l'antécédent de chirurgie
- Les informations sur le traitement :
    - Le type de biothérapie
    - La durée du traitement

2) Méthodes

Un recueil systématique des symptômes digestifs chez les patients de l'hôpital de jour de rhumatologie a été réalisé après obtention de leur consentement écrit :

- La présence (ou l'antécédent) de glaires ou de rectorragies dans les selles
- La présence (ou l'antécédent) de diarrhée chronique (>1mois)
- La présence (ou l'antécédent) de douleurs abdominales évoluant depuis > 3 mois
- La présence (ou l'antécédent) de douleurs abdominales de fréquence au moins hebdomadaire
- Association des douleurs abdominales à une modification de la fréquence des selles
- Association des douleurs abdominales à une modification de la consistance des selles
- L'antécédent familial de MICI
- La présence d'un amaigrissement involontaire

Chaque item était pondéré d'un point, avec un score total allant de 0 à 8.

Les patients ayant un score supérieur ou égal à 1 étaient vus en consultation par un interne de gastroentérologie afin de poser un diagnostic en rapport avec les symptômes.
Pour les patients ayant un score à 0, le recueil des informations médicales était réalisé par téléphone et dans le dossier informatisé du CHU de Rouen.
S'ils étaient déjà suivis par un spécialiste, le recueil des informations était réalisé auprès du gastroentérologue traitant.
Deux groupes ont ainsi été constitués : Le groupe « MICI » incluant les patients ayant un diagnostic établi de maladie inflammatoire chronique de l'intestin, et le groupe « non MICI » incluant les patients n'ayant pas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Les symptômes ont été comparés dans les deux groupes, et la sensibilité et spécificité ont été testées pour chaque symptôme, et pour chaque seuil du score clinique.

En Hôpital de jour de gastroentérologie, étaient recueillis les symptômes articulaires suivants :

- La présence de douleurs axiales :
    - L'évolution depuis plus de 3 mois
    - Les réveils nocturnes en 2nde partie de nuit
    - Une raideur matinale
    - L'aggravation au repos et l'amélioration à l'exercice
- La présence de douleurs articulaires périphériques
    - L'association à un gonflement articulaire
    - L'intensité maximale au matin
    - Une raideur matinale
- La présence de talalgies inflammatoires

Chaque item était pondéré d'un point, avec un score allant de 0 à 11.
Les patients ayant un score supérieur ou égal à 1 étaient vus en consultation par un interne de rhumatologie afin de poser un diagnostic en rapport avec les symptômes.
S'ils étaient déjà suivis par un spécialiste, le recueil des informations était réalisé auprès du rhumatologue traitant.
Deux groupes ont ainsi été constitués afin d'être comparés entre eux : Le groupe « SpA» incluant les patients ayant un diagnostic établi de spondylarthropathie, et le groupe « non SpA» incluant les patients n'ayant pas de spondylarthropathie. Les

symptômes ont été comparés dans les deux groupes, et la sensibilité et spécificité ont été testées pour chaque seuil du score clinique.

3) Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel GraphPad.

La comparaison des données quantitatives a été réalisée à l'aide d'un test de Mann-Withney. La comparaison des données qualitatives a été réalisée à l'aide d'un test de Fisher.

Une valeur de $p<0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

IV – RESULTATS

1) Cohorte de rhumatologie

Dans la cohorte d'hôpital de jour de rhumatologie, 74 patients atteints de spondylarthropathies sous traitement par anti-TNFα ont pu être interrogés. 11 patients n'ont pas souhaité faire part à l'étude. 63 patients ont donc été étudiés. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 1.1 : L'âge moyen était de 50ans, il s'agissait en majorité de femmes (58,7%), et de non fumeurs (57,1%). La majorité des patients étaient porteurs du gène HLA-B27. La spondylarthropathie la plus représentée était la spondylarthrite ankylosante (77,7%), et la majorité des patients étaient traités par infliximab (81%) et étaient traités par une 1ère ligne d'antiTNF (58,7%). Plus de la moitié des patients étaient traités en combothérapie avec du méthotrexate (57,9%).

	Patients (n = 63)
Moyenne d'âge ± écart type	50,0 ± 12,0
Genre :	
- Homme	26 (41,3%)
- Femme	37 (58,7%)
Tabagisme :	
- Actif	16 (25,4%)
- Sevré	11 (17,5%)
- Non fumeurs	36 (57,1%)
Statut HLA B27	
- Positif	29 (46%)
- Négatif	20 (31,7%)
- Inconnu	14 (22,2%)
Type de spondylarthropathie :	
- Spondylarthrite ankylosante	49 (77,7%)
- Rhumatisme psoriasique	14 (22,2%)
Traitement par anti-TNF (tumor necrosis factor):	
- Infliximab	51 (81%)
- Adalimumab	8 (12,7%)
- Certolizumab	3 (4,8%)
- Golimumab	1 (1,6%)
Antécédent de traitement par antiTNFα :	
- Aucun	37 (58,7%)
- 1 antiTNF	22 (34,9%)
- ≥ 2 antiTNFs	4 (6,3%)

Tableau 1.1 : caractéristiques des patients de rhumatologie

	Patients (n = 63)
Traitements associés	
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens	21 (36,8%)
- Corticothérapie	3 (5,3%)
- Méthotrexate	33 (57,9%)
EVA (moyenne ± écart type)	
- Douleur	5,0 ± 2,6
- Asthénie	6,4 ± 2,3
- Maladie	5,1 ± 2,4
BASDAI (moyenne ± écart type)	4,62 ± 2,1
BASFI (moyenne ± écart type)	4,13 ± 2,3
Score ASDAS (spondylarthropathies)	
- ASDAS-VS	2,38 ± 0,93
- ASDAS-CRP	2,41 ± 0,97
Score DAS 28 (rhumatismes psoriasiques)	
- DAS 28 VS	2,6 ± 1,23
- DAS 28 CRP	2,6 ± 0,97
Biologie (moyenne ± SEM)	
- Hémoglobine (g/dl)	13,9 ± 1,3
- VS (mm)	13,2 ± 16,8
- CRP (mg/l)	5,4 ± 8,16

Tableau 1.1 : caractéristiques des patients de rhumatologie (suite)

a. Symptômes

Le principal symptôme digestif relevé était la présence ou l'antécédent de rectorragies (39,7%). Un tiers des patients présentaient une diarrhée chronique (28,6%), des douleurs abdominales chroniques évoluant depuis plus de 3mois (30,2%), et 19% des patients avaient subi un amaigrissement involontaire. Les symptômes digestifs relevés sont présentés dans le Tableau 1.2. Un total de 25 patients (33,3%) étaient asymptomatiques et avaient un score à 0.

	Patients (n = 63)
Rectorragies / Glaires	25 (39,7%)
Diarrhée chronique	18 (28,6%)
Douleurs abdominales > 3 mois	19 (30,2%)
Douleurs abdominales > 1x/semaine	17 (27,0%)
Modification de la fréquence des selles	18 (28,6%)
Modification de la consistance des selles	20 (31,7%)
Antécédents familiaux de MICI	15 (23,8%)
Amaigrissement involontaire	12 (19,0%)

Tableau 1.2 : symptômes digestifs recueillis

b. Diagnostics établis

Chez les patients dont le score était au moins égal à 1, vingt-neuf (76,3%) diagnostics ont pu être établis, reportés dans la Figure 1, dont 14 maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (36,8%), toutes déjà connues, et 6 syndromes de l'intestin irritable (15,8%) dont 5 de novo. Trois patients avaient un score positif en raison de la présence d'un antécédent familial mais n'avaient aucune pathologie digestive, 3 patients sont toujours en cours d'exploration, et 3 patients ont été perdus de vue.

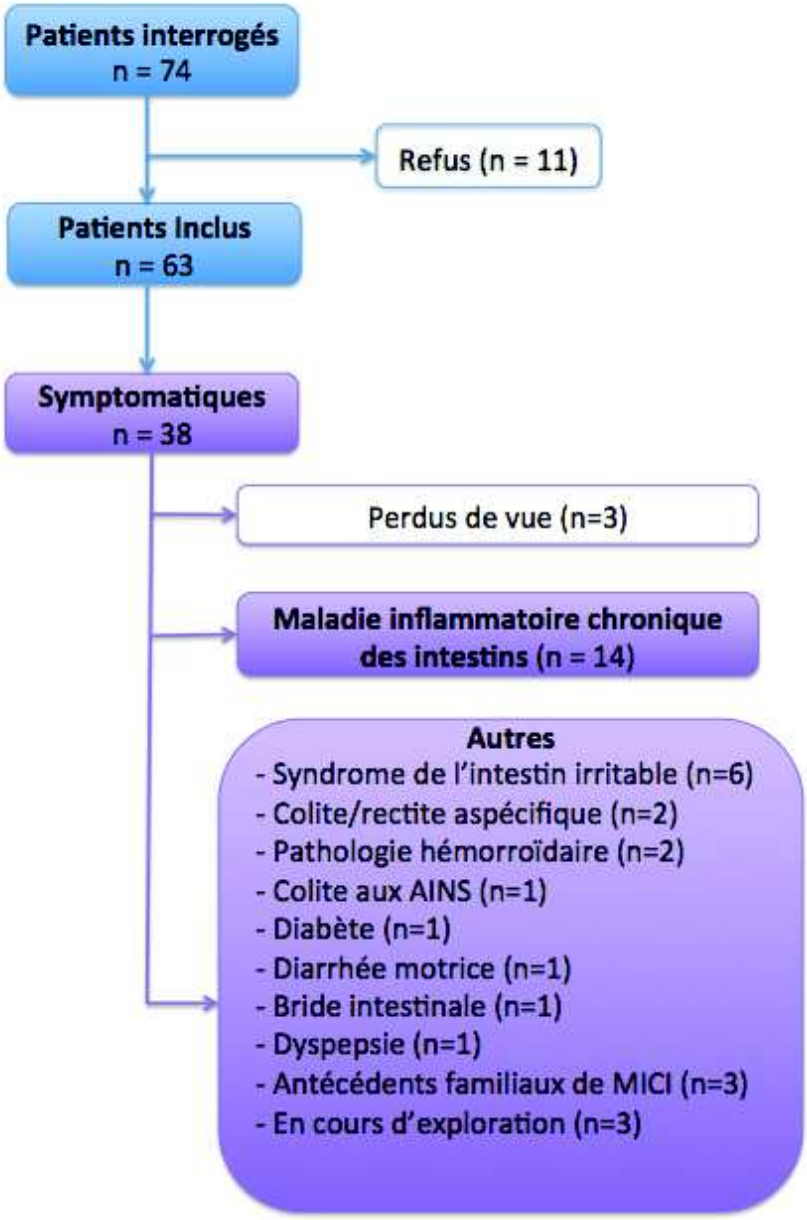
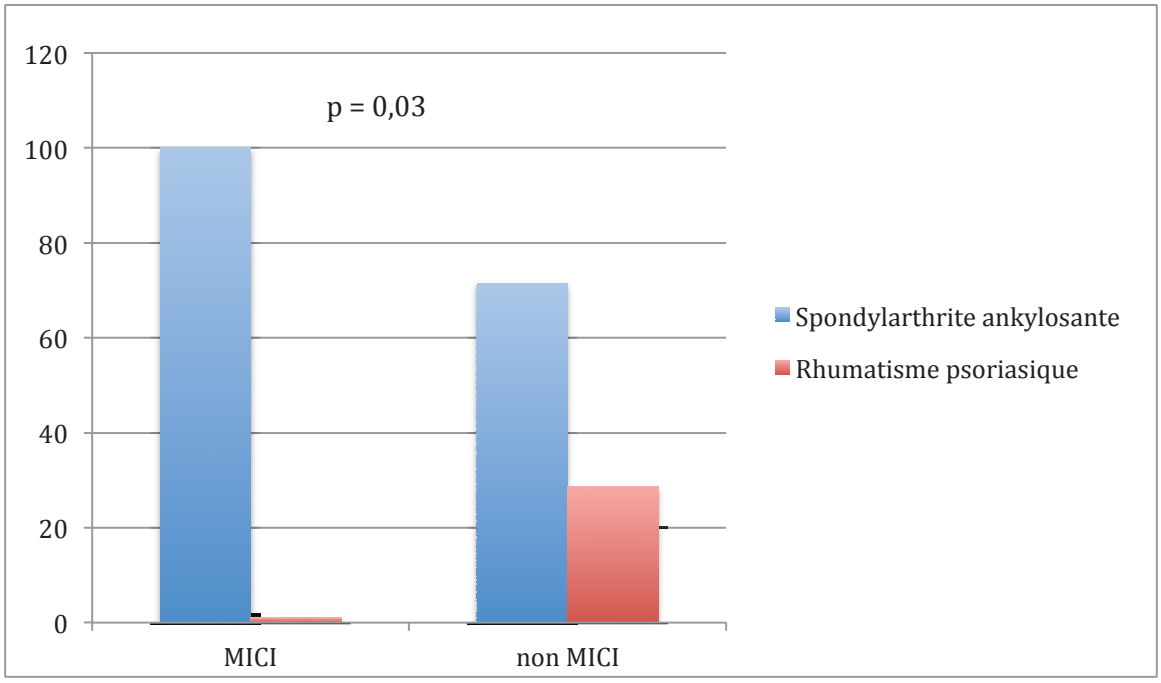


Figure 1: Diagnostics chez les patients ayant un score ≥ 1

c. Recherche de facteurs prédictifs du diagnostic de MICI

La cohorte a été analysée selon la présence ou non d'un diagnostic de MICI. Après comparaison des deux groupes « MICI » et « non MICI », il était observé que 100% des patients MICI avaient une spondylarthrite ankylosante, contre 71,4% des patients du groupe « non MICI », cette différence était significative (p=0,03). Ce résultat est schématisé dans l'Histogramme 1. De plus, l'EVA douleur était plus élevée dans le groupe « non MICI » en comparaison au groupe « MICI », de manière significative.



Histogramme 1 – Type de spondylarthopathie dans chaque groupe

En revanche, il n'a pas été identifié de différence significative en terme d'âge, de statut HLA-B27, de traitement antiTNF ou associés, de score BASDAI/BASFI, ou biologiques, entre les deux groupes. La consommation tabagique était plus élevée dans le groupe « MICI » mais de manière non significative. Ces résultats sont résumés dans le Tableau 1.3.

	MICI (n = 14)	Non MICI (n = 49)	p
Moyenne d'âge ± écart-type	50,9 ± 12,1	49,8 ± 12,0	0,80
Tabagisme :			
- Actif ou sevré	9 (64,2%)	19 (38, 8%)	0,12
- Non fumeurs	5 (35,7%)	30 (61,2%)	
Statut HLA B27 :			
- Positif	5 (35,7%)	24 (49,0%)	0,23
- Négatif	4 (28,6%)	17 (34,7%)	
- Inconnu	5 (35,7%)	8 (16,3%)	
Type de spondylarthropathie :			
- Spondylarthrite ankylosante	14 (100%)	35 (71,4%)	**0,03**
- Rhumatisme psoriasique	0 (0%)	14 (28,6%)	
Traitement par antiTNF :			
- Infliximab	11 (78,5%)	40 (81,6%)	1
- Adalimumab	2 (14,3%)	6 (12,2%)	1
- Golimumab	0 (0%)	1 (2,0%)	1
- Certolizumab	1 (7,1%)	2 (4,1%)	1
Antécédent de traitement par antiTNFα :			
- Aucun	9 (64 %)	28 (57,1%)	0,76
- 1 antiTNF	4 (28,6%)	18 (36,7%)	0,75
- ≥ 2 antiTNFs	1 (7,1%)	3 (6,1%)	1
Traitements associés			
- AINS	2 (14,3%)	19 (38,8%)	0,058
- Corticothérapie	1 (7,1%)	2 (4,0%)	0,54
- Immunosuppresseurs	7 (50%)	26 (53,1%)	1
EVA (moyenne ± écart-type)			
- Douleur	3 ± 2,8	5,61 ± 2,3	**0,0023**
- Asthénie	6,4 ± 2,4	6,38 ± 2,3	1
- Maladie	4,3 ± 2,7	5,32 ± 2,3	0,16
BASDAI (moyenne± écart-type)	3,9 ± 2,3	4,9 ± 2,0	0,12
BASFI (moyenne± écart-type)	3,3 ± 3,4	4,4 ± 2,2	0,17
Biologie (moyenne ± écart-type)			
- Hémoglobine (g/dl)	14,2 ± 1,4	13,8 ± 1,3	0,19
- VS (mm)	10,8 ± 11	13,8 ± 18	0,40
- CRP (mg/l)	2,9 ± 11,1	6,1 ± 9,0	0,12

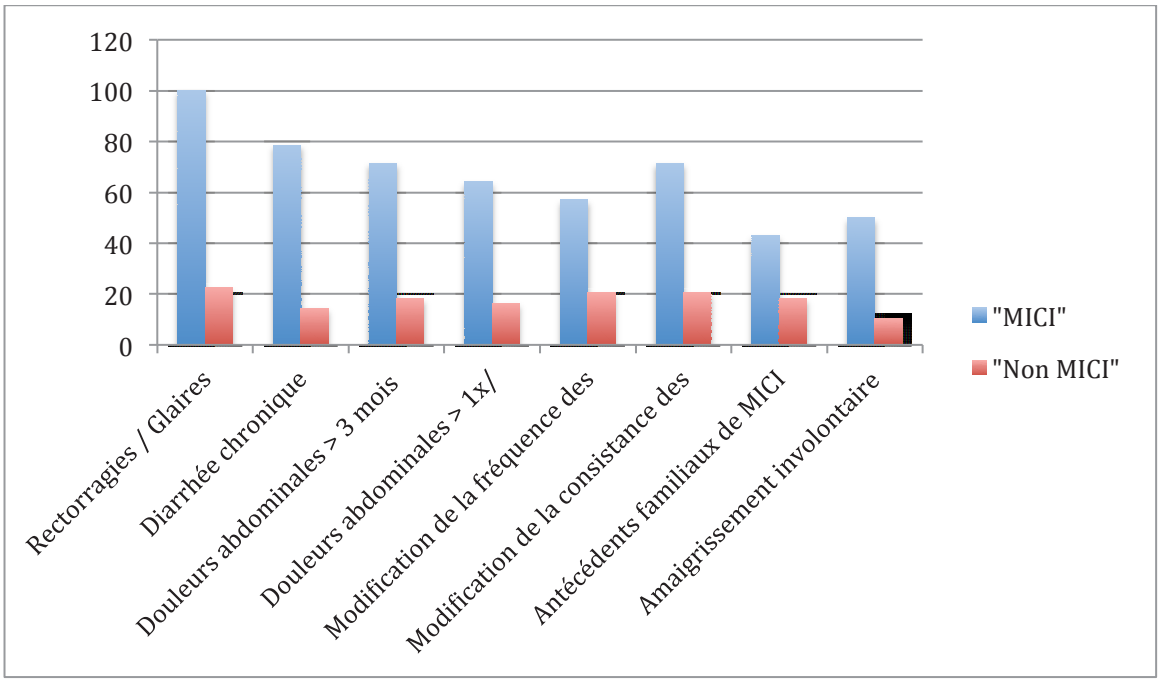
Tableau 1.3 - Comparaison MICI / non MICI : caractéristiques des patients

En étudiant les symptômes digestifs, le groupe « MICI » présentait significativement plus de symptômes digestifs que le groupe « non MICI », quelque soit le symptôme. Il existait plus d'antécédents familiaux de MICI dans le groupe « MICI » (42,9% vs 18,4%) mais de

manière non significative. Ces résultats sont résumés dans le Tableau 1.4 et l'Histogramme 2.

	MICI (n = 14)	Non MICI (n = 49)	p
Rectorragies / Glaires	14 (100%)	11 (22,4%)	<0,0001
Diarrhée chronique	11 (78,6%)	7 (14,3%)	<0,0001
Douleurs abdominales > 3 mois	10 (71,4%)	9 (18,4%)	0,0004
Douleurs abdominales > 1x/semaine	9 (64,3%)	8 (16,3%)	0,001
Modification de la fréquence des selles	8 (57,1%)	10 (20,4%)	0,016
Modification de la consistance des selles	10 (71,43%)	10 (20,4%)	0,0007
Antécédents familiaux de MICI	6 (42,9%)	9 (18,4%)	0,08
Amaigrissement involontaire	7 (50%)	5 (10,2%)	0,0027

Tableau 1.4 - Comparaison des MICI / non MICI : symptômes



Histogramme 2 - Comparaison des MICI / non MICI : symptômes

Les performances diagnostiques en terme de sensibilité et spécificité de chaque symptôme ont été étudiées (Tableau 1.5). La présence ou l'antécédent de rectorragies ou de glaire semble être le signe le plus sensible pour le diagnostic d'une MICI, alors que l'amaigrissement involontaire est le symptôme le plus spécifique.

Symptôme	VP	VN	FP	FN	Se	Sp	Se+Sp
Rectorragies / Glaires	14	38	11	0	1	0,78	1,78
Diarrhée chronique	11	42	7	3	0,79	0,86	1,65
Douleurs abdominales > 3 mois	10	40	9	4	0,71	0,82	1,53
Douleurs abdominales > 1x/semaine	9	41	8	5	0,64	0,84	1,48
Modification de la fréquence des selles	8	39	10	6	0,57	0,80	1,37
Modification de la consistance des selles	10	39	10	4	0,71	0,80	1,51
Antécédents familiaux de MICI	6	40	9	8	0,43	0 ,82	1,25
Amaigrissement involontaire	7	44	5	7	0,50	0,90	1,40

Tableau 1.5 - Comparaison des MICI / non MICI : sensibilité et spécificité des symptômes décrits

Le score total obtenu après interrogatoire systématique était significativement augmenté dans le groupe « MICI » (p<0,0001) avec une moyenne de 5,36 ± 2,27 contre 1,4 ± 2 dans le groupe « non MICI », tel que présenté dans le Tableau 1.6. Aucun patient du groupe « MICI » n'avait un score total inférieur à 2.

	MICI (n = 14)	Non MICI (n = 49)	p
Score Moyen ± écart-type	5,36 ± 2,27	1,4 ± 2,0	<0,0001
Score = 0	0 (0%)	25 (51,0%)	0,0004
Score ≥ 1	14 (100%)	24 (49,5%)	0,0004

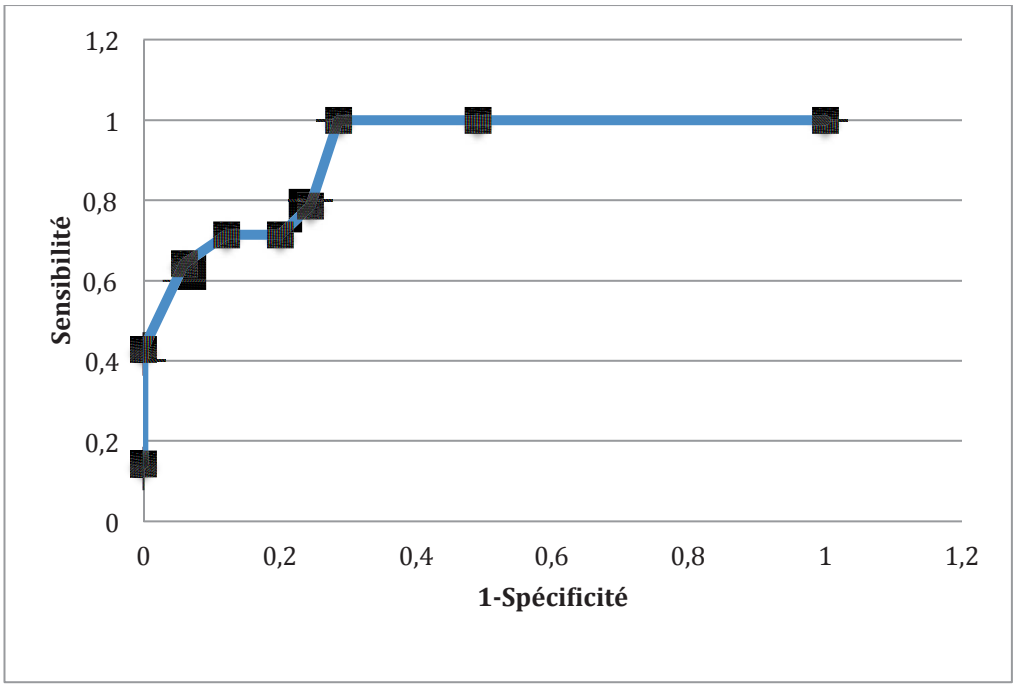
Tableau 1.6 – Score total dans les deux groupes

Pour chacune de valeur seuil du score, les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP (valeur prédictive positive) et VPN (valeur prédictive négative) ont été calculées et rapportées dans le Tableau 1.7, et le graphique 1 sous forme d'une courbe ROC.

Score	VP	VN	FP	FN	Se	Sp	VPP	VPN	Se+Sp
0	14	0	49	0	1	0	22,2%	NA	1
1	14	25	24	0	1	0,51	36,8%	100%	1,51
2	**14**	**35**	**14**	**0**	**1**	**0,71**	**50%**	**100%**	**1,71**
3	11	37	12	3	0,79	0,76	47,8%	92,5%	1,54
4	10	39	10	4	0,71	0,80	50%	90,7%	1,51
5	10	43	6	4	0,71	0,88	62,5%	91,5%	1,59
6	9	46	3	5	0,64	0 ,94	75%	90,2%	1,58
7	6	49	0	8	0,43	1	100%	86,0%	1,43
8	2	49	0	12	0,14	1	100%	80,3%	1,14

Tableau 1.7 – Sensibilité, Spécificité, VPP et VPN pour chaque seuil

Ainsi, un seuil ≥2 a été retenu, permettant d'obtenir une sensibilité à 100%, une spécificité à 71%, et une VPN à 100% (cf courbe ROC présentée dans le graphique 1).



Graphique 1– Courbe ROC

Il a également été mis en évidence dans cette cohorte 6 (9,5%) cas de syndrome de l'intestin irritable (SII) répondant à la classification de Rome IV. Le principal type de SII représenté était le SII à type de diarrhée chez 5 patients. Deux des patients présentaient un antécédent de rectorragies d'origine probablement proctologique devant l'absence d'étiologie retrouvée à la réalisation des coloscopies avec biopsies étagées. Il est à noter que 5 des 6 patients atteints de SII ont été diagnostiqués de novo.

Au vu de cette constatation, les caractéristiques des patients atteints de SII (n=6) ont secondairement été comparés à celles des autres patients de la cohorte (n=57), sans qu'aucun élément prédictif de ce diagnostic ne soit établi ni dans leur histoire , ni dans les constatation cliniques et biologiques lors de l'inclusion (cf Tableau 1.8)

	SII (n = 6)	Non SII (n = 57)	MICI (n=14)	p « SII » vs « Non SII »	p « SII » vs « MICI »
Moyenne d'âge	48,8 ± 9,9	49,7 ± 11,3	50,9 ± 12,1	0,87	0,9
Tabagisme :					
- Actif ou sevré	3 (50%)	27 (47,3%)	9 (64,2%)	1	0,64
- Non fumeurs	3 (50%)	30 (52,6%)	5 (35,7%)		
Statut HLA B27 :					
- Positif	4 (66,7%)	25 (43,9%)	5 (35,7%)	1	1
- Négatif	2 (33,3%)	14 (24,6%)	4 (28,6%)		
- Inconnu	0	18 (31,6%)	5 (35,7%)		
Type de spondylarthropathie :					
- Spondylarthrite ankylosante	6 (100%)	43 (75,4%)	14 (100%)	0,32	1
- Rhumatisme psoriasique	0 (0%)	14 (24,6%)	0 (0%)		
Traitement par antiTNF :					
- Infliximab	5 (83,3%)	40 (81,6%)	11 (78,5%)	1	1
- Adalimumab	1 (16,7%)	6 (12,2%)	2 (14,3%)	0,57	1
- Golimumab	0	1 (2,0%)	0 (0%)	1	1
- Certolizumab	0	2 (4,1%)	1 (7,1%)	1	1
Traitements associés					
- AINS	3 (50%)	18 (31,5%)	2 (14,3%)	0,39	0,13
- Corticothérapie	0	3 (5,3%)	1 (7,1%)	1	1
- Immunosuppresseurs	2 (33,3%)	31 (54,3%)	7 (50%)	0,41	0,64
Antécédent de traitement par antiTNFα :					
- Aucun	2 (33,3 %)	34 (59,6%)	9 (64 %)	0,39	0,34
- 1 antiTNF	3 (50%)	20 (35%)	4 (28,6%)	0,66	0,61
- ≥ 2 antiTNFs	1 (16,7%)	3 (5,3%)	1 (7,1%)	0,34	1
EVA (moyenne)					
- Douleur	4,5 ± 2,0	5,1 ± 2,7	3 ± 2,8	0,46	0,30
- Asthénie	6,1 ± 2,3	6,4 ± 2,3	6,4 ± 2,4	0,54	0,72
- Maladie	5 ± 1,3	5,1 ± 2,4	4,3 ± 2,7	0,74	0,59
BASDAI (moyenne)	3,9 ± 1,7	4,7 ± 2,2	3,9 ± 2,3	0,25	0,97
BASFI (moyenne)	4,9 ± 1,7	4,0 ± 2,3	3,3 ± 3,4	0,51	0,24
Biologie					
- Hémoglobine (g/dl)	13,6 ± 1,2	13,9 ± 1,31	14,2 ± 1,4	0,57	0,32
- VS (mm)	12,2 ± 12,8	13,3 ± 17,3	10,8 ± 11	0,75	0,90
- CRP (mg/l)	3,3 ± 1,72	5,6 ± 8,5	2,9 ± 11,1	0,85	0,45

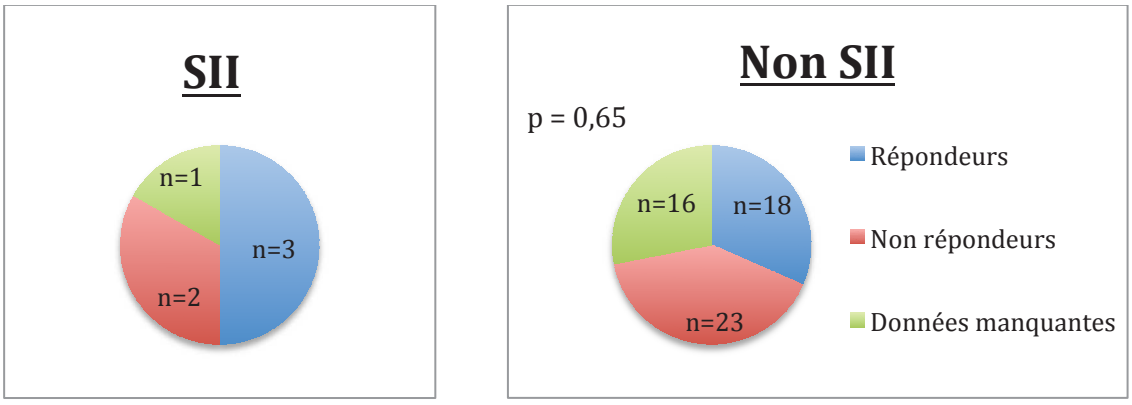
Tableau 1.8- Comparaison des caractéristiques des patients SII / non SII

Une comparaison des paramètres cliniques et biologiques avant instauration d'une biothérapie et sur les deux dernières cures a été réalisée (Tableau 1.9), ne retrouvant aucune différence significative.

(moyenne ± écart-type)	SII (n = 6)	Non SII (n = 57)	p « SII » vs « Non SII »
Différence EVA douleur avant/après	1,88 ± 2,4	2,18± 1,5	0,74
Différence EVA asthénie avant/après	-0,22 ± 2,2	0,63 ± 1,5	0,32
Différence EVA maladie avant/après	3,08 ± 2,6	2,37 ± 2,4	0,47
Différence BASDAI avant/après	1,3 ± 1,7	1,13 ± 2,0	0,81
Différence BASFI avant/après	0,76 ± 1,9	0,59 ± 1,8	0,83
Différence CRP asthénie avant/après	2,92 ± 12,9	6,56 ± 3,3	0,45
Différence VS asthénie avant/après	- 4,17 ± 17,1	4,1 ± 13,2	0,20

Tableau 1.9 - Comparaison de la réponse aux antiTNF chez les patients « SII » et « non SII » : appréciation de l'impact du traitement sur les facteurs cliniques et biologiques

Aucune différence en terme de réponse au traitement antiTNF, définie par une amélioration de 25% du score BASDAI entre la période précédant l'introduction de l'antiTNF et les deux dernières cures, n'a été observée (cf Graphique 2).



Graphique 2- Comparaison de la réponse aux antiTNF chez les patients « SII » et « non SII »

2) Cohorte de gastroentérologie

Dans la cohorte d'hôpital de jour de gastroentérologie, 233 patients atteints de MICI (144 maladies de Crohn et 78 rectocolites hémorragiques) sous traitement par biothérapie ont été interrogés, dont 11 ayant refusé l'étude. Les caractéristiques des patients sont présentées dans les Tableaux 2.1, 2.2, et 2.3. Il s'agissait de patients plus jeunes avec une moyenne d'âge de 40,4ans, et d'une majorité de femmes (57,2%).

	Patients (n=222)
Age (moyenne ± écart type)	40,4 ± 14,1
Genre	
- Homme	95 (42,8%)
- Femme	127 (57,2%)
Type de MICI	
- Maladie de Crohn	144 (64,9%)
- Rectocolite hémorragique	78 (35,1%)
Durée d'évolution de la MICI	11,1 ± 8,0
Antécédent de chirurgie	89 (40,1%)
- dont résections digestives	51 (23,0%)
Biothérapie actuelle	
- Infliximab	152 (68,5%)
- Vedolizumab	53 (23,9%)
- Adalimumab	10 (4,5%)
- Certolizumab	4 (1,8%)
- Ustekinumab	3 (1,4%)

Tableau 2.1 – Caractéristiques des patients

Maladie de Crohn (n=153)		**RCH (n=53)**	
L1	27 (18,8%)	**E1**	19 (24,4%)
L2	31 (21,5%)	**E2**	19 (24,4%)
L3	84 (58,3%)	**E3**	29 (37,2%)
L4	25 (17,4%)		
B1	66 (45,8%)		
B2	29 (20,1%)		
B3	26 (18,1%)		
LAP	47 (32,6%)		
Inconnu	23 (16,0%)	**Inconnu**	11 (14,0%)

Tableau 2.2 – Phénotype des MICI selon la Classification de Montréal

	Patients (n=222)	Crohn (n=144)	RCH (n=78)
Infliximab	54 (24,3%)	34 (23,6%)	20 (25,6%)
Adalimumab	64 (28,8%)	48 (33,3%)	16(21,5%)
Golimumab	13 (5,9%)	2 (1,4%)	11 (14,1%)
Certolizumab	6 (2,7%)	6 (4,2%)	0 (0%)
Vedolizumab	7 (3,2%)	7 (3,2%)	2 (2,6%)

Tableau 2.3 – Biothérapies antérieures des patients

a. Symptômes

Chez les 222 patients interrogés, 165 (74,3%) étaient symptomatiques sur le plan rhumatologique, et les principaux symptômes relevés étaient la présence d'arthralgies périphériques touchant 135 (60,8%) patients, ainsi que la présence de douleurs axiales touchant 125 (56,3%) patients. Les douleurs étaient d'horaire inflammatoire dans environ un tiers des cas. L'ensemble des symptômes est résumé dans le Tableau 2.4.

	Patients (n=222)
Douleurs axiales	125 (56,3%)
Durée > 3mois	67 (30,2%)
Réveil nocturne	55 (24,8%)
Dérouillage matinal	64 (28,8%)
Aggravation au repos	40 (18,0%)
Amélioration à l'exercice	57 (25,7%)
Douleurs périphériques	135 (60,8%)
Gonflement articulaire	43 (19,4%)
Intensité maximale le matin	51 (23,0%)
Raideur matinale	73 (32,9%)
Talalgies	28 (12,6%)

Tableau 2.4 – Symptômes des patients d'HDJ de gastroentérologie

b. Diagnostics établis

Chez les patients symptomatiques (n=165), 54 ont été perdus de vue. Parmi les 111 patients restants, il a été diagnostiqué une spondylarthropathie chez 38 patients (dont 11 de novo), et une pathologie mécanique chez 56 patients, dont 41 de novo. Les diagnostics sont reportés sur le diagramme de flux de la Figure 1.

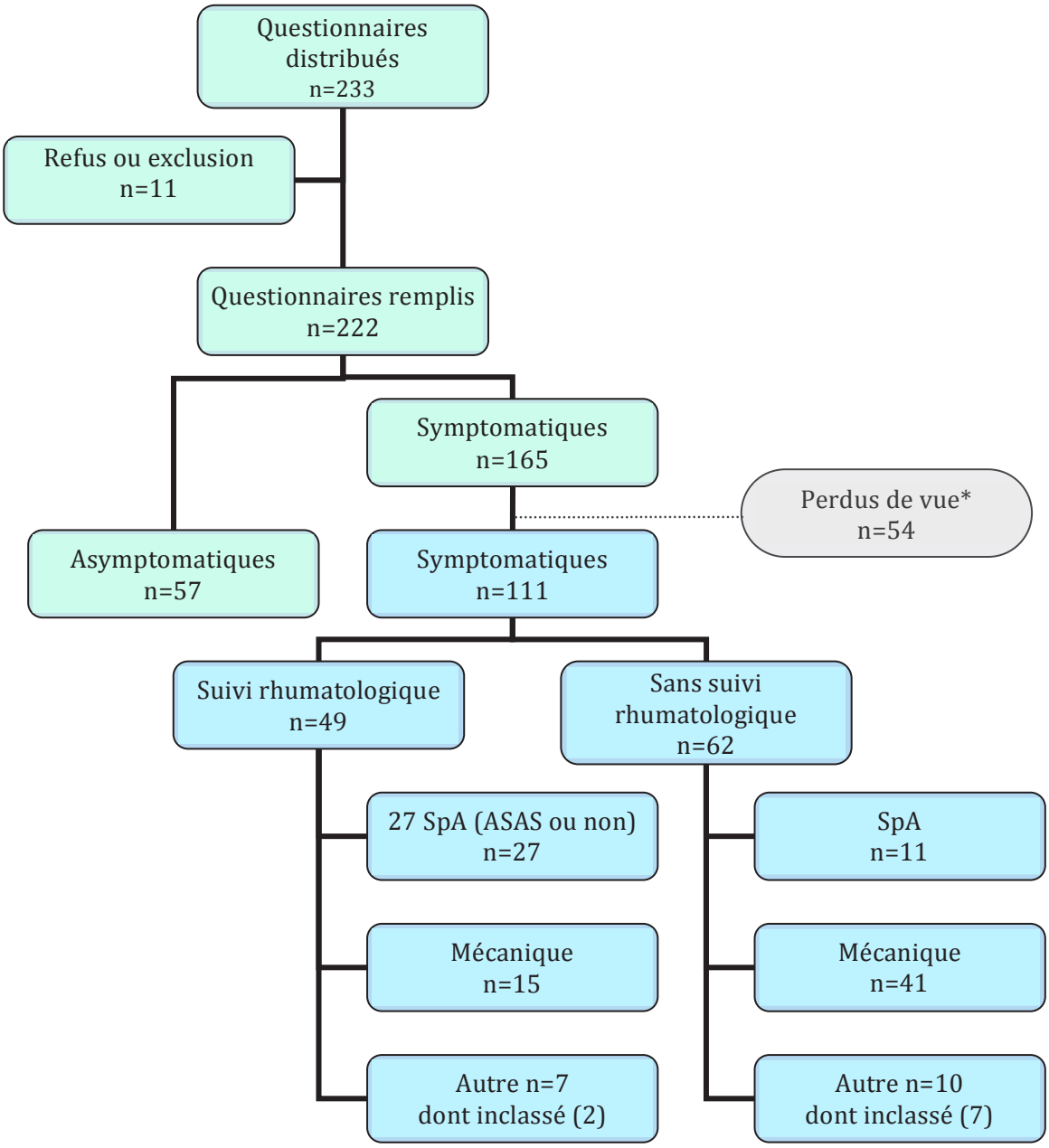


Figure 1 – Diagramme de flux des patients de gastroentérologie

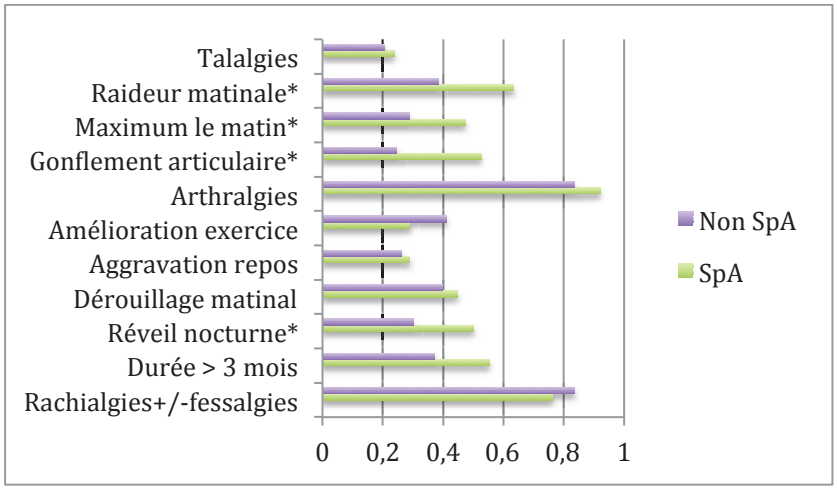
*données manquantes, changement de traitement, refus secondaires de consultation

c. Facteurs prédictifs du diagnostic de spondylarthropathie

Le diagnostic de spondylarthropathie a été posé chez 38 (23%) patients symptomatiques. Après comparaison avec les autres patients symptomatiques, il a été mis en évidence que le genre féminin est un facteur de risque de spondylarthropathie avec un Odds Ratio à 2,94 (IC95% : 1,47-5,88)) aussi bien en analyse univariée (p<0,01) qu'en analyse multivariée (p<0,01), ainsi que la présence d'une raideur matinale, d'une douleur à prédominance matinale, d'un gonflement articulaire, ou de réveils nocturnes qui est significativement plus élevée chez les patients atteints de spondylarthropathie (La comparaison des symptômes est résumée dans le Tableau 2.5 et le Graphique 2).

	SpA (n=38)	Non SpA (n=73)	p
Douleurs axiales	76%	84%	0,35
Durée > 3mois	55%	37%	0,06
Réveil nocturne	50%	30%	0,04
Dérouillage matinal	45%	40%	0,61
Aggravation au repos	29%	26%	0,74
Amélioration à l'exercice	29%	41%	0,21
Douleurs périphériques	92%	84%	0,21
Gonflement articulaire	53%	25%	<0,01
Intensité maximale le matin	47%	29%	0,05
Raideur matinale	63%	38%	0,01
Talalgies	24%	21%	0,7

Tableau 2.5 – Comparaison des symptômes des patients atteints de spondylarthropathie (SpA) par rapport aux autres patients symptomatiques



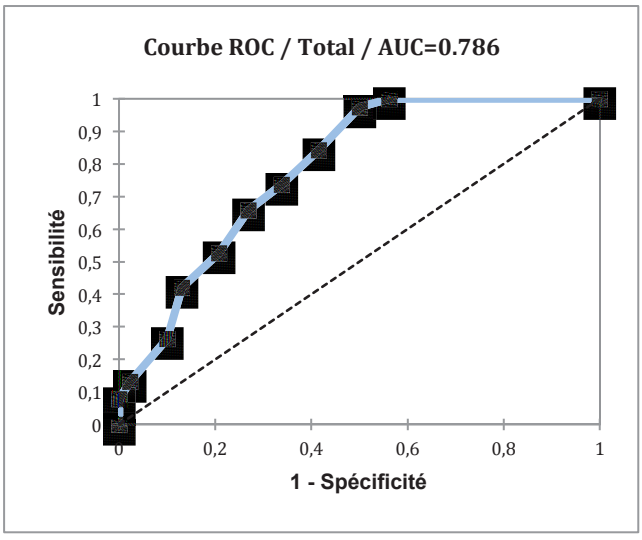
Graphique 2 - Comparaison des symptômes SpA vs non SpA. * p<0,05

La présence de talalgies, l'amélioration de douleurs à l'exercice, l'aggravation au repos, la présence d'un dérouillage matinal, une durée d'évolution des douleurs de plus de trois mois et la présence de rachialgies ne sont pas significativement augmentées chez les patients atteints d'une spondylarthropathie.

Les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP (valeur prédictive positive) et VPN (valeur prédictive négative) ont été calculées pour chaque seuil (les valeurs sont présentées dans le Tableau 1.7 et le graphique 3), permettant de retenir un seuil de 2, qui permettant d'avoir une excellente sensibilité à 97% et une spécificité à 50% pour le diagnostic de spondylarthropathie.

Score	VP	VN	FP	FN	Se	Sp	VPP	VPN	Se+Sp
0	38	0	130	0	1	0	23%	NA	1
1	38	57	73	0	1	0,44	34%	100%	1,44
2	**37**	**65**	**65**	**1**	**0,97**	**0,50**	**36%**	**98%**	**1,47**
3	32	76	54	6	0 ,84	0,58	37%	93%	1,43
4	28	86	44	10	0,74	0,66	39%	90%	1,40
5	25	95	35	13	0,66	0,73	42%	88%	1,39
6	20	103	27	18	0,53	0 ,79	43%	85%	1,32
7	16	113	17	22	0,42	0,87	48%	84%	1,29
8	10	117	13	28	0,26	0,90	43%	81%	1,16
9	5	127	3	33	0,13	0,98	63%	79%	1,11
10	3	130	0	35	0,08	1	100%	79%	1,08
11	3	130	0	35	0,08	1	100%	79%	1,08

Tableau 1.7 – Sensibilité, Spécificité, VPP et VPN pour chaque seuil



Graphique 3– Courbe ROC

V - DISCUSSION

Ce travail a permit l'identification d'IMID chez des patients d'hôpital de jour dans deux sites. Dans la cohorte d'hôpital de jour de rhumatologie, 38 (60,3%) des patients sont symptomatiques, et le principal symptôme digestif retrouvé est la présence ou l'antécédent de rectorragies qui concerne 39,7% des patients. Ce symptôme apparaît être le plus sensible des signes cliniques dans le diagnostic d'une MICI chez les patients atteints d'une spondylarthropathie. Les patients atteints de MICI étaient significativement plus symptomatiques quelque soit le symptôme. Une atteinte d'au moins un cinquième des patients était observée pour chaque symptôme digestif (douleurs abdominales, diarrhée, modification de la fréquence et de la consistance des selles, amaigrissement volontaire). Toutefois le symptôme « rectorragies » se démarque car il est retrouvé chez 100% des patients atteints de MICI, avec une spécificité à 78%.
Parmi ces 38 patients, le diagnostic de MICI était retenu chez 14 patients, soit 22,2% (IC95% : 11,9%-32,5%) des patients interrogés: le rhumatisme inflammatoire associé était exclusivement représenté par la spondylarthrite ankylosante, contre 71,4% des patients non atteints de MICI, permettant de conclure que dans les spondylarthropathies, la présence d'une spondylarthrite ankylosante est un facteur prédictif au développement d'une MICI. Cette prévalence est en concordance avec l'étude de Jayson et al réalisée sur 47 patients atteints de spondylarthrite ankylosante et qui retrouvait une prévalence de MICI chez 17% de ces patients(90). En revanche, la prévalence calculée dans notre étude est supérieure à celle retrouvée dans l'étude d'Essers et al où la prévalence de MICI chez 216 patients ne dépasse pas 11,1% (91). Elle est également supérieure à celle d'une étude hongroise effectuée sur une plus large cohorte de 4101 patients atteints de spondylarthrite ankylosante où la prévalence s'élève à 3,7% au diagnostic de la spondylarthrite ankylosante avec une incidence cumulative de 7,5% à 20 ans du diagnostic (92). De même, une méta-analyse réalisée chez 30410 patients atteints de spondylarthrite ankylosante retrouvait une prévalence de 6,8% de MICI. Ces études ont été réalisées chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante quelque soit leur traitement. Seule une méta-analyse a été réalisée chez des patients sous anti-TNFα (93), celle ci retrouvait également une prévalence inférieure à 5,9% chez les patients traités par infliximab et adalimumab.

Il est à noter que parmi les 14 patients atteints de MICI, aucun n'a été diagnostiqué de novo à l'issue de la consultation avec l'interne de gastroentérologie. Ces cas de MICI étaient majoritairement des maladies de Crohn (64,3%), et survenaient exclusivement chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Ainsi la recherche de symptômes digestifs telle que réalisée dans l'étude ne permet pas une stratégie de dépistage des MICI, en revanche, celle ci peut s'inscrire dans une stratégie de rattrapage : la présence de rectorragies, de diarrhée, de douleurs abdominales prolongées ou d'amaigrissement involontaire correspondant à un score ≥ 1 chez les patients atteints de spondylarthropathies sous anti-TNFα doit faire objet d'une évaluation par un gastroentérologue.

Cependant, l'apparition de nouveaux cas de MICI chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire sous traitement par anti-TNFα est faible, comme en témoigne une étude française, retrouvant une fréquence de 0,15% de nouveaux cas (94). De plus, l'induction d'autres IMID par les anti-TNFα est beaucoup plus fréquente : la prévalence d'une atteinte psoriasiforme apparue à la suite de l'introduction d'un traitement par anti-TNFα serait de 2,4% (95). Une étude française rétrospective (96) incluant 296 patients atteints de spondylarthropathies ne retrouvait qu'un seul nouveau cas de MICI sous infliximab. Notre stratégie a donc permis l'identification de tous les malades atteints d'une MICI, mais permet difficilement le diagnostic de nouveaux cas probablement en raison de leur faible incidence. Toutefois cette stratégie n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une spondylarthropathie traités par des anti-TNFα n'ayant pas d'action thérapeutique sur les MICI (Etanercept) ou chez les patients naïfs d'anti-TNFα. En effet, l'apparition de nouveaux cas de MICI sous Etanercept est plus fréquente et a été évoquée dans plusieurs études : celle de Braun et al rapporte 14 nouveaux cas soit 2,2% de MICI chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante traités par Etanercept, ce qui était significativement plus élevé que chez les patients traités par infliximab (p=0,01) (93). De même que dans l'étude de Faucher et al qui dénombrait 3 nouveaux cas de MICI (1%) chez les patients traités par Etanercept, versus 1 cas (0,3%) chez les patients traités par infliximab, et aucun cas n'était observé chez les patients traités par adalimumab (96) . Il serait donc cliniquement pertinent d'étudier cet outil d'interrogatoire systématisé chez ces patients.

Dans la cohorte de rhumatologie, il a également été mis en évidence 6 (9,5%) cas de syndrome de l'intestin irritable (SII) répondant à la classification de Rome IV, ce qui est

superposable à la prévalence chez la population générale évaluée à 11%. Cinq des 6 patients atteints de SII ont été diagnostiqués de novo. Ces résultats montrent donc un faible taux diagnostic de cette pathologie, limitant la prise en charge symptomatique des manifestations digestives chez ces patients. En effet, le syndrome intestin irritable est une pathologie ayant un fort retentissement sur la qualité de vie (97), cependant la prise en compte des scores de qualité de vie n'a pas pu être réalisée chez nos patients car ils ne sont pas relevés systématiquement dans nos deux disciplines. L'impact sur la qualité de vie impose le diagnostic de cette pathologie afin de proposer un traitement adapté. En effet, les perspectives thérapeutiques dans le SII ont beaucoup évolué ces dernières années, et nous pouvons désormais proposer aux patients un régime adapté (98), ou de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses (99). Il est également possible de proposer un traitement par probiotiques (100,101), ayant un effet positif sur le microbiote intestinal (102), ce d'autant plus qu'il a été démontré une altération du microbiote chez les patients atteints de spondylarthropathies. En effet, l'hypothèse du rôle du microbiote dans le développement de maladies rhumatismales a été évoquée dans plusieurs études (103). Cette approche devra faire l'objet d'études ultérieures. Du fait de l'hypothèse d'une association entre fibromyalgie et SII plusieurs fois évoquée (104–106), notre analyse s'est également portée sur la recherche d'une association entre formes frontières des rhumatismes inflammatoires et les SII, sous la forme d'une étude de la réponse au traitement par anti-TNFα, cependant aucune différence n'a été observée, probablement en raison d'un faible effectif de patients atteints de SII. Cette hypothèse devrait donc être étudiée sur plus large une cohorte.

Dans la cohorte de gastroentérologie, 165 des 222 patients interrogés étaient symptomatiques sur le plan rhumatologique, et les principaux symptômes relevés étaient la présence de douleurs axiales (56,3%) et périphériques (60,8%).
Cela a permis le diagnostic de spondylarthropathie chez 38 soit 17,1% (IC95% : 12,2-22) des patients atteints de MICI sous traitement par anti-TNFα, ce qui est supérieur aux données de la littérature puisqu'une méta-analyse portant sur l'étude épidémiologique des spondylarthropathies dans les MICI montrait une prévalence s'élevant à 13% (IC95% : 12-15%) (107). Ce gain diagnostic pourrait être lié au caractère systématique de notre interrogatoire. De plus, l'incidence des spondylarthropathies dans les MICI augmenterait en fonction de la durée d'évolution de la maladie : dans l'étude de

Shivashankar et al, celle ci permettait de calculer l'incidence des spondylarthropathies qui variait de 4,8% à 10ans d'évolution jusqu'à 22,1% à 30ans d'évolution (108,109). Or notre stratégie de diagnostic permettait un diagnostic de 17,1% spondylarthropathies pour une médiane d'évolution de la MICI estimée à 11,1 années.

Onze des 38 diagnostics de spondylarthropathie ont été posés de novo, avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 50% pour un seuil de score total à 2. L'établissement de ce score correspond donc à un bon outil diagnostic des spondylarthropathies. En effet, les spondylarthropathies sont souvent méconnues dans les MICI comme en témoigne l'étude de de Vlams et al, effectuée chez 103 patients atteints de MICI, et chez qui il a été mis en évidence 30% de rachialgies inflammatoires, 10% de synovites, et 7% d'enthésopathies périphériques permettant de diagnostiquer une sacroiliite chez un tiers des patients qui étaient asymptomatiques dans 18% des cas. Après une analyse multivariée, le sexe féminin a été mis en évidence comme facteur prédictif du développement d'une spondylarthropathie avec un Odds Ratio à 2,94. Ceci est discordant avec les données d'épidémiologie en faveur d'une prédominance masculine des spondylarthropathies. Néanmoins, un screening sur ce seul critère dans une population majoritaire de maladies de Crohn où le sexe ratio est à 1:3 en faveur d'une prédominance féminine serait probablement d'un intérêt limité.

Sur le plan symptomatique, la proportion d'arthralgies, de pygalgies, de douleurs axiales, de dérouillage matinal, d'aggravation au repos, d'amélioration à l'exercice et la présence de talalgies n'est pas significativement différente dans les deux groupes et sont peu spécifiques dans le diagnostic d'une spondylarthropathie. Cependant, la présence d'une douleur réveillant en seconde partie de nuit, ou d'une intensité maximale au matin, d'un gonflement articulaire, et d'une raideur matinale sont significativement plus fréquents chez les patients atteints de spondylarthropathie (n=38) en comparaison aux autres patients. Cette approche met en exergue la valeur de l'horaire inflammatoire des symptômes articulaires et devrait faire l'objet d'une attention particulière pour la communauté des gastroentérologues. Par ailleurs, pour l'obtention d'une meilleure spécificité, il conviendrait d'ajuster ce score clinique rhumatologique aux symptômes significativement augmentés dans les spondylarthropathies, ce qui sera réalisé dans un travail ultérieur.

Les principales forces de ce travail sont d'une part le large effectif de patients inclus qui s'élève à un total de 285 patients atteints d'IMID en hôpital de jour de rhumatologie et

de gastroentérologie ; et d'autre part, le caractère systématisé de l'interrogatoire ainsi que l'expertise apportée par chacun des spécialistes constitue une garantie sur les diagnostics retenus plus importante que le travail de codage.

Les limites de notre travail résident dans l'absence de cohorte de validation des scores cliniques, indispensable à la confirmation des résultats observés. De plus, notre étude n'a pas permis le diagnostic de formes de MICI à minima chez les patients de spondylarthropathies car les patients asymptomatiques n'ont bénéficié d'aucune exploration complémentaire. En effet, les spondylarthropathies sont associées à un taux élevé d'inflammation à l'échelle cellulaire de la paroi digestive (5). Enfin, il existe une limitation de l'application de nos interrogatoires systématisés à des patients sous anti-TNFα: L'extension aux autres biothérapies, aux malades sous immunosuppresseurs, voire aux malades sans traitement de fond devrait être testée pour connaître le niveau de cette interaction.

VI – CONCLUSION

Chez les patients atteints d'une spondylarthropathie sous anti-TNFα, suivis en hôpital de jour de rhumatologie du CHU de Rouen, la mise en place d'un outil diagnostic basé sur des symptômes cliniques n'a pas permis de mettre en évidence de nouveaux cas de MICI, toutefois celui ci a permis le diagnostic de nouveaux cas de syndrome de l'intestin irritable chez 7,9% des patients. Chez les patients atteints de MICI sous biothérapie suivis en hôpital de jour de gastroentérologie, un outil diagnostic basé sur les symptômes rhumatologique a permis de diagnostiquer 4,9% nouveaux cas de spondylarthropathie. Les résultats de cette étude doivent être confirmés par une étude de validation de ce score, et doit motiver la mise en place d'un parcours dédié de consultation conjointe des deux spécialités et de facilitation d'accès aux avis spécialisés croisés.

RÉFÉRENCES

1. El-Gabalawy H, Guenther LC, Bernstein CN. Epidemiology of immune-mediated inflammatory diseases: incidence, prevalence, natural history, and comorbidities. J Rheumatol Suppl. mai 2010;85:2-10.

2. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. J Clin Gastroenterol. juill 1996;23(1):29-34.

3. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. Am J Gastroenterol. janv 2011;106(1):110-9.

4. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. Gut. mars 1998;42(3):387-91.

5. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, Elewaut A, Veys E. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. Gastroenterology. juin 1996;110(6):1696-703.

6. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. déc 2007;5(12):1424-9.

7. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut. nov 1996;39(5):690-7.

8. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. Gut. avr 2014;63(4):588-97.

9. Jeuring SFG, van den Heuvel TRA, Zeegers MP, Hameeteman WH, Romberg-Camps MJL, Oostenbrug LE, et al. Epidemiology and Long-term Outcome of Inflammatory Bowel Disease Diagnosed at Elderly Age-An Increasing Distinct Entity? Inflamm Bowel Dis. juin 2016;22(6):1425-34.

10. Nimmons D, Limdi JK. Elderly patients and inflammatory bowel disease. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 6 févr 2016;7(1):51-65.

11. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature. 15 juin 2011;474(7351):307-17.

12. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. Inflamm Bowel Dis. juill 2008;14(7):968-76.

13. Franke A, McGovern DPB, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. Nat Genet. déc 2010;42(12):1118-25.

14. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. Nat Genet. mars 2011;43(3):246-52.

15. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? Lancet Lond Engl. 15 avr 2006;367(9518):1271-84.

16. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature. 31 mai 2001;411(6837):599-603.

17. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature. 31 mai 2001;411(6837):603-6.

18. Kamada N, Seo S-U, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. Nat Rev Immunol. mai 2013;13(5):321-35.

19. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci. déc 1989;34(12):1841-54.

20. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. N Engl J Med. 15 mars 2001;344(11):808-14.

21. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. Am J Gastroenterol. janv 2000;95(1):171-6.

22. Shouval DS, Rufo PA. The Role of Environmental Factors in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: A Review. JAMA Pediatr. 28 août 2017;

23. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. Am J Gastroenterol. avr 2011;106(4):563-73.

24. Andersen V, Olsen A, Carbonnel F, Tjønneland A, Vogel U. Diet and risk of inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. mars 2012;44(3):185-94.

25. Chan SSM, Luben R, van Schaik F, Oldenburg B, Bueno-de-Mesquita HB, Hallmans G, et al. Carbohydrate intake in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. nov 2014;20(11):2013-21.

26. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. sept 2008;103(9):2394-400.

27. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 19 nov 2009;361(21):2066-78.

28. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science. 25 mars 2005;307(5717):1915-20.

29. Eckburg PB, Relman DA. The role of microbes in Crohn's disease. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 janv 2007;44(2):256-62.

30. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. Proc Natl Acad Sci U S A. 21 août 2007;104(34):13780-5.

31. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. Gastroenterology. août 2004;127(2):412-21.

32. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. N Engl J Med. 10 avr 1997;336(15):1066-71.

33. Grandbastien B, Gower-Rousseau C, Merle V, Dupas JL, Yzet T, Lerebours E, et al. [Diagnostic and therapeutic management of patients with chronic inflammatory bowel disease]. Rev Epidemiol Sante Publique. mars 1999;47(1):45-53.

34. Schumacher G, Sandstedt B, Kollberg B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Clinical findings and early diagnosis. Scand J Gastroenterol. mars 1994;29(3):265-74.

35. al VAG et. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 27 sept 2017]. Disponible sur: https://sci-hub.io/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+second+European+evidence-based+Consensus+on+the+diagnosis+and+management+of+Crohn%E2%80%99s+disease%3A+Definitions+and+diagnosis.+J+Crohns+Colitis+2010

36. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL, Chang L, Chey W, Crowell MD, et al. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. Gastroenterology. 13 févr 2016;

37. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. juill 2012;10(7):712-721.e4.

38. Gracie DJ, Ford AC. Irritable Bowel Syndrome-Type Symptoms Are Associated With Psychological Comorbidity, Reduced Quality of Life, and Health Care Use in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. juill 2017;153(1):324-5.

39. Porter CK, Cash BD, Pimentel M, Akinseye A, Riddle MS. Risk of inflammatory bowel disease following a diagnosis of irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterol. 28 mai 2012;12:55.

40. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. oct 2012;107(10):1474-82.

41. Tomita T, Kato Y, Takimoto M, Yamasaki T, Kondo T, Kono T, et al. Prevalence of Irritable Bowel Syndrome-like Symptoms in Japanese Patients with Inactive Inflammatory Bowel Disease. J Neurogastroenterol Motil. 30 oct 2016;22(4):661-9.

42. Zucchelli M, Camilleri M, Andreasson AN, Bresso F, Dlugosz A, Halfvarson J, et al. Association of TNFSF15 polymorphism with irritable bowel syndrome. Gut. déc 2011;60(12):1671-7.

43. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. janv 2015;74(1):65-73.

44. van der Linden S, van der Heijde DM. Clinical and epidemiologic aspects of ankylosing spondylitis and spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol. juill 1996;8(4):269-74.

45. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. Curr Opin Rheumatol. juill 2000;12(4):239-47.

46. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis. oct 2005;64(10):1431-5.

47. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet Lond Engl. 21 avr 2007;369(9570):1379-90.

48. Järvinen P. Occurrence of ankylosing spondylitis in a nationwide series of twins. Arthritis Rheum. mars 1995;38(3):381-3.

49. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1973;3(1):55-78.

50. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, northern Norway. Ann Rheum Dis. juin 1985;44(6):359-67.

51. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. Lancet Lond Engl. 28 avr 1973;1(7809):904-7.

52. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. mars 2003;23(2):61-6.

53. Maksymowych WP, Reeve JP, Reveille JD, Akey JM, Buenviaje H, O'Brien L, et al. High-throughput single-nucleotide polymorphism analysis of the IL1RN locus in patients with ankylosing spondylitis by matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry. Arthritis Rheum. juill 2003;48(7):2011-8.

54. Beyeler C, Armstrong M, Bird HA, Idle JR, Daly AK. Relationship between genotype for the cytochrome P450 CYP2D6 and susceptibility to ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. janv 1996;55(1):66-8.

55. Miceli-Richard C, Zouali H, Lesage S, Thomas G, Hugot J-P, Said-Nahal R, et al. CARD15/NOD2 analyses in spondylarthropathy. Arthritis Rheum. mai 2002;46(5):1405-6.

56. van der Paardt M, Crusius JBA, de Koning MHMT, Murillo LS, van de Stadt RJ, Dijkmans B a. C, et al. CARD15 gene mutations are not associated with ankylosing spondylitis. Genes Immun. janv 2003;4(1):77-8.

57. Ferreirós-Vidal I, Amarelo J, Barros F, Carracedo A, Gómez-Reino JJ, Gonzalez A. Lack of association of ankylosing spondylitis with the most common NOD2 susceptibility alleles to Crohn's disease. J Rheumatol. janv 2003;30(1):102-4.

58. Videm V, Cortes A, Thomas R, Brown MA. Current smoking is associated with incident ankylosing spondylitis -- the HUNT population-based Norwegian health study. J Rheumatol. oct 2014;41(10):2041-8.

59. Glintborg B, Højgaard P, Lund Hetland M, Steen Krogh N, Kollerup G, Jensen J, et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. Rheumatol Oxf Engl. avr 2016;55(4):659-68.

60. Zeboulon-Ktorza N, Boelle PY, Nahal RS, D'agostino MA, Vibert JF, Turbelin C, et al. Influence of environmental factors on disease activity in spondyloarthritis: a prospective cohort study. J Rheumatol. avr 2013;40(4):469-75.

61. Zochling J, Bohl-Bühler MHJ, Baraliakos X, Feldtkeller E, Braun J. Infection and work stress are potential triggers of ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. sept 2006;25(5):660-6.

62. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Hermann K-G, Listing J, Brandt J, et al. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. Ann Rheum Dis. sept 2004;63(9):1046-55.

63. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum. oct 1991;34(10):1218-27.

64. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. Rev Rhum Mal Osteoartic. févr 1990;57(2):85-9.

65. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ann Rheum Dis. juin 2009;68(6):784-8.

66. Wright V, Watkinson G. SACRO-ILIITIS AND ULCERATIVE COLITIS. Br Med J. 18 sept 1965;2(5463):675-80.

67. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. J Rheumatol. déc 2000;27(12):2860-5.

68. Fantini M-C, Pallone F, Monteleone G. Common immunologic mechanisms in inflammatory bowel disease and spondylarthropathies. World J Gastroenterol. 28 mai 2009;15(20):2472-8.

69. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. Science. 1 déc 2006;314(5804):1461-3.

70. Mallas EG, Mackintosh P, Asquith P, Cooke WT. Histocompatibility antigens in inflammatory bowel disease. Their clinical significance and their association with arthropathy with special reference to HLA-B27 (W27). Gut. nov 1976;17(11):906-10.

71. Orlando A, Renna S, Perricone G, Cottone M. Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies. World J Gastroenterol. 28 mai 2009;15(20):2443-8.

72. Brakenhoff LKPM, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TWJ, Fidder HH. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis. sept 2010;4(3):257-68.

73. Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 28 nov 2009;15(44):5517-24.

74. McEniff N, Eustace S, McCarthy C, O'Malley M, O'Morain CA, Hamilton S. Asymptomatic sacroiliitis in inflammatory bowel disease. Assessment by computed tomography. Clin Imaging. déc 1995;19(4):258-62.

75. Abitbol V, Roux C, Guillemant S, Valleur P, Hautefeuille P, Dougados M, et al. Bone assessment in patients with ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease. Br J Surg. nov 1997;84(11):1551-4.

76. Freeman HJ. Osteomyelitis and osteonecrosis in inflammatory bowel disease. Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol. oct 1997;11(7):601-6.

77. Mielants H, Veys EM, De Vos M, Cuvelier C, Goemaere S, De Clercq L, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects. J Rheumatol. déc 1995;22(12):2266-72.

78. Maleh HC, Bica BERG, Papi JÂ de S, de Azevedo MNL, Carneiro AJ de V. [Colonoscopic evaluation in patients with ankylosing spondylitis]. Rev Bras Reumatol. oct 2014;54(5):342-8.

79. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. Arthritis Rheum. janv 1994;37(1):23-31.

80. Klingberg E, Strid H, Ståhl A, Deminger A, Carlsten H, Öhman L, et al. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. Arthritis Res Ther. 2 févr 2017;19(1):21.

81. Cuvelier C, Barbatis C, Mielants H, De Vos M, Roels H, Veys E. Histopathology of intestinal inflammation related to reactive arthritis. Gut. avr 1987;28(4):394-401.

82. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, Debusschere K, Vogl T, Roth J, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. juill 2016;75(7):1357-62.

83. Østgård RD, Deleuran BW, Dam MY, Hansen IT, Jurik AG, Glerup H. Faecal calprotectin detects subclinical bowel inflammation and may predict treatment response in spondyloarthritis. Scand J Rheumatol. 26 juin 2017;1-8.

84. Breban M, Tap J, Leboime A, Said-Nahal R, Langella P, Chiocchia G, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. sept 2017;76(9):1614-22.

85. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. janv 2015;67(1):128-39.

86. Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. juill 2015;27(4):319-25.

87. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis. févr 2010;4(1):28-62.

88. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 1 juill 2017;11(7):769-84.

89. Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemin F, Le Loët X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha

antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. Jt Bone Spine Rev Rhum. déc 2007;74(6):638-46.

90. Jayson MI, Salmon PR, Harrison WJ. Inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. Gut. juin 1970;11(6):506-11.

91. Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, Blaauw M, Landewé R, van der Heijde D, et al. Do extra-articular manifestations influence outcome in ankylosing spondylitis? 12-year results from OASIS. Clin Exp Rheumatol. avr 2016;34(2):214-21.

92. Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, Boonen A, Bazelier MT, De Bruin ML, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. Ann Rheum Dis. juill 2015;74(7):1373-8.

93. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, van der Heijde D, Haibel H, 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. 15 mai 2007;57(4):639-47.

94. Toussirot É, Houvenagel É, Goëb V, Fouache D, Martin A, Le Dantec P, et al. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF-α therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. Jt Bone Spine Rev Rhum. oct 2012;79(5):457-63.

95. Kirthi Jeyarajah S, Tobin AM, Hussey M, Scaldaferri F, McNamara D. Anti-TNFα antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease: an Irish Cohort Study. QJM Mon J Assoc Physicians. 1 juin 2017;110(6):379-82.

96. Fouache D, Goëb V, Massy-Guillemant N, Avenel G, Bacquet-Deschryver H, Kozyreff-Meurice M, et al. Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. Rheumatol Oxf Engl. juill 2009;48(7):761-4.

97. Hahn BA, Yan S, Strassels S. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life and resource use in the United States and United Kingdom. Digestion. févr 1999;60(1):77-81.

98. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. Gastroenterology. janv 2014;146(1):67-75.e5.

99. Rao SSC, Quigley EMM, Shiff SJ, Lavins BJ, Kurtz CB, MacDougall JE, et al. Effect of linaclotide on severe abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome with constipation. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. avr 2014;12(4):616-23.

100. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. World J Gastroenterol. 14 mars 2015;21(10):3072-84.

101. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. oct 2014;109(10):1547-1561; quiz 1546, 1562.

102. de Moreno de LeBlanc A, LeBlanc JG. Effect of probiotic administration on the intestinal microbiota, current knowledge and potential applications. World J Gastroenterol. 28 nov 2014;20(44):16518-28.

103. Yang L, Wang L, Wang X, Xian CJ, Lu H. A Possible Role of Intestinal Microbiota in the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. Int J Mol Sci [Internet]. 17 déc 2016 [cité 29 sept 2017];17(12). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5187926/

104. Erbasan F, Cekin Y, Coban DT, Karasu U, Suren D, Cekin AH. The Frequency of Primary Sjogren's Syndrome and Fibromyalgia in Irritable Bowel Syndrome. Pak J Med Sci. 2017;33(1):137-41.

105. Yang T-Y, Chen C-S, Lin C-L, Lin W-M, Kuo C-N, Kao C-H. Risk for Irritable Bowel Syndrome in Fibromyalgia Patients. Medicine (Baltimore) [Internet]. 7 avr 2017 [cité 29 sept 2017];96(14). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5411228/

106. Sperber AD, Akiva S, Leshno M, Halpern Z, Buskila D. Validation of New Symptom-Based Fibromyalgia Criteria for Irritable Bowel Syndrome Co-morbidity Studies. J Neurogastroenterol Motil. janv 2011;17(1):67-72.

107. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. J Crohns Colitis. 1 mai 2017;11(5):631-42.

108. Shivashankar R, Loftus EV, Tremaine WJ, Bongartz T, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. Incidence of spondyloarthropathy in patients with Crohn's disease: a population-based study. J Rheumatol. nov 2012;39(11):2148-52.

109. Shivashankar R, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Matteson EL. Incidence of Spondyloarthropathy in patients with ulcerative colitis: a population-based study. J Rheumatol. juill 2013;40(7):1153-7.

RÉSUMÉ

Contexte : Les maladies inflammatoires à médiation immunitaire (IMID) sont des pathologies partageant des mécanismes immunitaires communs. Le but de l'étude est de développer une stratégie permettant de diagnostiquer une IMID à tropisme digestif ou rhumatologique chez les patients sous antiTNF suivis pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) ou une spondylarthropathie.

Méthodes : Deux cohortes de patients sous antiTNF ont été constituées, l'une en hôpital de jour de rhumatologie constituée de patients atteints de spondylarthropathie, l'autre en hôpital de jour de gastroentérologie constituée de patients atteints de MICI. Chaque patient a bénéficié d'un interrogatoire standardisé relevant les symptômes rhumatologiques ou digestifs respectivement, permettant l'établissement d'un score. Pour chaque patient symptomatique (score ≥1), une consultation avec un interne de spécialité permettait de poser un diagnostic.

Résultats : 63 patients ont été inclus dans la cohorte de rhumatologie, 38 (66,7%) étaient symptomatiques sur le plan digestif (score ≥ 1). Parmi eux, 14 MICI déjà connues, et 6 syndrome de l'intestin irritable (SII) dont 5 de novo ont été identifiés. Dans la cohorte de gastroentérologie, 222 patients ont été inclus, 165 (74,3%) étaient symptomatiques sur le plan rhumatologique: 38(17,1%) patients présentaient une SpA dont 11 diagnostiquées de novo.

Conclusion : La stratégie de dépistage en rhumatologie n'a pas été efficiente dans l'identification de nouveaux cas de MICI mais a permis le diagnostic de SII de novo. En revanche celle de gastroentérologie a permis de diagnostiquer 11(4,9%) nouveaux cas de spondylarthropathie. Celle ci doit encore être confirmée dans une cohorte de validation.