



HAL
open science

Évaluation d'un outil de dépistage des spondyloarthrites chez des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Nicolas Sens

► **To cite this version:**

Nicolas Sens. Évaluation d'un outil de dépistage des spondyloarthrites chez des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01687346

HAL Id: dumas-01687346

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01687346v1>

Submitted on 18 Jan 2018

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.



**THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'État)

PAR

SENS Nicolas

NÉ LE 22/09/1988 A Dieppe

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 octobre 2017

**Évaluation d'un outil de dépistage des
spondyloarthrites chez des patients atteints de
maladie inflammatoire chronique de l'intestin**

Thèse soutenue devant le jury composé de

Mr le Pr Olivier VITTECOQ	Médecin, PU-PH, chef du service de rhumatologie, CHU de Rouen	PRÉSIDENT DE JURY
Mr le Pr Thierry LEQUERRE	Médecin, PU-PH, service de rhumatologie, CHU de Rouen	DIRECTEUR DE THÈSE
Mr le Pr Guillaume SAVOYE	Médecin, PU-PH, service d'hépatogastro-entérologie, CHU de Rouen	EXAMINATEUR
M ^{me} le Dr Sophie POUPLIN	Médecin, PH, service de rhumatologie, CHU de Rouen	EXAMINATEUR

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **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 (<i>détachement</i>)	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 (<i>surnombre</i>)	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	Hépto-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 (<i>surnombre</i>)	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	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>sumombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
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 (<i>détachement</i>)	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	Hépto-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 (<i>sumombre</i>)	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 (<i>sumombre</i>)	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 leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier en premier lieu le **Professeur Olivier Vittecoq** pour m'avoir accueilli au sein du service de rhumatologie du CHU de Rouen. Votre bienveillance et la qualité de la formation reçue ont permis mon épanouissement professionnel. Je vous remercie également de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je remercie ensuite mon directeur de thèse, le **Professeur Thierry Lequerré**, pour m'avoir proposé de traiter ce sujet et avoir su m'encadrer et me motiver tout au long de ce travail. Merci pour m'avoir accordé votre confiance. J'apprécie plus largement la détermination dont vous faites preuve.

J'adresse mes remerciements aux membres du jury qui me font l'honneur de juger ce travail :

Au **Professeur Guillaume Savoye**, pour avoir également permis la réalisation de ce travail au sein du service d'Hépatogastro-entérologie. Je conserve d'excellents souvenirs des visites dans le service durant mon externat ; j'admire la manière simple et détendue que vous aviez de mettre à notre portée votre érudition. Merci

Au **Docteur Sophie Pouplin Jardin**, pour sa bonne humeur et son dynamisme ! J'ai beaucoup appris à tes côtés, notamment grâce à ton relationnel avec les patients.

Je souhaite également remercier tous les médecins qui m'ont encadré durant l'internat,

Au sein du CHU de Rouen :

Le Docteur Daragon, qui prend sa retraite cette année et qui va beaucoup manquer au service.

Je conserverai le souvenir des visites en « grande aile ».

Le Docteur Macha Kozyreff-Meurice, pour sa gentillesse et bonne humeur.

Le Docteur Gilles Avenel, pour son sens critique et son recul.

Comme dans les hôpitaux périphériques :

Les Docteurs Didier Alcaix et Charles Zarnitsky, l'alpha et l'oméga de la rhumatologie havraise et leurs connaissances encyclopédiques.

Les Docteurs Fernando Da Silva, Maud Gauthier-Prieur et Mathieu Verdet, la fine équipe d'Elbeuf qui sait dynamiser son service et accueillir les internes dans la confiance et la bonne humeur.

Mais également les maîtres de stage d'exercice libéral, qui ont su valoriser leur activité et la rendre attractive (par ordre dans la semaine !) :

Les Docteurs Othmane Mejjad, Christophe Humez, Pascal Bennet, Isabelle Bénizeau, Pascal Patoz, et Thibaut Vandhuick que je remercie plus particulièrement ; je me rappelle encore de tes visites lorsque j'étais externe et de tes connaissances qui transcendent la rhumatologie.

Je n'oublie pas mes chefs de clinique et assistants :

Les Docteurs Quentin Brehier, qui je l'espère se plaît à Annecy, Laure Berard et son « body pump », Christopher Banse futur PH, François-Xavier Delmas, Pauline Guyader, Anne-Priscille Duc Trouvin.

A tous mes co-internes passés (devenus chefs) et actuels : Julien « la miche », Caro, Alex, Agathe, Marie, Pascal le « Jack Bauer » de la Rhumatologie, l'inénarrable François, Ariane avec qui j'ai fait mes débuts, Christelle, Sara, Camille M, Camille D(e), Camille D(a) (ça en fait beaucoup de Camille !), Sandra rackham, Alex P, Laetitia, Alice, Marine et Juju, Charles le dernier homme (on compte sur toi) et les plus jeunes avec qui je n'ai pas (encore) eu l'occasion de travailler. Merci à tous pour le labeur, le soutien mutuel et l'amitié tout au long de ces années. J'espère qu'on gardera des bons contacts !

Je n'oublie pas les autres internes venus goûter à notre spécialité, en particulier Sofya, Marie et Schvartzy : merci et bon vent !

Je n'oublie pas également les internes que j'ai pu rencontrer lors de mes stages hors-filière : Mathilde B, Romain, Geoffrey, Nathalie, Simon, Clothilde, Mathilde S.G et dernièrement le quadrinôme Os de radiologie, Claire, Pauline, Julien LM et Julien H. Merci à tous ! Merci également aux médecins de ces stages qui nous ont encadré.

Je remercie plus particulièrement le Dr Mathilde Courde, qui a accepté de relire ce travail et m'a apporté son expertise en Gastro-entérologie.

Je remercie le Docteur Hélène Bacquet et le Docteur Julia Nicolau qui m'accueillent au sein du service de rhumatologie de Dieppe en Novembre, pour leur bienveillance et la confiance qu'ils m'accordent.

Je voudrais aussi remercier le personnel paramédical (infirmières, aides-soignantes, ASH, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, secrétaires) avec qui j'ai pu travailler durant mon cursus ; ce fût un plaisir.

Je remercie mes camarades de promotion et amis de la Faculté de Médecine de Rouen, en particulier Quentin, Julien, Olivier, Stéphanie, Marie, Morgane et Thomas, pour ces belles années passés en leur compagnie.

Je remercie Alexandre pour son amitié indéfectible depuis le Lycée

Je tiens à remercier la famille Mignol pour son soutien : Éric, Sylvie et Sophie.

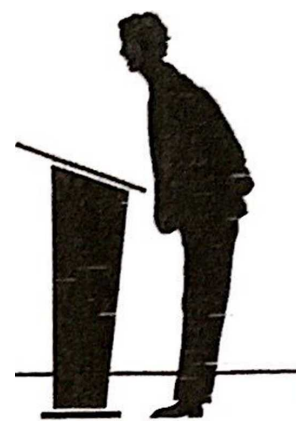
A mes parents, Denis et Françoise, mon frère Pierre-Denis et mes sœurs Clémentine, Charlotte, Léa et Dina ainsi que leurs compagne et compagnons, Caroline, Paul, Nicolas et Julien ; merci pour votre présence et soutien sans faille.

Merci à mon grand-père Emile, et ma grand-mère Jeannine qui n'est malheureusement plus là pour voir cet accomplissement. Je pense à toi.

Enfin, last but not least, je remercie ma compagne Isabelle pour tout ce qu'elle m'apporte depuis sept années, et notamment son soutien et ses conseils durant mon cursus jusqu'à la rédaction de cette thèse.

**FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE**

SERMENT D'HIPPOCRATE



« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	12
TABLE DES MATIERES	16
TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES	18
LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES	19
I. REVUE DE LA LITTÉRATURE	20
A. GÉNÉRALITÉS SUR LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN	20
1. Épidémiologie	20
2. La Maladie de Crohn	22
2.1 Physiopathologie.....	22
2.2 Clinique	23
2.3 Examens complémentaires	24
2.4 Pronostic de la maladie de Crohn	26
2.5 Traitements	26
2.6 Suivi	28
3. La Rectocolite hémorragique.....	29
3.1 Physiopathologie.....	29
3.2 Clinique	29
3.3 Examens complémentaires	30
3.4 Pronostic de la RCH	31
3.5 Traitements	32
3.6 Suivi	34
4. Les manifestations extra-digestives associées aux MICI.....	35
4.1 Les manifestations hépatobiliaires et pancréatiques	35
4.2 Les manifestations cutanées	35
4.3 Les manifestations ophtalmologiques	36
4.4 Les manifestations vasculaires	37
B. MANIFESTATIONS OSTÉO-ARTICULAIRES ET MICI	37
1. Introduction	37
2. Les spondyloarthrites "séronégatives" associées au cours des MICI.	38
2.1 Les arthropathies périphériques.....	39
2.2 Le rhumatisme axial	40
2.2.1 La SpA axiale.....	41
2.2.2 La sacroïlite isolée	41
2.3 Le syndrome SAPHO.....	41
2.4 Le traitement des arthropathies périphériques et du rhumatisme axial.....	42
3. Les enthésopathies	42
4. Le SAPHO	43
5. L'ostéo-arthropathie hypertrophiante (OAH).....	43
6. Arthralgies non inflammatoires.....	44
7. L'ostéonécrose aseptique (ON)	44
8. Les effets secondaires de certains traitements des MICI	45
9. Pathogénie : lien entre articulation et tube digestif.....	45
II. Évaluation croisée d'outils de dépistage de rhumatisme inflammatoire ou de MICI chez des patients traités par biothérapie en HDJ de Gastroentérologie et de Rhumatologie....	47
A. Évaluation d'un outil de dépistage des spondyloarthrites chez des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.....	47
1. Introduction	49
2. Méthodes	50
2.1 Sélection des patients	50
2.2 Recueil des données	50
2.2.1 Questionnaire.....	51

2.2.2 Patients suivis en rhumatologie	51
2.2.3 Patients sans suivi rhumatologique.....	51
2.2.4 Variables.....	51
2.2.5 Le critère de jugement principal	52
2.3 Analyse des données.....	52
3. Résultats	54
3.1 Description de la population	54
3.2 Analyse des symptômes rapportés	55
3.3 Performances du questionnaire.....	57
4. Discussion	58
B. Point de vue du Gastro-entérologue.....	60
1. Introduction	60
2. Méthodes	60
3. Principaux résultats	61
3.1 Caractéristiques des patients.....	62
3.2 Analyse des symptômes.....	62
3.3 Performance du questionnaire	62
4. Discussion	62
III. BIBLIOGRAPHIE	65
IV. ANNEXES.....	73
QUESTIONNAIRE.....	73
QUESTIONNAIRE Gastro	75
RESUMÉ DE THÈSE	78

TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau I Critères diagnostiques de Spondyloarthrite de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG).....	39
Tableau II Caractéristiques des atteintes articulaires périphériques de type 1 et 2.....	40
Figure 1 Diagramme de flux des patients ayant répondu au questionnaire	53
Tableau 1 Caractéristiques des patients souffrant de MICI	54
Tableau 2 Prévalence des items rapportés par auto-questionnaire.....	55
Tableau 3 Régression logistique univariée et multivariée de la présence d'items ASAS de SpA à partir des variables cliniques et démographiques gastroentérologiques.....	56
Figure 2 Comparaison des réponses au questionnaire entre les patients SpA vs non SpA ...	57
Figure 3 Analyse ROC de la sensibilité et de la spécificité du questionnaire pour le diagnostic de SpA.....	58
Figure 4 diagramme de flux des patients en HDJ de Rhumatologie	61
Tableau 4 Caractéristiques démographiques des patients atteints de SpA	63

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ESSG: European Spondylarthropathy Study Group

CDAI: Crohn disease activity index

CRP : C-reactive Proteine

HDJ : Hôpital de jour

HLA : Human Leucocyte Antigen

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

RCH : Rectocolite hémorragique

SA : Spondylarthrite ankylosante

SII : Syndrome de l'intestin irritable

SpA : Spondyloarthrite

VS : Vitesse de Sédimentation

I. REVUE DE LA LITTÉRATURE

A. GÉNÉRALITÉS SUR LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

Les maladies intestinales inflammatoires, regroupant la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique (RCH) et les colites inclassées sont des maladies chroniques caractérisées par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif.

Dans la maladie de Crohn, l'inflammation peut être localisée sur l'ensemble du tube digestif, « de la bouche à l'anus », avec une atteinte préférentielle iléale et colique.

Dans la RCH, elle est localisée au rectum et au côlon.

Ces maladies évoluent par poussées inflammatoires dont la durée et la fréquence sont extrêmement variables d'un patient à l'autre. Elles alternent avec des phases de rémissions.

L'inflammation résulte d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire, impliquant des médiateurs de l'inflammation (cytokines, interleukines et TNF), au niveau de la muqueuse digestive. L'étiologie exacte demeure inconnue mais les données actuelles suggèrent qu'un déséquilibre de la flore intestinale normale sous l'influence de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux (impliquant peut-être des anomalies de la barrière épithéliale et des défenses immunitaires au niveau de la muqueuse) serait à l'origine d'une réaction immunitaire inappropriée chez ces patients. Il s'agit de maladies avec des causes multifactorielles.

Bien que la maladie de Crohn et la RCH possèdent des caractéristiques communes, elles peuvent être différenciées dans la plupart des cas. On considère toutefois que près de 10% des cas de colite sont inclassées (le terme de colite ne doit être appliqué qu'aux maladies inflammatoires du côlon).

1. Épidémiologie

Les MICI peuvent survenir à tout âge mais débutent habituellement avant 30 ans, avec un pic d'incidence entre 14 et 24 ans [1]. Il semble exister un second pic moins important d'incidence entre 50 et 70 ans [1]; Cependant, ce pic tardif pourrait inclure des cas de colite ischémique. 15% des cas concernent les enfants [1]

Leur prévalence varie d'un pays à l'autre, mais elles sont plus fréquentes dans les pays industrialisés de l'Europe du Nord et les pays anglo-saxons, dont les Etats-Unis [1].

L'incidence est plus basse en Europe centrale et du Sud [2] et encore plus basse en Amérique du Sud, en Asie et en Afrique[1].

Cependant, l'incidence augmente de façon exponentielle dans les pays en cours d'industrialisation, parmi les populations immigrées des pays industrialisés (chez les noirs et les Sud-Américains vivant en Amérique du Nord), et en Asie [3].

Les 2 sexes ne sont pas touchés de manière égale [1] : il existe une prédominance féminine dans la maladie de Crohn tandis que la RCH touche de manière légèrement préférentielle les hommes.

Les parents au premier degré d'un patient atteint de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ont un risque augmenté de 4 à 20 fois ; et leur risque absolu peut aller jusqu'à 7%. La tendance familiale est beaucoup plus marquée dans la maladie de Crohn que dans la RCH. Ces résultats suggèrent le rôle prédominant de facteurs génétiques dans le développement des maladies intestinales inflammatoires.

Plusieurs mutations génétiques ont été identifiées dans la maladie de Crohn[4], mais aussi dans la RCH [4, 5].

L'analyse du génome de patients atteints de MICI a permis l'identification de plus de 150 gènes susceptibles de prédisposition à ces maladies. Cependant, en dehors de cas rares, leur impact sur la survenue d'une MICI est modéré. Néanmoins, quelques mutations sur le gène NOD2/CARD15 [4] multiplieraient par 40 le risque de développer la maladie de Crohn.

Le tabac est un facteur de risque avéré de développer ou aggraver une maladie de Crohn [6–8], mais est un facteur protecteur de RCH [7, 8].

L'appendicectomie faite pour traiter l'appendicite semble également réduire le risque de RCH [9]. Les AINS peuvent aggraver une maladie intestinale inflammatoire [10, 11]. Les contraceptifs oraux peuvent augmenter le risque de maladie de Crohn [12], et l'isotrétinoïne peut augmenter celui de RCH.

Certaines données suggèrent que la maladie périnatale et la prise d'antibiotiques pendant l'enfance peuvent être associées à un risque accru de maladie intestinale inflammatoire [13].

L'augmentation de prévalence dans les pays en voie d'industrialisation laisse suspecter le rôle de facteurs environnementaux et notamment celui de la pollution, des microparticules ou encore de métaux lourds comme l'aluminium.

Le microbiote intestinal semble jouer un rôle important, mais encore mal connu, dans l'inflammation caractéristique des MICI. Chez environ 40% des patients, on retrouve par exemple une nouvelle famille d'*Escherichia Coli* (AIEC), plus adhérente aux cellules de la paroi intestinale et plus invasives que les souches habituelles [14]. Le microbiote constitue donc une **cible thérapeutique** intéressante pour la prise en charge des patients [15]. Cependant, les essais cliniques visant à rétablir l'équilibre de la flore intestinale par transplantation fécale ont montré des résultats variables [16], et ceux à l'aide de pré-/probiotiques n'ont pas démontré d'amélioration significative. Certaines équipes essaient de créer des probiotiques génétiquement modifiées qui permettraient d'implanter l'espèce d'intérêt tout en la dotant de propriétés supplémentaires, comme la sécrétion de médiateurs immunomodulateurs. D'autres cherchent à éradiquer les *E. Coli* AIEC grâce à des antibiotiques ou à l'aide de bactériophages (virus infectant spécifiquement des bactéries).

2. La Maladie de Crohn

2.1 Physiopathologie

La maladie de Crohn débute par une inflammation de la muqueuse et des abcès cryptiques, évoluant vers des ulcères focaux aphtoïdes, puis en ulcérations longitudinales et transversales profondes alternées avec un œdème muqueux entre les ulcérations : aspect pavimenteux caractéristique.

L'extension transmurale de l'inflammation entraîne un lymphœdème et un épaississement de la paroi intestinale et de la graisse mésentérique. Les ganglions mésentériques augmentent de volume. Selon l'extension de l'inflammation, celle-ci peut évoluer vers une hypertrophie de la musculature muqueuse, une sclérose et la formation d'une sténose obstruant la lumière intestinale.

Les abcès sont fréquents et les fistules pénètrent souvent dans les structures voisines, comme d'autres segments du tube digestif, la vessie ou le psoas. Les fistules peuvent même s'étendre à la peau au niveau de la paroi antérieure de l'abdomen.

De façon indépendante à l'activité intra-abdominale, les lésions périnéales surviennent dans 25 à 33% des cas.

Les segments pathologiques de l'intestin sont séparés des parties saines adjacentes de l'intestin (" lésions en saut ") ;

Classiquement, l'inflammation peut s'étendre « de la bouche à l'anus » mais il existe des localisations préférentielles :

- l'iléon (iléite), atteinte unique dans 35% des cas ;
- l'iléon et le côlon droit préférentiellement (iléocolite) dans 45% des cas.
- Colon (colite) seul dans 20% des cas, en épargnant le rectum.
- parfois, l'intestin grêle est atteint dans sa totalité (jéjuno-iléite).

Les atteintes gastroduodénales ou de l'œsophage (15 à 20%) [17] sont rarement symptomatiques, bien qu'une atteinte microscopique de la maladie soit souvent observée dans l'antra gastrique.

Il n'y a pas en règle générale d'extension vers les autres segments du grêle non touchés au moment du diagnostic [17].

En fonction de la localisation lésionnelle, on peut observer le développement d'un syndrome de malabsorption.

Histologiquement, la paroi intestinale est infiltrée par des granulomes non caséux. Leur présence n'est cependant observée que dans 30 à 50% des cas.

2.2 Clinique

La classification de Vienne et la classification de Montréal modifiée [18] caractérisent la maladie de Crohn en 3 phénotypes :

1. inflammatoire, qui évolue fréquemment après plusieurs années vers un phénotype
2. sténosant
3. pénétrant ou fistulisé.

Ces différentes présentations cliniques entraînent des conduites thérapeutiques différentes. Certaines études génétiques suggèrent l'existence d'une base moléculaire à cette classification.

Comme suscité, l'expression clinique dépend essentiellement de la localisation et de l'étendue lésionnelle :

- Diarrhée chronique, prolongée

- Syndrome douloureux abdominal chronique non expliqué, ou abdomen aigu pseudo-chirurgical pouvant simuler une appendicite ou un syndrome occlusif en cas de sténose ou d'adhérence post-chirurgicale.
Masse ou distension palpable à l'examen physique, voire défense, constipation et vomissements.
- Lésions anopérinéales : fistules complexes, atypiques ou récidivantes, abcès.
Un tiers des patients, souvent inaugural.
- Fistules intra-abdominales : entérovésicale, pneumaturie. Cutanée avec écoulement, complication en péritonite.
- Hémorragie digestive basse en cas de localisation colique.
- Dénutrition dans le cadre d'une malabsorption.
- Manifestations générales ou extra-digestives :
Altération de l'état général, amaigrissement, érythèmes noueux, uvéite, arthralgies/arthrites, anémie, fièvre.
- Chez l'enfant : retard de croissance staturo-pondérale.

Chez l'enfant, les signes extra-intestinaux sont souvent prédominants par rapport aux signes intestinaux et peuvent être les symptômes motivant la consultation alors que la douleur abdominale ou la diarrhée peuvent être absentes.

2.3 Examens complémentaires

La confirmation du diagnostic se fait sur un faisceau d'arguments :

L'endoscopie :

La réalisation d'une endoscopie haute oeso-gastro-duodénale et d'une iléo-coloscopie complète est indispensable. Il existe des lésions évocatrices mais non spécifiques, des scores endoscopiques de sévérités ont été développés pour quantifier ces lésions, comme le score (CDEIS) :

- ulcérations aphthoïdes, superficielles ou profondes
- fistules ou sténoses
- intervalles de muqueuses saines.

Les examens endoscopiques permettent également la réalisation de biopsies en zones macroscopiquement lésées mais aussi en zone saine [19]. L'histologie retrouve une perte de substance muqueuse, des distorsions glandulaires, une infiltration lympho-plasmocytaire du chorion voire transmurale sous forme de nodules lymphoïdes. On ne retrouve les granulomes épithélioïdes géantocellulaires sans nécrose caséuse quasi-pathognomoniques que dans 30% à 50% des cas.

Les examens radiologiques :

L'entérographie par résonance magnétique (IRM) ou l'entéroscanner vont permettre de rechercher une atteinte de l'intestin grêle. Ces examens d'imagerie permettent le diagnostic si elles montrent des sténoses ou des fistules caractéristiques avec refoulement des anses intestinales.

Les lésions retrouvent les caractéristiques suivantes :

- segmentaires (alternance zones saines et malades.
- asymétriques par rapport à l'axe de l'intestin.
- épaississement des parois, hyperhémie, ulcérations, sténoses ou fistules, prise de contraste après injection de gadolinium ou hyper-diffusion pour l'IRM.

En cas d'examens non contributifs et en l'absence de sténose luminale, la vidéocapsule endoscopique peut montrer des ulcères superficiels aphtoïdes et linéaires.

Les examens biologiques

Les anticorps anticytoplasme de polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont présents chez 60 à 70% patients qui présentent une RCH mais chez seulement 5 à 20% des patients atteints de maladie de Crohn.

Les anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* sont relativement spécifiques de la maladie de Crohn. Cependant, ces examens ne permettent pas de séparer les 2 maladies de façon fiable. Ils ont une valeur incertaine dans les cas de colite indéterminée et ne sont pas recommandés pour le diagnostic en routine.

Le reste du bilan biologique comprend la recherche de complications par le dépistage d'une anémie, une hypoalbuminémie et de troubles hydro-électrolytiques.

Un bilan hépatique doit être pratiqué ; une élévation des phosphatases alcalines et des taux de γ -glutamyl transpeptidase en cas d'atteinte colique étendue font évoquer une cholangite sclérosante primitive associée.

En cas de suspicion de malabsorption, les taux de vitamine D et B₁₂, de vitamines hydrosolubles (acide folique et niacine), de vitamines liposolubles (A, D, E et K), et de minéraux (zinc, sélénium et cuivre) doivent être dosés et vérifiés régulièrement pour éviter les carences nutritives.

Les marqueurs de l'inflammation (CRP [20] et leucocytes) ainsi que la calprotectine fécale [21, 22] sont non spécifiques mais sont corrélés à l'activité de la maladie et peuvent être utilisés pour sa surveillance.

2.4 Pronostic de la maladie de Crohn

La mortalité en rapport direct avec la maladie est très basse. Les cancers digestifs, comprenant les cancers du côlon et de l'intestin grêle, sont les causes principales des décès imputables à la maladie de Crohn, ainsi que les causes iatrogènes (décès post-chirurgie).

2.5 Traitements

Stratégie de « riposte » graduée en fonction de la sévérité des symptômes [23, 24] [25] :

Poussée légère

Elle correspond à un score CDAI compris entre 150 et 220. Le patient est ambulatoire, tolère l'alimentation orale et n'a pas de signes toxiques, de défense abdominale, de masse ou d'occlusion. La CRP est modérément augmentée.

Dans la maladie de Crohn légère de forme iléo caecale, le traitement de 1^{er} intention est le budésonide. Dans l'atteinte colique, il n'y a pas de consensus soit corticothérapie, soit utilisation des 5-ASA. La corticothérapie est utilisée en deuxième intention en cas d'échec ou intolérance au budésonide. En cas de corticodépendance, des thiopurines peuvent être utilisées traitement d'entretien.

Les antibiotiques sont utilisés de façon empirique par certains médecins et sont utilisés en cas d'échec du 5-ASA en première intention.

En cas de réponse, il n'est pas recommandé de mettre en place un traitement d'entretien.

Poussée modérée

Elle correspond à un score CDAI compris entre 220 et 450.

Le patient a des douleurs abdominales importantes, de la fièvre ou des vomissements ou alors n'a pas répondu au traitement d'une poussée légère. La CRP est élevée.

Pour la maladie de Crohn active non compliquée de forme modérée et sans facteur de risque, le traitement de 1^e intention est le budésônide. Si le patient est répondeur, il n'y a pas de traitement d'entretien.

En l'absence de réponse ou bien dans le cadre de la maladie de Crohn avec des facteurs de mauvais pronostics (atteinte digestive haute, du grêle, iléale sévère, rectale sévère, ulcération sévère, corticothérapie systémique), on utilise une corticothérapie systémique.

En cas de corticodépendance, traitement par azathioprine et en cas d'échec, traitement par anti-TNF. Maintien d'un traitement d'entretien (azathioprine ou anti-TNF).

Forme sub-occlusive : En cas d'atteinte inflammatoire, les agents anti-TNF sont utilisés en première intention. Seuls l'infliximab et l'adalimumab disposent actuellement de l'AMM. Le certolizumab pegol est en cours d'étude dans cette indication. Dans les formes non inflammatoires, le traitement dépend de la taille (plus ou moins de 5cm) : surveillance, dilatation endoscopique ou chirurgie.

Maladie fulminante ou abcès : maladie sévère

Elle correspond à un score CDAI > 450.

Le patient présente des manifestations toxiques, une fièvre élevée, des vomissements persistants, une douleur à la décompression, ou une masse palpable douloureuse doit être hospitalisé afin de recevoir un apport IV et des antibiotiques. La CRP est élevée.

Les abcès doivent être traités par antibiothérapie et plus ou moins drainés par voie percutanée ou chirurgicale.

La corticothérapie IV doit être administrée uniquement lorsqu'une infection a été éliminée ou contrôlée. En cas d'absence de réponse à la corticothérapie et aux antibiotiques dans la semaine, Les anti-TNFs sont indiqués comme traitement d'attaque puis d'entretien.

En cas de réponse à la corticothérapie, l'azathioprine sera le traitement de maintien.

Fistules

Les fistules sont initialement traitées par métronidazole et ciprofloxacine.

Une thérapie anti-TNF (infliximab ou adalimumab) peut également être utilisée seule.

Des fistules péri-anales complexes réfractaires peuvent nécessiter une colostomie de dérivation temporaire mais récidivent presque toujours après rétablissement du circuit digestif.

Chirurgie

Elle est majoritairement réservée aux cas d'occlusion intestinale récidivante ou d'abcès et fistules rebelles au traitement médical.

La résection de l'intestin atteint peut améliorer les symptômes mais ne permet pas la guérison, car la maladie de Crohn est susceptible de récidiver même après la résection de toutes les lésions cliniquement apparentes. Le taux de récurrence défini par la présence de lésions endoscopiques au niveau de l'anastomose est de plus de 70% à un an et de plus de 85% à trois ans.

Une nouvelle intervention chirurgicale est parfois nécessaire.

Les taux de récurrence sont réduits par une prophylaxie post-opératoire précoce par la 6-mercaptopurine, l'azathioprine ou l'infliximab.

La chirurgie permet une amélioration significative de la qualité de vie des patients.

Le tabagisme augmente le risque de récurrence, en particulier chez les femmes, le sevrage tabagique est impératif et doit être encouragé.

2.6 Suivi

Les scores de BEST et le CDAI [26] sont des scores composites de sévérité qui servent de référence. Cependant leur utilisation en pratique clinique courante est rendue difficile par le nombre d'items qui les compose.

L'indice de HARVEY-BRADSHAW [27] reste le plus simple d'utilisation en pratique courante.

Sur le plan endoscopique, la grille de sévérité de RUTGEERTS[28] pour évaluer le risque de récurrence d'une maladie de Crohn après résection iléo-colique droite est intéressant pour proposer le traitement d'entretien médical post-chirurgical en cas de récurrence endoscopique précoce et pour prévenir la rechute clinique symptomatique ultérieure.

La cicatrisation muqueuse endoscopique est actuellement un objectif thérapeutique. Dans ces études les résultats n'étaient pas significatifs mais il semble exister une tendance bénéfique à l'obtention de la cicatrisation muqueuse pour les patients sur le risque de rechute [29]. La cicatrisation muqueuse endoscopique semble être associée à une diminution du nombre

d'hospitalisation 18,8 % contre 28 % [30] et une diminution du risque d'intervention chirurgicale à 5 ans 22% contre 12% [31].

3. La Rectocolite hémorragique

3.1 Physiopathologie

L'atteinte inflammatoire débute généralement par le rectum. Elle peut rester localisée au rectum (rectite ulcéreuse) ou s'étendre de manière continue en amont, jusqu'à la totalité du côlon. Elle peut concerner rarement d'emblée la majeure partie du côlon.

L'inflammation atteint la muqueuse et la sous-muqueuse. La limite entre tissus normal et pathologique est nette. La musculature peut être touchée lors d'une atteinte sévère. Aux stades précoces, on observe une muqueuse érythémateuse, finement granitée, friable, avec disparition du réseau vasculaire normal et souvent parsemée de tâches hémorragiques.

En cas d'atteinte sévère, on peut voir de larges ulcérations muqueuses avec un exsudat purulent. Des îlots de muqueuse relativement normale ou inflammatoire et hyperplasique (pseudo-polypes) font saillie au-dessus des zones de muqueuse ulcérée.

Il n'existe pas de fistules ou d'abcès.

La complication principale est le mégacôlon toxique, qui peut évoluer vers une perforation, avec un risque mortel.

3.2 Clinique

Le diagnostic est évoqué devant :

- Une diarrhée chronique, avec glaires/mucus dans les selles et rectorragies.
Celle-ci évolue par crises, variables en durée et intensité. Elle s'accompagne de douleurs abdominales à type de colique.
Une RCH doit être évoquée devant tout syndrome dysentérique, même à minima
- Modification du transit
Les selles peuvent être dures, sèches, ou très aqueuses en fonction de l'étendue de l'atteinte colique :
- Ténésme, épreintes.

- Signes généraux : altération de l'état général, syndrome inflammatoire ou carence martiale.

Les symptômes généraux sont en règle modérés ou absents

- Colite fulminante ou aigue : fièvre élevée, signes de péritonite...
- Manifestations extra-articulaires (cf. infra)
- Antécédents familiaux de RCH ou antécédents personnels de cholangite sclérosante primitive.

3.3 Examens complémentaires

La confirmation du diagnostic repose sur un faisceau d'arguments ;

Endoscopiques :

- Rectosigmoidoscopie avec biopsies des lésions et en zone saine.
L'atteinte macroscopique est continue, débutant à la jonction ano-rectale avec une extension en amont plus ou moins importante, et une interruption brusque de la limite avec la zone saine. La muqueuse est granitée, fragile, saignant au contact de l'endoscope, avec des ulcérations plus ou moins profondes.
- Coloscopie complète pour analyser l'extension de l'atteinte inflammatoire en dehors du contexte d'urgence.

Histologiques :

L'examen anatomo-pathologique des biopsies retrouve des distorsions glandulaires et un infiltrat lympho-plasmocytaire du chorion. Il n'y a pas de granulome.

Biologiques :

La RCH doit être distinguée des autres causes de colite (surtout en cas de forme aigue grave). Il faut donc réaliser des coprocultures à la recherche d'entéropathogènes et un examen parasitologique de selles fraîches à la recherche d'*Entamoeba histolytica*, accompagnée de sérologie et de biopsies en cas de voyage en zone d'endémie.

Les antécédents de prise d'antibiotiques ou d'hospitalisation feront rechercher la toxine de *Clostridium difficile*.

Des examens biologiques doivent être effectués pour dépister une anémie, une hypoalbuminémie et des troubles hydro-électrolytiques.

Le bilan hépatique doit être pratiqué et une élévation des phosphatases alcalines et du taux de γ -glutamyl transpeptidase doivent faire suspecter une cholangite sclérosante primitive [32].

La NFS doit être pratiquée à la recherche d'une anémie par carence martiale.

Les Anticorps anticytoplasme de polynucléaires neutrophiles sont relativement spécifiques (60 à 70%) de la RCH [33].

Il existe un syndrome inflammatoire non spécifique.

Poussée fulminante (colite aiguë grave, 10%)

Des examens radiologiques peuvent être réalisés en cas de colite grave ;

Les radiographies d'abdomen sans préparation en position couché et debout peuvent montrer un mégacôlon ou une accumulation de gaz au niveau d'un segment colique et si possible on réalisera préférentiellement un TDM abdomino-pelvien.

La coloscopie et le lavement baryté doivent être évités du fait du risque de perforation. Un bilan préopératoire sera pratiqué.

3.4 Pronostic de la RCH

Les patients présentant une rectite hémorragique isolée ont un meilleur pronostic. Les manifestations systémiques graves, les complications toxiques ou la dégénérescence néoplasique sont rares et une extension ultérieure de la maladie ne se produit que dans environ 20 à 30% des cas [34].

Le recours à la chirurgie est rarement nécessaire et l'espérance de vie est normale [34]. Cependant la RCH peut débiter au niveau du rectum et s'étendre ensuite en amont. Une rectite est considérée comme limitée uniquement après 6 mois d'évolution. Une maladie avec extension ultérieure est plus sévère et plus résistante au traitement.

La qualité de vie est impactée.

- **Cancer du côlon** [35]

Le risque est proportionnel à l'ancienneté et donc la durée de la maladie et à la longueur de côlon atteint [36]. Il n'y a pas de lien établi avec l'activité de la maladie ; certaines études suggèrent que l'inflammation microscopique persistante est un facteur de risque, et que l'utilisation de 5-ASA pour contrôler l'inflammation joue un rôle protecteur. Il apparaît 7 ans après le début de la maladie chez un patient présentant une colite étendue.

La probabilité cumulée de cancer est d'environ 3% à 15 ans, 5% à 20 ans et 9% à 25 ans, ce qui représente un risque annuel d'environ 0,5 à 1% après la 10e année.

Le risque est majoré en cas de cholangite sclérosante associée.

La survie à long terme est comparable à la population générale en cas de cancer.

3.5 Traitements

Traitement des poussées :

Stratégie de riposte graduée en fonction de la sévérité [23, 37] :

Maladie localisée en amont de l'angle colique gauche

- Lavements de 5-ASA (mésalamine) 1 fois/j ou plus selon la sévérité. Les suppositoires sont efficaces dans les maladies plus distales et sont habituellement préférés par les patients.
- Lavements de corticostéroïdes ou budésonide en cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance.
Quand la rémission est obtenue, la posologie est lentement réduite à des posologies d'entretien. La forme orale peut être utilisée pour le traitement d'entretien.

Maladie modérée

En cas d'extension ou en cas d'échec des formes locales :

- Traitement oral de 5-ASA en association aux lavements.
- Corticothérapie orale à forte dose ajoutée en cas de symptômes plus sévères et ou d'échec. Stratégie de décroissance selon la réponse clinique.
- Immunomodulateurs par azathioprine ou 6-mercaptopurine peut être utilisée chez les patients réfractaires aux doses maximales de 5-ASA et en cas de corticodépendance ou résistance.
- Biothérapie (anti-TNF adalimumab ou infliximab ou golimumab en première intention) chez les patients les plus réfractaires en cas d'échec des immunomodulateurs.
- Anti-intégrines : védolizumab

Forme grave et/ou étendue

- Traitement en milieu hospitalier adapté si plus de 10 selles hémorragiques par jour, tachycardie, fièvre élevée et/ou douleurs abdominales importantes.
- Corticothérapie à forte dose intraveineuse. Le 5-ASA peut être poursuivi. La corticothérapie est relayée per os et on pratique une décroissance progressive en fonction de la réponse clinique.
- Soins de support : réhydratation et électrolytes, transfusions sanguines en cas de déshydratation et d'anémie. Support nutritionnel si besoin.
- Si absence de réponse en 72h, on doit envisager l'immunosuppression par cyclosporine intraveineuse ou anti-TNF IV (l'infliximab) ou une intervention chirurgicale en dernier recours.

Les patients répondeurs à la cyclosporine IV sont relayés par cyclosporine PO, azathioprine ou 6-mercaptopurine.

Colite aigue grave.

En cas de suspicion de colite fulminante ou de mégacôlon toxique, le patient doit

- Arrêter tous les médicaments anti-diarrhéiques.
- Repos digestif, sonde nasogastrique en aspiration
- Recevoir une réanimation agressive par liquides et électrolytes IV avec du NaCl à 0,9%, et du chlorure de potassium et du sang au besoin
- Recevoir de fortes doses de corticostéroïdes ou de cyclosporine IV
- Recevoir des antibiotiques (p. ex., 500 mg de métronidazole IV q 8 h et de la ciprofloxacine 500 mg IV q 12 h)
- En cas d'absence de réponse dans les 24 à 48 heures, le recours immédiat à la chirurgie s'impose.

Traitement d'entretien :

Après traitement efficace d'une poussée, les corticostéroïdes sont réduits en fonction de la réponse clinique et doivent être arrêtés car ils sont inefficaces en traitement d'entretien. Suivant la localisation de la maladie, le patient doit rester sous 5-ASA par voie orale ou rectale de façon définitive car l'arrêt du traitement d'entretien entraîne souvent une rechute. Les intervalles de mise en place des préparations rectales peuvent être progressivement allongés à 1 j/2 ou 1 j/3.

Il est amplement démontré que l'association de la thérapie orale et rectale est significativement plus efficace que chacune des thérapies prise isolément.

L'administration d'azathioprine ou de 6-mercaptopurine est nécessaire chez le patient chez qui on ne peut supprimer les corticostéroïdes. Enfin, l'infliximab ou l'adalimumab ou encore le golimumab sont de plus en plus largement utilisés comme traitement d'entretien de la RCH.

Les anti-intégrines, le védolizumab, sont également utilisés comme traitement d'entretien.

Chirurgie :

La colectomie d'urgence est indiquée en cas d'hémorragie massive, de colite toxique fulminante ou de perforation. La colectomie subtotale avec iléostomie et stomie rectosigmoïdienne ou fistule muqueuse est habituellement la méthode de choix en phase critique. Le moignon rectosigmoïdien peut être enlevé ultérieurement ou être utilisé pour une anastomose iléo-anale avec poche iléale.

La procédure de choix en dehors du contexte de l'urgence si la fonction sphinctérienne est normale est la proctocolectomie avec anastomose iléo-anale avec réservoir iléal.

Dans tous les cas, les problèmes physiques et affectifs résultant de toute forme d'exérèse colique doivent être identifiés et il faut s'assurer que le patient reçoit tous les conseils pratiques et le soutien médical et psychologique dont il a besoin avant et après l'intervention.

La coloproctectomie totale assure la guérison : le risque de cancer colorectal est supprimé, et la maladie ne récidive théoriquement pas (« pochite » dans de rares cas.)

3.6 Suivi

Le score clinique de TRUELOVE et WITTS [38] doit être connu ; Il est la référence et sert à définir les poussées sévères de RCH et déterminer ainsi l'attitude thérapeutique en permettant de sélectionner les patients pour lesquels un traitement lourd est nécessaire (ciclosporine ou biothérapie) en alternative à une chirurgie précoce.

Les critères endoscopiques de sévérité établis à l'hôpital Saint-Lazare tendent à servir d'alternative actuellement pour certaines équipes.

La surveillance endoscopique régulière est préconisée après 8 ans d'évolution en cas de forme étendue et dès le diagnostic de cholangite sclérosante. Toute dysplasie quel qu'en soit le grade survenant dans une région atteinte par une colite est susceptible d'évoluer vers une

néoplasie et constitue une indication de colectomie. Tout polype doit bénéficier d'une biopsie-excision.

La fréquence optimale des coloscopies de surveillance n'est pas consensuelle. Certains experts préconisent une coloscopie tous les 2 ans au cours de la deuxième décennie d'évolution puis tous les ans.

Tout comme dans la maladie de Crohn, la cicatrisation muqueuse objectivée à l'endoscopie est un objectif.

4. Les manifestations extra-digestives associées aux MICI [39]

4.1 Les manifestations hépatobiliaires et pancréatiques

- **La cholangite sclérosante primitive [40] :**

Il s'agit d'une atteinte inflammatoire évoluant vers la fibrose des voies biliaires intra- et extra-hépatiques. Elle est plus souvent associée à la RCH et touche l'homme jeune (avant 40 ans). Elle peut évoluer vers une cirrhose biliaire secondaire. Le diagnostic doit être évoqué devant une cholestase. Elle est confirmée par une cholangio-IRM une alternance de sténoses et dilatation des voies biliaires et l'analyse histologique qui retrouve un aspect de cholangite fibreuse et oblitérante. L'acide ursodésoxycholique est le traitement principal.

- La pancréatite aiguë : le risque est multiplié par 4 en cas de maladie de Crohn et par 2 en cas de RCH. Les causes biliaires (cf. supra.), la toxicité pancréatique médicamenteuse (5-ASA et des thiopurines), ainsi que les localisations inflammatoires duodénales dans la maladie de Crohn sont les principales causes. Les pancréatites aiguës idiopathiques et chroniques sont également plus fréquentes [41].

4.2 Les manifestations cutanées [42]

- **Les dermatoses réactionnelles :**

L'évolution est parallèle à l'activité de la maladie

- L'érythème noueux :

C'est une éruption douloureuse de nodules érythémateux violacés cutanés fermes, mobiles par rapport aux plans profonds, allant de quelques millimètres à plusieurs

centimètres de diamètre. Elle prédomine aux faces d'extension des membres et sa distribution est symétrique. C'est la manifestation cutanée la plus fréquente et sa prévalence est estimée selon les séries de 3 à 15%, de façon égale dans la RCH et la maladie de Crohn.

- Le pyoderma gangrenosum : il s'observe dans 2 à 20% des MICI, avec une prévalence plus importante dans la RCH. Les papules, pustules érythémateuses évoluent vers des ulcérations violacées aux limites floues.
- L'aphtose buccale : fréquente, prévalence de l'ordre de 20%.
- Le syndrome de Sweet : il est rare et caractérisé par des papules ou nodules érythémateux inflammatoires intéressant le visage le tronc et les extrémités.

- **Les dermatoses granulomateuses :**

L'évolution est indépendante des poussées intestinales.

- Les lésions anopérinéales : il s'agit d'ulcérations, fistules, fissures, abcès. Elles sont spécifiques de la maladie de Crohn et touchent la région périnéale de 25 à 80% des malades selon les séries.

- **Le psoriasis :** il s'agit de papules érythémato-squameuses à la face d'extension des membres. Peu fréquente, sa prévalence est estimée à 7 à 11% selon les séries.

- **Les dermatoses carencielles par malabsorption :** carence en vitamine B1, PP, en folates et zinc.

4.3 Les manifestations ophtalmologiques

- L'uvéite : exceptionnelle, prévalence estimée de 0.5 à 3%.
Dans la maladie de Crohn, elle est volontiers bilatérale et de début insidieux dans le cadre d'une forme pauci-symptomatique et se manifeste par une simple gêne oculaire.
- L'épisclérite et sclérite : exceptionnelle

Il s'agit d'une irritation de la sclérotique se traduisant par un œil rouge, douloureux avec sensations d'irritation et de brûlure.

4.4 Les manifestations vasculaires

- Le risque de pathologie thromboembolique veineux est considéré 2 fois supérieur à la population générale [43].

B. MANIFESTATIONS OSTÉO-ARTICULAIRES ET MICI

1. Introduction

Les MICI, Maladie de Crohn [MC] et RCH [RCH] sont des maladies inflammatoires d'étiologie inconnue affectant le tractus gastro-intestinal. Elles concernent 1 adulte sur 250, et le diagnostic est porté durant l'enfance ou l'adolescence dans 25% des cas.

L'atteinte dans la RCH est limitée au rectum et au colon par extension proximale, et se traduit par une inflammation diffuse, continue et homogène de la muqueuse intestinale, tandis que dans la MC les lésions peuvent toucher le tube digestif de « la bouche à l'anus » avec une atteinte transmurale, et sont discontinues et hétérogènes. Des prédispositions génétiques ont été notées ; mutation nod 2 dans la MC. Ces 2 pathologies seraient associées dans 40% des cas à des manifestations extra-digestives [44], dont les manifestations ostéo-articulaires seraient les plus fréquentes et concerneraient 6 à 46% des patients atteints de MICI [45].

L'avènement des biothérapies, tout comme dans les rhumatismes inflammatoires a transformé la prise en charge thérapeutique et le pronostic des MICI.

Nous verrons que l'on distingue essentiellement deux types de manifestations articulaires associées aux MICI :

- les arthropathies périphériques
- le rhumatisme axial.

Ces deux types entrent dans le cadre des spondyloarthrites "séronégatives" (SpA). Cette

entité est définie par l'European Spondylarthropathy Study Group ESSG [46] (cf. Tableau).

Aucun facteur ne permet d'isoler une sous-population de MICI à risque de développer ce type de manifestations articulaires. Cependant, les atteintes articulaires concernent plus volontiers :

- les patients porteurs d'une Maladie de Crohn avec atteinte colique et périnéale
- les formes familiales de MICI
- les patients ayant eu une autre atteinte extra-digestive.

Le HLA-B27 est présent chez les trois-quarts des patients avec une forme axiale, mais sa présence est peu discriminante à titre individuel.

Nous verrons par ailleurs que d'autres pathologies articulaires survenant au cours des MICI sont à rechercher (enthésopathies, polyarthrites rhumatoïdes ou autres rhumatismes inflammatoires, ostéoarthropathie hypertrophiante, arthralgies non inflammatoires).

Les atteintes mécaniques, l'arthrose, l'ostéoporose (cortico-induite ou carencielle), les arthropathies métaboliques et les ostéonécroses aseptiques ne seront pas développés.

Enfin, les manifestations musculo-squelettiques liées à des effets secondaires de certains des traitements des MICI sont à ne pas méconnaître.

2. Les spondyloarthrites "séronégatives" associées au cours des MICI.

Elles associent à une douleur inflammatoire rachidienne ou une synovite **au moins un des éléments suivants** : un antécédent familial, un psoriasis, une maladie inflammatoire intestinale, une urétrite, une cervicite ou une diarrhée aiguë dans le mois qui a précédé l'apparition de l'arthrite, des douleurs fessières, une sacro-iliite radiologique.

Seuls les patients porteurs d'une MICI avec sacro-iliite isolée asymptomatique ne remplissent pas les critères de l'ESSG (cf. infra.)

Tableau I. Critères diagnostiques de spondyloarthrites de l'European Spondyl-artropathy Study Group (ESSG) (Se 87 % et Sp 96 %)

Critères majeurs	Critères mineurs
-------------------------	-------------------------

Synovites (passées ou présentes) asymétriques ou prédominant aux membres inférieurs.	Antécédents familiaux de spondylarthrite, psoriasis, uvéite, arthrite réactionnelle, entérocolopathie
Douleurs du rachis lombaire, dorsal ou cervical (passé ou présent) avec présence de 3 à 5 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • début avant 45 ans • début progressif • améliorées par l'exercice • raideur matinale • depuis plus de 3 mois 	Psoriasis objectivé Infection génitale ou digestive MC ou RCH Enthésopathies achilléenne ou plantaire Douleur des fesses à bascule Sacro-iliite radiologique

Un critère majeur et un critère mineur sont nécessaires pour faire le diagnostic.

2.1 Les arthropathies périphériques

Il s'agit des manifestations ostéo-articulaires les plus fréquentes ; elles concernent environ 20% des patients souffrant de MICI [47].

Leur prévalence est plus importante chez les femmes et survient davantage dans les formes de MICI avec atteinte colique [47] (RCH ou MC avec lésions du colon).

Toutes les articulations peuvent être touchées, mais le plus souvent on retrouve un tableau d'oligo-arthrite asymétrique touchant les genoux, les chevilles, les poignets, les coudes ou les articulations métacarpo-phalangiennes.

Les symptômes articulaires peuvent précéder les manifestations digestives (1/3 des patients), être concomitants (20% des cas) ou apparaître après les signes digestifs.

Après un premier épisode articulaire, la récurrence survient dans 54 % des cas.

On distingue deux formes d'arthrites périphériques au cours des MICI dont l'évolution, l'atteinte articulaire et le fond génétique (HLA) sont différents [48] :

L'arthrite de Type 1 (pauci-articulaire)

- Touche moins de 5 articulations (dont une articulation importante) ;
- Accompagne une poussée de MICI et se manifeste par un gonflement articulaire,

spontanément résolutif qui peut durer jusqu'à 10 semaines, mais peut devenir chronique dans 10 à 20 % des cas ;

L'activité des manifestations articulaires est corrélée à celle de la MICI, et ce type d'arthropathie est clairement associé à d'autres manifestations extra-digestives en particulier l'érythème noueux et l'uvéite (Tableau 2) ;

Elle serait associée au groupe HLA-B27, B35 et DR103.

L'arthrite de Type 2 (polyarticulaire)

- Touche au moins 5 articulations, en particulier les articulations métacarpo-phalangiennes ;
- Souvent chronique, pouvant évoluer pendant 3 ans ;
- N'évolue pas parallèlement aux manifestations digestives et n'est associée qu'à une uvéite ;
- Elle serait associée au groupe HLA-B44.

Tableau II. Caractéristiques des atteintes articulaires périphériques de type I et II (Orchard et al.)

Caractéristiques	Type 1 pauci articulaire	Type 2 polyarticulaire
Nombres articulations	<5	>5
Type	Grosses	Petites
Durée de l'atteinte	Semaine	Mois voire années
Activité de la MICI	Association	Indépendante
HLA	HLA B27	HLA B44
Association	Erythème noueux/uvéite	Uvéite

2.2 Le rhumatisme axial

Il s'intègre dans le groupe des Spondyloarthrites axiales avec une évolution ankylosante identique, mais présente quelques caractéristiques singulières lorsqu'il est associé aux MICI.

La SpA axiale se traduit par des *rachialgies inflammatoires*, symptôme présent chez 5 à 30% des patients ayant une MICI (18% pour Palm o et al. [49]), avec une raideur lombaire responsable d'une réduction de la mobilité, un dérouillage matinal, avec plus ou moins une atteinte de la paroi thoracique pouvant évoluer vers un syndrome restrictif.

Il peut se limiter à une sacro-iliite isolée (SI, cf. infra) ou le tableau de SA typique.

2.2.1 La SpA axiale

Sa prévalence dans les MICI varie de 1 à 10% selon les études [50]

Dans toutes les études, il n'y a pas de parallélisme retrouvé entre la sévérité de la MICI et celle de la SpA : l'évolution est indépendante de la MICI. La SpA peut précéder la MICI dans un cas sur 2 avec un délai pouvant atteindre 20 ans. Le sexe ratio de la SpA au cours des MICI est équivalent et toutes les classes d'âge sont concernées ; La SpA peut être pauci ou symptomatique chez moins de la moitié des malades.

Le diagnostic de SpA répond aux critères de l'ESSG (Tableau 1) ; À ce stade, l'IRM *avant* les radiographies standard permet de retrouver des lésions précoces inflammatoires rachidiennes ou enthésopathies ;

Si l'haplotype HLA-B27 est observé chez près de 90 % des patients porteurs de SA idiopathique, la prévalence n'est que de 25 à 75 % chez les SpA associés au MICI [51].

2.2.2 La sacroiliite isolée

La sacro-iliite isolée est caractérisée par une inflammation préférentiellement unilatérale, parfois bilatérale des articulations sacro-iliaques. Elle peut être asymptomatique [52] ou se traduire par des symptômes à type de lombo-fessalgies ou de douleurs pelviennes d'horaire inflammatoire dans la majeure partie des cas [53]. Cependant les formes pauci ou asymptomatiques restent fréquentes et leur découverte souvent fortuite [54].

La prévalence de la sacroiliite dans les MICI varient selon les études de 2 à 32 % [50, 55, 56] , et serait d'autant plus grande que la durée d'évolution serait élevée [50, 55, 56].

Le HLA B 27 ne serait présent que chez 14 % [49] des patients mais il existerait un lien possible avec les génotypes NOD 2/CARD 15. L'association HLAB27-sacroiliite isolée serait un facteur prédictif d'évolution vers une spondylarthrite ankylosante répondant aux critères ESSG.

2.3 Le syndrome SAPHO (*Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite*) peut parfois s'associer à une MICI pour certains auteurs (cf. infra)

2.4 Le traitement des arthropathies périphériques et du rhumatisme axial [57]

Il nécessite une prise en charge à la fois par le rhumatologue et le gastro-entérologue.

Mesures physiques :

- Repos lors des périodes de poussées ;
- Lors des périodes d'indolence : l'essentiel du traitement est physique avec une kinésithérapie régulière, des séances intermittentes de physiothérapie, d'hydrothérapie et d'exercice régulier afin de lutter contre l'enraidissement rachidien, risque évolutif commun des SpA.

Médicaments antalgiques et co-antalgiques :

- Les antalgiques de niveau I, II et III sont parfois nécessaires lors des poussées inflammatoires ;
- Les AINS doivent être classiquement évités au cours des MICI ; néanmoins, ils peuvent parfois constituer une alternative thérapeutique possible. L'utilisation de coxib semble être à privilégier ;
- La corticothérapie peut être utile dans les arthrites périphériques mais est peu sensible dans les symptômes axiaux.

Médicaments spécifiques :

- Dans les formes périphériques et corticodépendantes, la sulfasalazine et le méthotrexate sont deux solutions possibles. En cas de rhumatisme axial, il est classique de remplacer le 5-ASA par de la sulfasalazine, mais son efficacité est moindre par rapport aux formes périphériques. Les données sur le méthotrexate sont discordantes sur son efficacité dans la forme axiale et il n'est donc pas utilisé en l'absence d'efficacité établie dans cette forme.
- Dans les formes invalidantes, les anti-TNF doivent se discuter, en association avec les *Dmards* ou seuls. En monothérapie, seuls l'infliximab et l'adalimumab ont fait la preuve de leur efficacité dans les formes sévères de Spa et d'arthrites périphériques.

Lors d'une colectomie pour RCH, les symptômes périphériques disparaissent généralement mais la chirurgie d'exérèse n'a pas d'influence sur l'atteinte axiale.

3. Les enthésopathies

L'enthèse constitue le "point d'attache" des fascias et tendons. L'inflammation des enthèses

ou enthésite est la lésion clé dans les spondyloarthrites, et provoque des érosions et proliférations osseuses typiques. Elles sont responsables de douleurs parfois sévères, et peuvent être sensibles ou gonflées à l'examen clinique, et peuvent être retrouvées en radiographie, échographie ou IRM.

Des douleurs isolées au niveau des insertions des tendons, essentiellement du tendon d'Achille et de l'insertion du tendon du fascia plantaire, responsables de talalgies ; Elles ont été moins étudiées que les arthropathies associées aux MICI mais seraient donc observées chez 7 % [50] des patients porteurs de MICI.

La Dactylite, qui correspond à l'association complexe d'enthésite, synovite, ténosynovite, ostéite et pseudoténosynovite (infiltration cellulo-graisseuse), est très spécifiques des SpA. Leur prévalence chez les patients atteints de MICI serait de 2 à 4% [45, 49].

4. Le SAPHO

L'association entre les MICI et le Syndrome Synovite, Acné, Pustulose, HyperOstose (SAPHO) a été rapportée par plusieurs auteurs. Une revue de la littérature a rapporté 39 cas de patients présentant à la fois un SAPHO et une MICI [58] ; il existait un sex-ratio féminin, et une prédominance d'association chez les patients Crohn avec une atteinte du colon. L'étude retrouvait par ailleurs dans sa cohorte de patients 3 patients présentant l'association parmi les 62 patients SAPHO (soit 4.8% de la cohorte) et parmi les 1309 patients atteints de MICI (soit 0.2% de la cohorte).

Par ailleurs, un cas rapporté de patiente de 39 ans présentant une RCH avec SAPHO a été traité par du pamidronate avec une bonne réponse [59].

5. L'ostéoarthropathie hypertrophiante (OAH)

Dans le syndrome complet, elle associe un hippocratisme digital, des polyarthralgies avec ou sans synovite et une périostose engainante responsables de douleurs articulaires et péri-articulaires ; La périostite visible à la radiographie standard est classiquement bilatérale et symétrique et intéresse la métaphyse et la diaphyse des os longs. Elle peut être primaire associant des symptômes cutanés, ou secondaire.

Sa fréquence serait loin d'être négligeable, même si en 2002, Crone et al. ne rapportaient après revue de la littérature, que 10 cas d'association entre OAH et MICI (6 patients avec MC et 4 patients avec RCH) [60]. Dans ces cas publiés, l'OAH survenait entre 4 à 32 ans après le

diagnostic et début de traitement de la MICI.

Elle serait aussi bien primaire [61] que secondaire (syndrome de Pierre-Marie Bamberger) [62] et toucherait l'adulte et plus rarement l'enfant [63].

La présence de l'hippocratisme serait corrélée au degré de fibrose intestinale, à l'activité de la maladie et sa régression pourrait être observée après résection intestinale ;

Le traitement peut nécessiter une corticothérapie à forte dose.

6. Arthralgies non inflammatoires

Des polyarthralgies sans synovites ou syndrome inflammatoire associé ont également été rapportées. La prévalence de ces arthralgies aurait été estimée à 30% par de Vlam et al. [51].

Les arthralgies constituent un problème médical majeur dans la prise en charge des MICI ; Dans une étude, il a été retrouvé que 85 parmi 521 patients présentaient des arthralgies non inflammatoires (soit 16%) avec un retentissement fonctionnel significatif, évaluée par les questionnaires de qualité de vie HRQOL, SF-36, comparativement aux patients ne présentant pas d'arthralgies [64].

Il est communément admis que les patients atteints de MICI présenteraient des altérations centrales de la perception de la douleur, cependant l'association entre MICI et syndromes douloureux complexes (comme la fibromyalgie FM) reste débattue ; Buskila et al. [65] a rapporté dans son étude une prévalence de FM de 49% parmi les patients atteints de MC et de 19% chez les patients RCH. En revanche, une autre étude [66] ne retrouve pas de différence significative de taux de prévalence de syndrome douloureux type FM comparativement à la population générale.

7. L'ostéonécrose aseptique (ON)

La prévalence des ON a été estimée par Freeman à 0,5 % parmi sa cohorte de 877 patients atteints de MC [67] ; L'atteinte dans sa série concerne préférentiellement les têtes fémorales mais peut concerner les condyles fémoraux, l'humérus et les talons ;

Les MICI prédisposent à la survenue de l'ostéonécrose induite par les corticoïdes [68] mais une ostéonécrose peut survenir en dehors de toute prise de corticoïde [67]. D'autres facteurs vasculaires, métaboliques et mécaniques entrent en compte dans son déterminisme ;

Le diagnostic est souvent difficile, pouvant simuler une arthropathie périphérique [69] ; L'IRM présente un intérêt majeur pour en faire le diagnostic (spécificité et sensibilité de plus

de 90% [69].

8. Les effets secondaires de certains traitements des MICI

La ciclosporine, l'azathioprine, le 6-mercaptopurine ou l'infliximab peuvent induire des arthralgies ; il s'agirait de réaction retardée de type maladie sérique ou de lupus induit.

Lors de la décroissance de la corticothérapie, des douleurs articulaires transitoires sont également possibles.

Lors de la prise de ciprofloxacine prophylactique ou curative en cas de surinfection, on peut également noter la survenue de tendinites ou périarthrites possibles.

Enfin , un cas de myalgies sévères survenu sous adalimumab chez un patient atteint de MC [70] doit alerter le praticien sur la possibilité de survenue sous biothérapie d'effets secondaires paradoxaux musculo-squelettiques.

9. Pathogénie : lien entre articulation et tube digestif

Les maladies chroniques inflammatoires du tube digestif sont très probablement d'origine multifactorielle, associant une susceptibilité d'origine génétique (NOD2/CARD15) à un dysfonctionnement du système immunitaire digestif en réponse à une flore intestinale déséquilibrée par des facteurs d'environnement. On retrouve dans la littérature des travaux témoignant de l'existence de gènes de susceptibilité communs entre maladie de Crohn et spondyloarthrite [71]. Par ailleurs, une atteinte inflammatoire colique microscopique est retrouvée chez 2/3 des patients ayant une spondyloarthrite témoignant du lien fort qui existe entre inflammation du tube digestif et inflammation articulaire. Or, les lésions inflammatoires chroniques du tube digestif favorisées par un dysfonctionnement des LT régulateurs constituent un facteur de risque de développement d'une maladie de Crohn [72].

Des études de suivi prospectif montrent que les patients atteints de SA et présentant des lésions endoscopiques inflammatoires digestives évoluent vers une authentique MC dans 7,7% des cas.

Une augmentation de la perméabilité intestinale secondaire à l'inflammation, associée à la persistance d'antigène bactérien ou d'autre origine pourrait modifier le système immunitaire local et entraîner une perte de tolérance orale à l'origine de réponses immunitaires systémiques dirigées contre les structures articulaires. Ce schéma physiopathologique séduisant ferait intervenir les polymorphismes du HLA- B27 de NOD(CARD15) et du récepteur d'IL-23, le

microbiote intestinal avec augmentation de la production d'IL-23 pouvant stimuler des LT résidents sensibles à l'IL-23 et situés dans les enthèses (modèles animaux). Néanmoins, malgré ces avancées scientifiques des zones d'ombre subsistent dans la compréhension de ces différents mécanismes physiopathogéniques [73].

II. Évaluation croisée d'outils de dépistage de rhumatisme inflammatoire ou de MICI chez des patients traités par biothérapie en HDJ de Gastroentérologie et de Rhumatologie.

A. Évaluation d'un outil de dépistage des spondyloarthrites chez des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Nicolas Sens^{1*}, Sofya Latrache², Pierre Michel², Olivier Vittecoq³, Guillaume Savoye², Thierry Lequerré³.

¹ Rouen University Hospital, Department of Rheumatology, F 76031 Rouen, France

² Rouen University Hospital, Department of Hepato-gastroenterology, F 76031 Rouen, France

³ Normandie Université, UNIROUEN, U Inserm 1234, Rouen University Hospital, Department of Rheumatology, F 76031 Rouen, France

***Auteur correspondant :**

Nicolas Sens – 06.07.17.29.64

14 rue de l'Avalasse, 76000 Rouen

Service de Rhumatologie, CHU Rouen Normandie, 76031 Rouen France.

Adresse e-mail : nicolas.sens52@gmail.com (N. Sens)

RÉSUMÉ

Introduction. – L'objectif de cette étude est d'élaborer et d'évaluer un outil capable de dépister les spondyloarthrites chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Méthodes. – Ont été inclus les patients d'hôpital de jour de gastro-entérologie du CHU de Rouen suivis pour une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique et traités par anti-TNF α . Les patients ont répondu à un auto-questionnaire visant à dépister d'éventuelles manifestations ostéo-articulaires axiales et périphériques. Lorsqu'il existait déjà un suivi en rhumatologie, le diagnostic de ces manifestations et leur traitement ont été collectés au travers du dossier médical. Pour les patients sans suivi rhumatologique, une consultation a été proposée dans le cadre de leurs soins courants. Le pourcentage de réponse de chaque item du questionnaire a été calculé. La sensibilité et la spécificité du questionnaire ont été évaluées.

Résultats. – Entre septembre et décembre 2016, 222 patients ont répondu au questionnaire, soit 72,5% des malades admis en hôpital de jour de gastro-entérologie. Au moins un symptôme était rapporté par 165 des 222 patients (74,3%). Seuls 62 (27,9%) avaient un suivi. En cas de 3 réponses affirmatives ou plus, la sensibilité était de 84,2% (69,1-92,8 IC95%) et la spécificité de 58,5% (49,9-66,6 IC95%).

Conclusion. – Les symptômes évocateurs de spondyloarthrite sont fréquents chez les patients ayant une maladie inflammatoire de l'intestin. Pourtant, beaucoup de patients ne sont pas évalués. Le gastro-entérologue joue un rôle clé dans le dépistage précoce de cette maladie handicapante fréquente et l'application d'un questionnaire simple peut favoriser l'orientation vers le rhumatologue.

Mots clés :

SpA

Entérocolopathies inflammatoires

Dépistage

Validation

1. Introduction

Les symptômes articulaires constituent la manifestation extra-digestive la plus fréquente liée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [MICI] [45]. Les arthrites périphériques et le rhumatisme axial associés aux entérocolopathies inflammatoires entrent dans le cadre nosologique des spondyloarthrites (SpA) [55]. Les SpA sont une entité diagnostique regroupant plusieurs affections hétérogènes, partageant des caractéristiques cliniques et un terrain génétique communs, attesté par l'association avec l'haplotype HLA B27 et une agrégation familiale. Les principaux sous-types sont la spondylarthrite ankylosante (SA), le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, un sous-groupe d'arthrite juvénile idiopathique, les SpA indifférenciées et les SpA associées aux MICI. Les patients sont divisés en 2 grands groupes selon la symptomatologie prédominante : axiale (rachialgies inflammatoires et sacro-iliite) ou périphérique (arthrites, enthésites) [74].

Dans la pratique quotidienne, les symptômes ostéo-articulaires de SpA ne sont pas forcément reconnus par les malades car la relation entre l'intestin et l'appareil locomoteur n'est souvent pas connue. Par ailleurs il est difficile pour le gastro-entérologue de faire la distinction entre manifestations articulaires inflammatoires et mécaniques. Celles-ci peuvent être sous-diagnostiquées et cela peut conduire à une baisse de la qualité de vie du malade, voire à un handicap [75]. Enfin, le diagnostic de SpA doit être fait le plus précocement possible car il est clairement établi que les pourcentages de rémission sont plus élevés quand les patients sont traités à un stade précoce de la maladie [76].

Le diagnostic de SpA n'est pas facile. Plusieurs critères de classifications ont été établis, mais ont été développés pour les études. Ainsi, les critères de New York modifiés sont utilisés pour la classification de la SA [77]. La sacro-iliite en radiographie en est la clé de voûte, mais apparaît tardivement dans l'évolution et entraîne un retard diagnostique [78]. Dans les années 90 ont été développées deux nouvelles classifications de SpA : les critères ESSG et ceux d'Amor [46, 79]. Ils ont de bonnes performances lorsque la SpA est connue, mais manquent de valeur diagnostique en cas d'atteinte précoce. L'Assessment of SpondyloArthritis international Study (ASAS) a édité deux critères de classification pour les SpA (axiale et périphérique) avec de bonnes valeurs diagnostiques dans le cas de stades précoces [80–82]. Les items développés sont simples en routine et pratiques pour le dépistage de patients pouvant souffrir de SpA. Cependant, ils sont très spécifiques et peu utilisables par nos collègues gastro-entérologues (interprétations de radiographies, d'IRM...). C'est pourquoi des outils de

dépistage simples sont nécessaires pour attirer l'attention du gastro-entérologue afin d'orienter au mieux les patients.

L'objectif principal de cette étude est l'élaboration et l'évaluation d'un outil capable de dépister les SpA chez les patients atteints de MICI suivis dans le service de Gastro-entérologie du CHU de Rouen.

2. Méthodes

2.1 Sélection des patients

Cette étude monocentrique, prospective et longitudinale s'est déroulée sur la période du 01/09/2016 au 15/07/2017. Elle a eu lieu au sein de l'hôpital de jour d'Hépatogastro-entérologie (HDJ) du CHU de ROUEN où les patients atteints de MICI reçoivent leur biomédicament.

Un auto-questionnaire a été élaboré en reprenant les principaux symptômes de SpA et de rhumatismes inflammatoires amenant les patients à consulter en Rhumatologie de manière générale.

Les patients étaient éligibles s'ils étaient atteints de recto-colite hémorragique (RCH), de maladie de Crohn ou de forme indéterminée de colite inflammatoire, diagnostiquée par un Gastro-entérologue. Ils recevaient un traitement par anti-TNF α (infliximab®) ou (adalimumab®), ou un anti-intégrine (védolizumab®). Le(a) patient(e) devait être majeur(e) ou avoir l'accord de l'autorité légale si mineur(e). Les critères d'exclusion étaient un refus de participation par le patient ou par l'autorité légale si mineur (refus de questionnaire ou de la consultation de rhumatologie), un âge de début des symptômes supérieur à 50 ans, une mauvaise compréhension du français. Les patients de consultation ou présents plus de 24 heures n'étaient pas inclus.

Les patients ont une information éclairée sous forme d'une note explicative et leur consentement est recueilli sous forme écrite. Ils pouvaient quitter l'étude à tout moment sans restriction.

2.2 Recueil des données

2.2.1 Questionnaire

Un auto-questionnaire a été élaboré en reprenant les principaux symptômes de SpA et des rhumatismes inflammatoires amenant les patients à consulter en Rhumatologie de manière générale. L'enquête a été réalisée auprès de chaque patient par Sofya Latrache, interne D.E.S de Gastro-entérologie lors du passage en HDJ. Elle effectuait la distribution des documents comprenant : une note explicative écrite complétant les informations orales données par l'interne sur laquelle le patient donnait son consentement écrit, et un auto-questionnaire rempli par le patient lors de ses soins sur lequel il renseignait ses coordonnées téléphoniques.

Les questions fermées appelant à une réponse par oui ou non portaient sur :

- Les douleurs (actuelles ou passées) du thorax, du cou, du dos, de la région lombaire ou des fesses, avec si réponse positive un développement sémiologique de ces douleurs (durée de plus de 3mois, réveils nocturnes, raideur matinale, aggravation au repos ou amélioration à l'exercice)
- Les douleurs articulaires (actuelles ou passées) avec si réponse positive, la recherche de 3 caractères (gonflement articulaire associé, intensité maximale le matin, raideur associée)
- Les douleurs des talons (actuelles ou passées) d'un ou des talon(s) le matin au réveil.
- Le suivi par un rhumatologue et son identité le cas échéant.

2.2.2 Patients suivis en rhumatologie

Le recueil des données des patients ayant un suivi en rhumatologie antérieur à l'étude a été réalisé par la consultation des dossiers informatiques (observations médicales, analyses biologiques et imagerie), entretien téléphonique avec le rhumatologue traitant si suivi en libéral.

2.2.3 Patients sans suivi rhumatologique

Une consultation a été proposée à chaque patient non suivi. Elle était réalisée par un observateur, l'auteur principal, aidé des PU-PH et PH de Rhumatologie le cas échéant. Nous avons eu recours à plusieurs méthodes de recueil des données cliniques ; consultation dans le service de Rhumatologie, entretien au sein de l'HDJ d'Hépatogastro-entérologie lors de l'administration du traitement habituel, et parfois un entretien téléphonique avec le patient s'il était totalement asymptomatique.

2.2.4 Variables

Pour tout patient inclus, les variables recueillies comprenaient : anamnèse de la plainte douloureuse, antécédent familial de rhumatisme inflammatoire chronique, manifestations extra-articulaires évocatrices (uvéïte, psoriasis), douleurs d'enthèses (talalgies), recherche de Dactylite, réponse des douleurs aux anti-inflammatoires non stéroïdiens si ceux-ci n'étaient pas contre-indiqués, gonflements articulaires (arthrites objectives ou non), rachialgies inflammatoires (retenues comme telles si elles remplissaient les critères de Calin [83]) et lombo-fessalgies à bascule, tabagisme (y compris sevré), diagnostic (RCH ou maladie de Crohn) et leur ancienneté, traitements actuel et précédents.

Pour les patients symptomatiques (ou l'ayant été), l'anamnèse a été complétée par l'horaire des douleurs (réveils nocturnes, dérouillage matinal) et l'EVA globale du patient. L'examen physique comprenait le dénombrement des articulations gonflées et douloureuses et celui des enthèses douloureuses avec le score MASES [84], le recueil des indices métrologiques du rachis (indice de Schöber, inflexions latérales droite et gauche), l'examen des sacro-iliaques (manœuvres de pression et de cisaillement), la recherche d'un syndrome thoracique antérieur (palpation, ampliation thoracique) et des manifestations extra-articulaires.

Si à l'issue de l'examen clinique, il existait une suspicion de rhumatisme inflammatoire, des examens complémentaires ont été prescrits comprenant : radiographies de bassin et rachis de face, rachis de profil, IRM des sacro-iliaques (séquences T1, T2, STIR), bilan biologique prélevé lors de la consultation dans le service de rhumatologie ou lors de l'HDJ avec notamment une CRP, un typage HLAB27, la recherche d'anticorps anti-nucléaires et d'anticorps anti-DNA natifs si positive, et de facteur rhumatoïde.

L'étude du dossier informatique permettait de préciser l'ancienneté de la maladie, les traitements entrepris, les antécédents chirurgicaux, les modalités de traitement actuel.

2.2.5 Le critère de jugement principal

Le diagnostic de SpA a été posé si le patient avait les critères ASAS et/ou selon la conviction du médecin (personnelle ou décision collégiale) si ceux-ci n'étaient pas remplis. L'avis du rhumatologue du patient a été demandé s'il existait déjà un suivi.

2.3 Analyse des données

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour calculer la moyenne et les écarts-types des données quantitatives continues. Le test de Student pour les données quantitatives paramétriques, le test du χ^2 pour les données qualitatives appariées et le test de Fisher pour les

données non appariées avec un effectif inférieur à 5 ont été utilisés pour comparer les différences entre les groupes. Une analyse de régression logistique univariée puis multivariée a été réalisée pour déterminer les associations entre la présence d'item de la classification ASAS et des variables cliniques et démographiques. Il a été réalisé une stratification des patients selon leur pathologie (Crohn ou RCH).

Une analyse ROC a été réalisée pour étudier la sensibilité et la spécificité de l'auto-questionnaire. Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel EXCEL et de son extension XLSTAT. Le seuil de significativité statistique était de 0.05.

Fig. 1. Diagramme des flux de patients ayant répondu au questionnaire

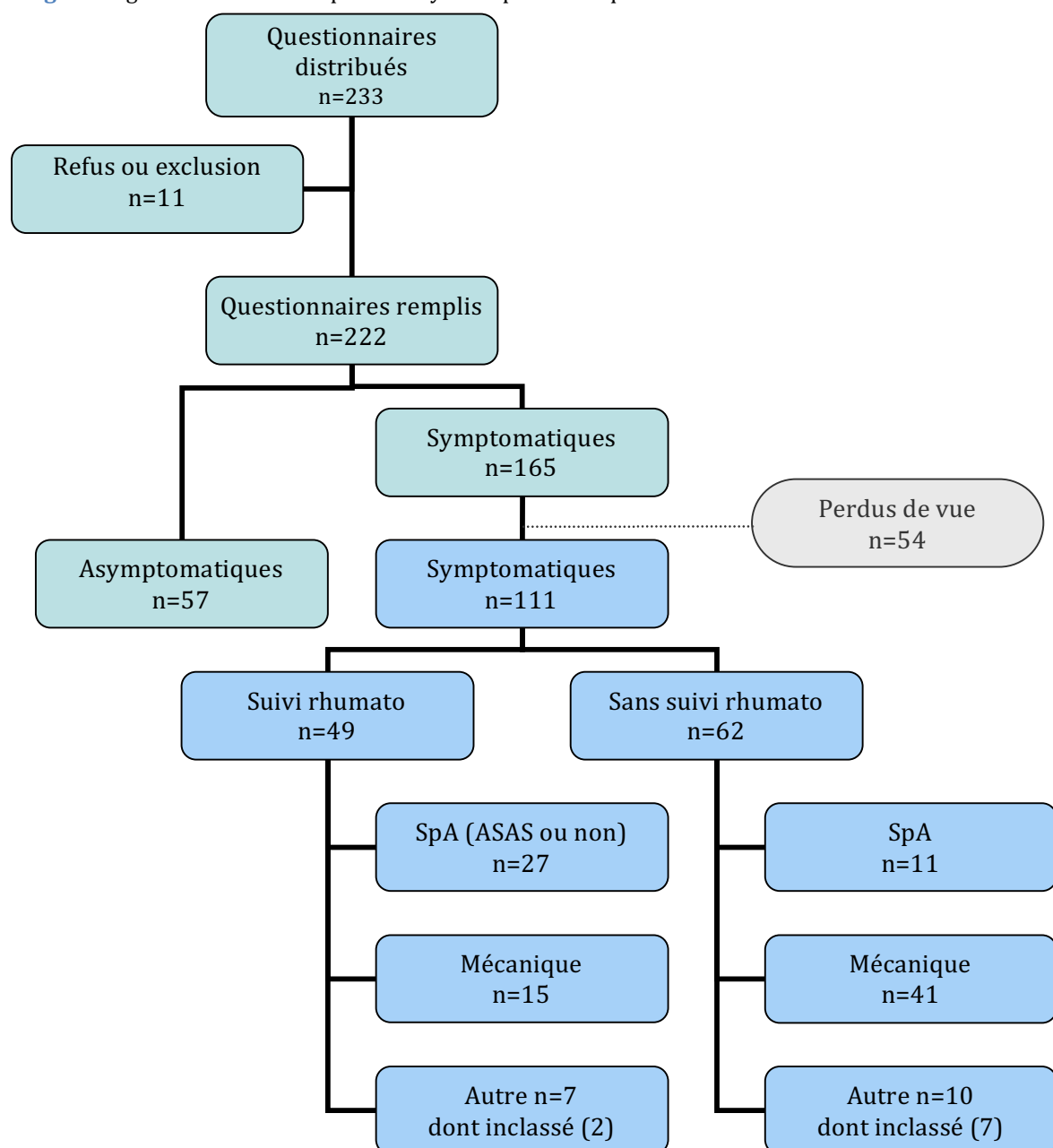


Tableau 1
Caractéristiques des patients souffrant de MICI

Items	Total MICI (n=222)	Crohn (n=144)	RCH (n=78)	p (Cr vs RCH)
Age moyen	40,4 ±14,1	38,3 ±13,6	44,3 ±14,2	<0,01
Sexe (F)	127 (57,2)	85 (59,0)	42 (53,8)	0,46
Durée de la maladie	11,1 ±8,0	11,7 ±8,3	10,0 ±7,2	0,13
Age au diagnostic	29,3 ±13,1	26,6 ±11,7	34,3 ±14,2	<0,01
Chirurgie	89 (40,1)	84 (58,3)	5 (6,4)	<0,01
<u>Biomédicaments</u> :				
Védolizumab	53 (23,9)	32 (22,2)	21 (26,9)	0,43
Infliximab	152 (68,5)	99 (68,8)	53 (67,9)	0,9
Adalimumab	10 (4,5)	6 (4,2)	4 (5,1)	0,74
Certolizumab	4 (1,8)	4 (2,8)	0 (0,0)	0,14
Ustekinumab	3 (1,4)	3 (2,1)	0 (0,0)	0,55
Durée du traitement	4,2 ±3,8	5,1 ±9,8	4,0 ±3,2	0,29
<u>Statut tabagique</u> :				
Actif	45 (20,3)	37 (25,7)	8 (10,3)	<0,01
Sevré	21 (9,5)	9 (6,3)	12 (15,4)	0,03
Non-fumeur	61 (27,5)	39 (27,1)	22 (28,2)	0,86
Localisation		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)	Inconnu 11 (14,0)	
Phénotype (B et p)		B1 66 (45,8)		
		B2 29 (20,1)		
		B3 26 (18,1)		
		LAP 47 (32,6)		
		Inconnu 23 (16,0)		

3. Résultats

3.1 Description de la population

Au total, 309 patients souffrant de MICI ont été admis en HDJ de Gastro-entérologie entre le 1^{er} septembre et le 1^{er} décembre 2016 pour l'administration de leur traitement. Parmi eux, 233 (75,4%) patients ont reçu le questionnaire, dont 8 patients ont refusé de répondre et 3 patients ont été exclus à cause de données manquantes, ou de mauvaise compréhension du français. Au total, 222 (72,5%) patients ont été inclus parmi les malades (figure 1).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont présentées dans le tableau 1. Parmi les 222 patients, 144 patients avaient une maladie de Crohn, et 78 avaient une RCH. Comparativement au groupe RCH, les patients atteints de Crohn étaient plus jeunes, avaient un âge de diagnostic inférieur, et étaient plus fréquemment fumeurs. Concernant les traitements antérieurs, ils ont été mis plus fréquemment sous azathioprine [113 (81,9%) vs 53 (73,6%), p<0,01] et adalimumab [48 (33,3%) vs 16 (21,5%), p=0,04].

Tableau 2

Prévalence des items rapportés par auto-questionnaire

Items	Total MICI (n=222)	Crohn (n=144)	RCH (n=78)	p (Cr vs RCH)
Rachialgies+/-fessalgies	125 (56,3)	82 (56,9)	43 (55,1)	0,79
Durée > 3 mois	67 (30,2)	41 (28,5)	26 (33,3)	0,45
Réveil nocturne	55 (24,8)	35 (24,3)	20 (25,6)	0,83
Déroutillage matinal	64 (28,8)	45 (31,3)	19 (24,4)	0,28
Aggravation repos	40 (18,0)	27 (18,8)	13 (16,7)	0,70
Amélioration exercice	57 (25,7)	31 (21,5)	26 (33,3)	0,05
Arthralgies	135 (60,8)	90 (62,5)	45 (57,7)	0,48
Gonflement articulaire	43 (19,4)	29 (20,1)	14 (17,9)	0,69
Maximum le matin	51 (23,0)	31 (21,5)	20 (25,6)	0,49
Raideur matinale	73 (32,9)	47 (32,6)	26 (33,3)	0,92
Talalgies	28 (12,6)	19 (13,2)	9 (11,5)	0,72
Symptomatiques	165 (74,3)	111 (77,1)	54 (69,2)	0,20
Sans suivi	160 (72,1)	106 (73,6)	54 (69,2)	0,49

Tableau 2bis

Prévalence des items de SpA selon ASAS retrouvés lors de la consultation (n=153)

Items ASAS	MICI (n=153)	Crohn (n=100)	RCH (n=53)	p (Cr vs RCH)
Antécédent familial	4 (2,6)	2 (2,0)	2 (3,8)	0,61
Uvéite	4 (2,6)	3 (3,0)	1 (1,9)	0,68
Psoriasis	32 (20,9)	19 (19,0)	13 (24,5)	0,42
Dactylite	3 (2,0)	2 (2,0)	1 (1,9)	0,99
Talalgies	13 (8,5)	7 (7,0)	6 (11,3)	0,37
Réponse AINS	5 (3,3)	1 (1,0)	4 (7,5)	<0,05
Arthrite(s)	20 (13,1)	16 (16,0)	4 (7,5)	0,14
Rachialgies Calin+	14 (9,2)	7 (7,0)	7 (13,2)	0,24
Fessalgies à bascule	14 (9,2)	5 (5,0)	9 (17,0)	0,02
HLAB27+	5 (10,6)	3 (9,4)	2 (13,3)	0,65
	n=47	n=32	n=15	
Sacro-iliite rx/IRM	10 (12,2)	6 (12,8)	4 (11,4)	0,85
	n=82	n=47	n=35	
CRP	27(40,3)	19 (40,4)	8 (40,0)	0,97
	n=67	n=47	n=20	

3.2 Analyse des symptômes rapportés

Les patients ont rempli un auto-questionnaire recherchant la présence de symptômes musculo-squelettiques. Au moins un symptôme était rapporté par 165 sur 222 patients (74,3%). 125 (56,3%) patients rapportaient des rachialgies, dont 67 (30,2%) de façon chronique. 135 sur 222 (60,8%) avaient des arthralgies périphériques. Le tableau 2 rapporte les réponses affirmatives pour chaque item du questionnaire. Les patients ayant une RCH décrivaient plus d'amélioration à l'exercice comparativement aux patients avec une maladie de Crohn. Parmi les 165 patients symptomatiques, 54 ont été perdus de vue en raison de refus secondaire de la consultation, données manquantes, sortie d'étude du fait de changement de traitement.

Tableau 3

Régression logistique univariée et multivariée de la présence d'items ASAS de SpA à partir des variables cliniques et démographiques gastroentérologiques.

Variables	Présence d'items ASAS de SpA					
	Analyse univariée		Analyse multivariée			
	OR (95% IC)	p	Crohn		RCH	
		OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p	
Sexe masculin	0,34 (0,17-0,68)	<0,01	0,28 (0,12-0,65)	<0,01	-	-
Age	0,99 (0,96-1,01)	0,26	-	-	-	-
Ancienneté de la MICI	0,96 (0,92-1,01)	0,09	0,96 (0,92-1,00)	0,08	-	-
Védolizumab	1,06 (0,52-2,16)	0,87	-	-	-	-
Infliximab	0,78 (0,40-1,52)	0,46	-	-	-	-
Durée de traitement	0,93 (0,85-1,02)	0,13	-	-	-	-
Chirurgie	0,88 (0,46-1,68)	0,70	-	-	-	-

Parmi les 111 patients symptomatiques restants (fig.1), 49 avaient déjà un suivi rhumatologique (27 SpA, 15 atteintes mécaniques et 7 autres rhumatismes) et 62 patients étaient sans suivi antérieur (11 patients avaient une SpA, 41 un rhumatisme dégénératif, et 10 un rhumatisme autre ou inclassé).

Parmi les patients analysés, 66 (43,1%) présentaient au moins un item ASAS clinique de SpA. Les malades avec une RCH décrivaient plus de fessalgies à bascule et de réponse aux AINS que ceux avec une maladie dans Crohn.

Le tableau 3 présente les résultats d'une régression logistique analysant l'association entre la présence d'items ASAS cliniques de SpA et les variables démographiques cliniques et thérapeutiques gastroentérologiques. Dans l'analyse univariée comme multivariée, le sexe masculin était associé à une moindre fréquence d'items ASAS retrouvés (OR 0.344 [0.174-0.679] $p < 0.01$).

En revanche, l'ancienneté ou durée d'évolution de la maladie semble corrélée à une plus grande fréquence d'items rapportés avec des résultats tendant vers la significativité.

La présence du phénotype HLAB27 était retrouvée parmi 10,6% des patients et 12,2% avaient une sacro-iliite à l'imagerie.

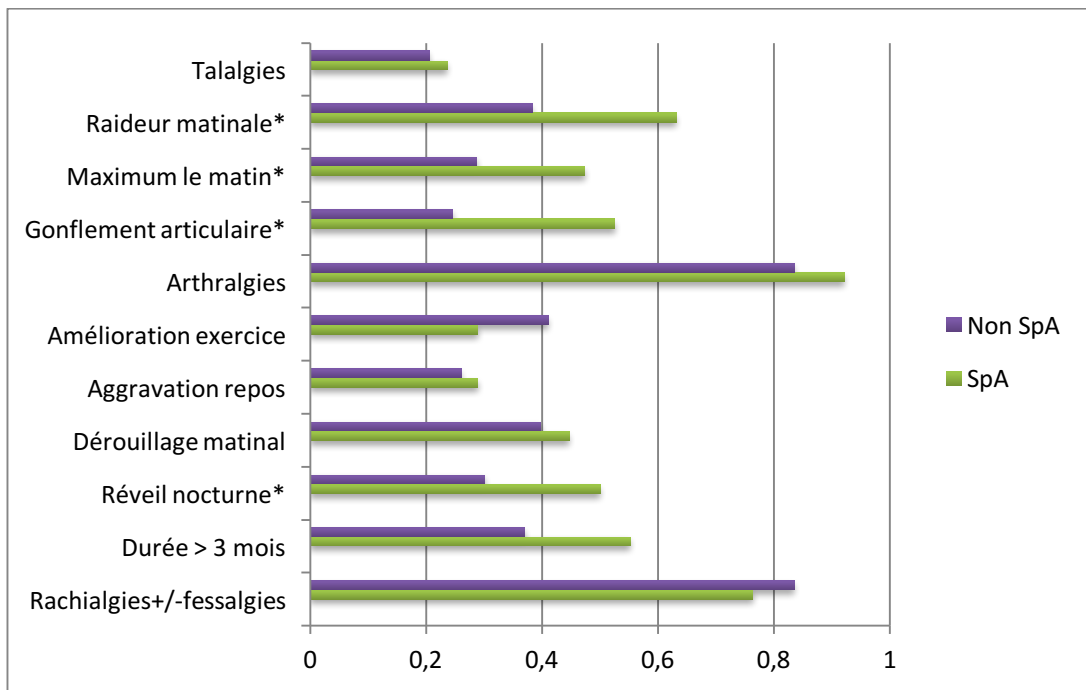


Fig. 2. Comparaison des réponses au questionnaire entre les patients SpA vs non SpA. * $p < 0,05$

3.3 Performances du questionnaire

La figure 2 représente pour chaque item du questionnaire, les proportions de patients avec une SpA symptomatiques ($n=38$) comparativement aux patients ayant un autre diagnostic ($n=73$). Respectivement, les patients avec une SpA avaient plus de raideur matinale articulaire (63,2% vs 38,4% $p=0,01$) et de réveils nocturnes concernant les lombalgies (50% vs 30,1% $p=0,04$), davantage de gonflements articulaires (52,6% vs 24,7% $p < 0,01$) et des douleurs prédominant le matin (47,4% vs 28,8% $p=0,05$).

Le diagnostic de SpA (formes axiale et périphérique) était porté pour 38 des 168 patients dont les données étaient complètes, soit une prévalence de la SpA de 22,6% dans notre file active. Parmi ces malades, 27 étaient déjà connus et suivis par un rhumatologue tandis que 11 ont été nouvellement diagnostiqués au cours de ce travail, soit 28,9% des patients SpA.

La sensibilité et la spécificité de l'auto-questionnaire ont été calculées et modélisées à partir d'une analyse ROC. Si le patient avait répondu positivement à 3 questions ou plus, la sensibilité était de 84,2% (69,1-92,8 IC95%) et la spécificité de 58,5% (49,9-66,6 IC95%). La valeur prédictive positive était de 0,372 et la valeur prédictive négative était de 0,927. La figure 3 présente les valeurs ajustées lorsque l'on sélectionne juste les 4 questions statistiquement significatives avec la durée des lombalgies ($p=0,06$).

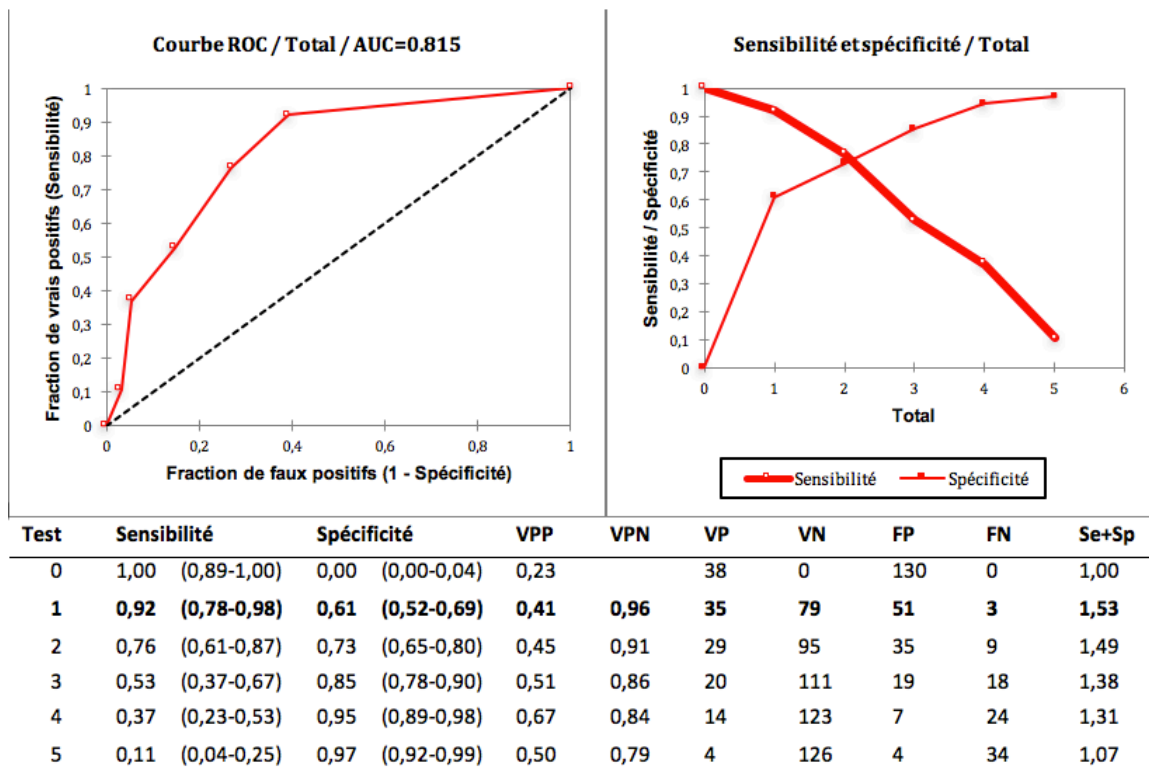


Fig. 3. Analyse ROC de la Se et Sp du questionnaire pour le diagnostic de SpA (ajusté)

4. Discussion

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer les performances d'un auto-questionnaire destiné à des gastro-entérologues afin de dépister pour les patients ayant une MICI ceux susceptibles d'avoir une SpA associée pour permettre d'orienter ces derniers vers une consultation spécialisée de Rhumatologie. En effet, l'association SpA/MICI est fréquente et représente 22,6% des patients de notre série. Ces chiffres sont en accord avec les données de la littérature [49, 51].

Cependant malgré des plaintes douloureuses musculosquelettiques fréquentes (74,3% des patients dans notre série), seuls 27,9% des patients avaient déjà consulté. Cela témoigne d'un défaut d'orientation de ces patients chez qui les symptômes sont attribués parfois à tort à leur entérocopathologie, sans chercher à les catégoriser. L'intérêt d'un diagnostic précoce réside pourtant dans le caractère souvent handicapant de ce rhumatisme [85], et la réponse thérapeutique conjointe à apporter afin d'être efficace sur les deux pathologies associées [72].

L'auto-questionnaire a montré une sensibilité de 84,2% (69,1-92,8 IC95%) et une spécificité de 58,5% (49,9-66,6 IC95%) lorsque 3 réponses ou plus étaient affirmatives. Individuellement, les réponses corrélées au diagnostic étaient la présence de réveils nocturnes, des arthralgies maximales le matin, associées une raideur matinale et un gonflement articulaire. Ces résultats quantitatifs et qualitatifs doivent permettre au gastro-entérologue de sélectionner les patients

susceptibles d'avoir un rhumatisme inflammatoire afin de les adresser à un rhumatologue. A notre connaissance, seules quelques études avaient réalisé un travail similaire. La première recherchait la prévalence auto-déclarée d'items de SpA selon la classification ASAS chez des patients avec une MICI dans un centre, sans sélection par rapport au traitement reçu [86]. La prévalence d'au moins un item était de 36,9%, contre 43,1% dans notre étude. La prévalence des SpA était de 10,8% mais seuls 51,2% des patients étaient suivis en Rhumatologie et le travail ne s'accompagnait pas de consultation posant la question du dg différentiel des spa au sein des lombalgies inflammatoires. La présence d'item de SpA était corrélée au sexe féminin mais pas à la durée d'évolution de la pathologie intestinale comme dans notre étude. En revanche, la durée d'évolution tendait vers la significativité ($p=0,08$) dans notre travail. La seconde étude trouvait une durée d'évolution plus longue parmi les patients atteints de SpA par rapport aux témoins de façon significative mais pas d'association avec le sexe [87]. Enfin, une étude anglaise a proposé d'établir un questionnaire pour dépister les patients atteints de SA seule, mais en population générale [88]. Les réponses associées au diagnostic étaient le sexe masculin, un âge de début inférieur à 33 ans, l'absence d'irradiation de la douleur, l'amélioration des rachialgies durant la journée, l'aggravation au repos, l'antécédent d'uvéite. Si les patients présentaient un score $\geq 3/6$, la sensibilité était de 75,6% et la spécificité de 87,9%. Dans notre étude, restreindre le questionnaire aux questions statistiquement corrélés au diagnostic de SpA ou établir une pondération devrait permettre d'augmenter la spécificité afin d'affiner la sélection des patients à adresser au rhumatologue.

En conclusion, notre questionnaire s'est révélé être un outil de dépistage performant, simple d'utilisation pour les Gastro-Entérologues. Ces données méritent d'être validées par l'application de notre version ajustée à une cohorte de patients présentant à la fois une MICI et une SpA.

Remerciements

Les auteurs remercient les internes d'HDJ d'Hépatogastro-entérologie pour la distribution des questionnaires auprès des malades et à la sensibilisation à ce travail auprès de l'équipe infirmière.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec ce travail.

B. Point de vue du Gastro-entérologue

Une étude en miroir a été réalisée dans le service d'hôpital de jour de rhumatologie par Sofya Latrache, interne de Gastro-entérologie.

1. Introduction

En effet, nous pouvons assister à l'émergence d'un nouveau modèle dans le concept des SpA ; plusieurs considèrent la SpA comme étant une expression phénotypique parmi un groupe de pathologies à terrain génétique commun, liées, dont les MICI et notamment le Crohn feraient partie [89]. Plusieurs études soulignent les similitudes histologiques et immunologiques entre les atteintes intestinales retrouvées dans la SA et la maladie de Crohn [90]. Dans les deux cas, il semble exister une dysfonction immunitaire intestinale avec perte de tolérance à la flore commensale, responsable d'une inflammation de la muqueuse digestive. L'association Crohn et SpA est bien établie, comme nous avons pu le constater à la lumière de ce travail. Plusieurs études confirment en coloscopie la présence de lésions inflammatoires de l'intestin chez près de 60% des patients atteints de SA [91, 92], et il a même été retrouvé un lien entre la présence de lésions digestives et la persistance d'arthrites chez les patients traités [91]. Des associations génétiques ont été retrouvées [93]. Les atteintes digestives dans la SpA seraient majoritairement asymptomatiques et aboutiraient dans 5 à 10% des cas à une authentique MICI [94].

2. Méthodes

Les patients inclus étaient des patients atteints de rhumatisme inflammatoire entrant dans le cadre nosologique des SpA traités par biothérapie anti-TNF au sein du service.

L'inclusion a eu lieu durant la même période.

Les patients ont reçu lors de l'administration de leur traitement un auto-questionnaire (cf.annexe) recherchant la présence ou l'absence de plusieurs symptômes digestifs pouvant orienter vers la présence de MICI. Les symptômes recherchés étaient la présence de rectorragies, l'existence d'une diarrhée chronique, de douleurs abdominales évoluant depuis plus de 3 mois, à raison d'au moins un épisode par semaine, la modification de la consistance des selles et/ou de la fréquence des exonérations, l'existence d'antécédents familiaux de MICI,

la survenue d'un amaigrissement involontaire. Il était par ailleurs demandé si un suivi en gastro-entérologie préexistait.

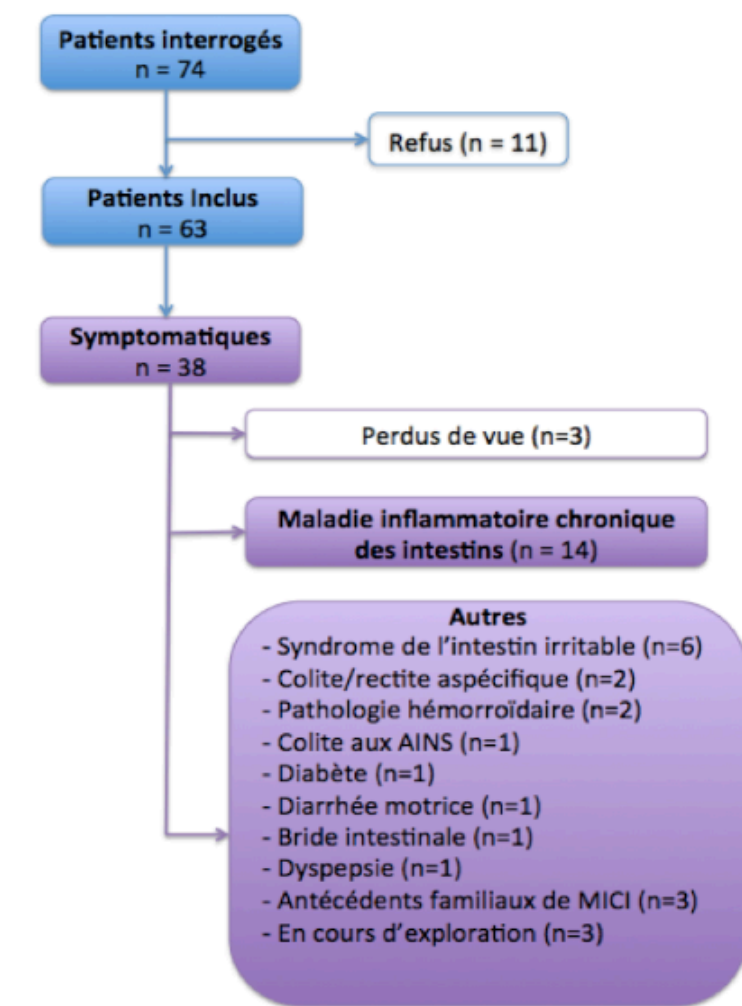
Les patients étaient exclus s'ils refusaient de participer au recueil.

Ils bénéficiaient dans un second temps, dans le cadre de leurs soins courants, d'une consultation spécialisée de gastro-entérologie pour déterminer l'étiologie de leurs symptômes.

Pour les patients déjà suivis, le recueil des informations concernant le diagnostic digestif était réalisé à partir de leur dossier médical informatisé au CHU, ou auprès des gastroentérologues libéraux si le suivi était extrahospitalier.

3. Principaux résultats

A l'issue du recueil, 63 patients ont été inclus. La répartition des patients est présentée dans la figure 4.



Le diagnostic de MICI était retenu chez 14 patients, soit 22,2% de ceux inclus. Le second diagnostic le plus fréquent était le SII, qui concernait 15,8% des patients symptomatiques.

3.1 Caractéristiques des patients

Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients sont présentées dans le tableau 4. Les patients sans MICI prenaient davantage d'anti-inflammatoires, et leur EVA douleur était significativement plus élevée. L'ASDAS-CRP était moins élevé dans le groupe des SpA associées à une MICI ($p=0,05$). Il n'y avait pas de différence significative concernant le statut HLAB27, le type de spondyloarthrite, le type de biothérapie, la ligne de biothérapie utilisée, la prise de corticoïdes et d'immunosuppresseurs en association, l'EVA asthénie et globale, les scores BASDAI et BASFI, les paramètres inflammatoires biologiques.

3.2 Analyse des symptômes

Il existait une différence statistique significative positive sur l'association de l'ensemble des symptômes (à l'exception de l'antécédent familial de MICI) à la présence de MICI comparativement aux patients sans MICI, témoignant de la très grande spécificité des questions pour le diagnostic de MICI.

3.3 Performance du questionnaire

Un score supérieur ou égal à deux avait une sensibilité de 100% pour le diagnostic de MICI, et une spécificité de 71%.

4. Discussion

Concernant la recherche de MICI chez les patients atteints de SpA, la distribution de ce questionnaire n'apparaît pas comme une stratégie efficace compte-tenu de l'absence de nouveau diagnostic de MICI retrouvé. Contrairement aux symptômes ostéo-articulaires, les symptômes digestifs semblent conduire de façon quasi-systématique à une consultation de gastro-entérologie dans notre service. Il appartient de se questionner s'il s'agit du caractère plus contraignant, bruyant de ces symptômes ou de la sensibilisation des médecins rhumatologues qui aboutit à ce résultat.

	Patients (n = 63)
Moyenne d'âge ± écart type	50,0 ± 12,0
- Homme	26 (41,3%)
- Femme	37 (58,7%)
Tabagisme :	
- Actif	16 (25,4%)
- Sevré	11 (17,5%)
- Absence	36 (57,1%)
Statut HLA B27	
- Positif	29 (46%)
- Négatif	20 (31,7%)
- Inconnu	14 (22,2%)
- Spondylarthrite ankylosante	49 (77,7%)
- Rhumatisme psoriasique	14 (22,2%)
- Infliximab	51 (81%)
- Adalimumab	8 (12,7%)
- Certolizumab	3 (4,8%)
- Golimumab	1 (1,6%)
Antécédent de traitement par antiTNFa :	
- Aucun	37 (58,7%)
- 1 antiTNF	22 (34,9%)
- ≥ 2 antiTNFs	4 (6,3%)
Traitements associés	
- AINS	21 (36,8%)
- Corticothérapie	3 (5,3%)
- Immunosuppresseurs	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 (spondyloarthrites)	
- 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
- Hémoglobine (g/dl)	13,9 ± 1,3
- VS (mm)	13,2 ± 16,8
- CRP (mg/l)	5,4 ± 8,16

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques des patients atteints de SpA

Ce travail a permis de montrer une certaine association entre les SpA et le syndrome de l'intestin irritable (SII) qui concerne 7% à 21% de la population selon les séries [95]. Une étude étudiant les comorbidités gastro-intestinales dans les rhumatismes psoriasiques a retrouvé une

prévalence de 1,48%, ce qui étant faible restait significativement supérieur par rapport aux témoins sains (Vs 1,10%, $p=0,05$) [96].

Un travail visant à étudier la prévalence du SII dans la SpA représente une perspective intéressante.

CONCLUSION :

Ces deux travaux mettent en perspective l'association existant entre SpA et MICI, et posent la question de la collaboration entre rhumatologues et gastro-entérologues afin d'orienter au mieux le patient lorsque des manifestations digestives et rhumatologiques se produisent respectivement dans ces deux pathologies.

Les patients ayant une SpA semblent plus facilement orientés vers le gastro-entérologue en cas de symptômes digestif.

Les patients ayant une MICI ne sont pas toujours orientés vers un rhumatologue en cas de manifestations articulaires, peut-être en raison de la banalité des symptômes ou bien parce que ceux-ci sont classées dans le cortège des SpA associées aux MICI sans plus d'investigation. Le questionnaire élaboré est un outil de dépistage simple, à l'usage de nos confrères gastro-entérologues, leur permettant de cibler les patients à nous adresser, dans un souci d'amélioration de la prise en charge de ces patients.

III. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46–54.e42; quiz e30.
- [2] Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, 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* 1996; 39: 690–697.
- [3] Vegh Z, Kurti Z, Lakatos PL. Epidemiology of inflammatory bowel diseases from west to east. *J Dig Dis* 2017; 18: 92–98.
- [4] Franchimont D, Louis E. [Genetics of inflammatory bowel disease]. *Bull Mem Acad R Med Belg* 2010; 165: 435-449; discussion 450-452.
- [5] Anderson CA, Boucher G, Lees CW, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet* 2011; 43: 246–252.
- [6] Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, et al. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1403–1411.
- [7] Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1841–1854.
- [8] Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1462–1471.
- [9] Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, et al. Protective role of appendicectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Gut* 2002; 51: 808–813.
- [10] Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1035–1043.
- [11] Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 350–359.
- [12] Cornish JA, Tan E, Simillis C, et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2394–2400.
- [13] Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2012; 130: e794-803.

- [14] Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 412–421.
- [15] Lane ER, Zisman TL, Suskind DL. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. *J Inflamm Res* 2017; 10: 63–73.
- [16] Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1569–1581.
- [17] Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49: 777–782.
- [18] Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749–753.
- [19] Esser D, Cornillie F, Diamond RH, et al. On the updated ECCO consensus guidelines for medical management of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 165–166.
- [20] Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 707–712.
- [21] Costa F, Mumolo MG, Bellini M, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2003; 35: 642–647.
- [22] Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1221–1229.
- [23] Gionchetti P, Rizzello F, Annese V, et al. Use of corticosteroids and immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2017; 49: 604–617.
- [24] Park JJ, Yang SK, Ye BD, et al. [Second Korean Guidelines for the Management of Crohn's Disease]. *Korean J Gastroenterol Taehan Sohwagi Hakhoe Chi* 2017; 69: 29–54.
- [25] Peyrin-Biroulet L. Algorithmes de prise en charge de la maladie de Crohn en 2016 : Consensus National Français.
- [26] Best WR, Bectel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439–444.
- [27] Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet Lond*

Engl 1980; 1: 514.

[28] Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956–963.

[29] Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 463-468; quiz e10–11.

[30] Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 433–442; quiz 464.

[31] Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133: 412–422.

[32] Aguilar Sanchez V, Guzman Rojas P, Bravo Paredes E, et al. [Association between ulcerative colitis and primary esclerosing cholangitis]. *Rev Gastroenterol Peru Organo Of Soc Gastroenterol Peru* 2016; 36: 175–178.

[33] Mahler M, Damoiseaux J, Ballet V, et al. PR3-anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in ulcerative colitis. *Clin Chem Lab Med*. Epub ahead of print 29 July 2017. DOI: 10.1515/cclm-2017-0346.

[34] Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 431–440.

[35] Ekbohm A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228–1233.

[36] Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Clinical risk factors for complicated disease: how reliable are they? *Dig Dis Basel Switz* 2012; 30 Suppl 3: 67–72.

[37] Choi CH, Moon W, Kim YS, et al. Second Korean guidelines for the management of ulcerative colitis. *Intest Res* 2017; 15: 7–37.

[38] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041–1048.

[39] Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1982–1992.

[40] Gidwaney NG, Pawa S, Das KM. Pathogenesis and clinical spectrum of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2459–2469.

[41] Jaïs B, Lévy P, Reimund J-M. Pancréatites et maladies inflammatoires chroniques

intestinales. 2013;20:6–12.

[42] Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, et al. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 213–227.

[43] Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011; 60: 937–943.

[44] Monsén U, Sorstad J, Hellers G, et al. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 711–716.

[45] Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1307–1313.

[46] Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218–1227.

[47] Yüksel İ, Ataseven H, Başar Ö, et al. Peripheral Arthritis in the Course of Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 183–187.

[48] Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387–391.

[49] Palm O, Moum B, Ongre A, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol* 2002; 29: 511–515.

[50] Rodríguez-Reyna TS. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5517.

[51] de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, et al. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000; 27: 2860–2865.

[52] Queiro R, Maiz O, Intxausti J, et al. Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 445–449.

[53] Orchard TR, Holt H, Bradbury L, et al. The prevalence, clinical features and association of HLA-B27 in sacroiliitis associated with established Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 193–197.

[54] Bandinelli F, Terenzi R, Giovannini L, et al. Occult radiological sacroiliac abnormalities in patients with inflammatory bowel disease who do not present signs or

- symptoms of axial spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 949–952.
- [55] Salvarani C, Fries W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2449–2455.
- [56] De Vos M. Joint involvement associated with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Basel Switz* 2009; 27: 511–515.
- [57] Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 239–254.
- [58] Naves JE, Cabré E, Mañosa M, et al. A Systematic Review of SAPHO Syndrome and Inflammatory Bowel Disease Association. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2138–2147.
- [59] Siau K, Laversuch CJ. SAPHO syndrome in an adult with ulcerative colitis responsive to intravenous pamidronate. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2010; 77: 176–177.
- [60] Crone J, Huber WD, Resch R, et al. Hypertrophic osteoarthropathy in untreated ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 213–215.
- [61] Shim YW, Suh JS. Primary hypertrophic osteoarthropathy accompanied by Crohn's disease: a case report. *Yonsei Med J* 1997; 38: 319–322.
- [62] Masson E. Ostéo-arthropathie hypertrophique secondaire : (syndrome de Pierre Marie-Bamberger). *EM-Consulte* <http://www.em-consulte.com/article/8264/osteo-arthropathie-hypertrophique-secondaire-synd> (accessed 1 June 2016).
- [63] Herneth AM, Breitenseher MJ, Funovics M, et al. Quiz case 12. *Eur J Radiol* 1999; 32: 124–128.
- [64] Palm Ø, Bernklev T, Moum B, et al. Non-inflammatory joint pain in patients with inflammatory bowel disease is prevalent and has a significant impact on health related quality of life. *J Rheumatol* 2005; 32: 1755–1759.
- [65] Buskila D, Odes LR, Neumann L, et al. Fibromyalgia in inflammatory bowel disease. *J Rheumatol* 1999; 26: 1167–1171.
- [66] Palm O, Moum B, Jahnsen J, et al. Fibromyalgia and chronic widespread pain in patients with inflammatory bowel disease: a cross sectional population survey. *J Rheumatol* 2001; 28: 590–594.
- [67] Freeman HJ, Freeman KJ. Prevalence rates and an evaluation of reported risk factors for osteonecrosis (avascular necrosis) in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol* 2000; 14: 138–143.
- [68] Klingenstein G, Levy RN, Kornbluth A, et al. Inflammatory bowel disease related osteonecrosis: report of a large series with a review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther*

2005; 21: 243–249.

- [69] Grunert PC, Collettini F, Perka C, et al. A rare cause of peripheral arthralgia in inflammatory bowel disease: multifocal osteonecrosis. *Z Für Gastroenterol* 2014; 52: 285–289.
- [70] Hinojosa J, Borrás-Blasco J, Maroto N, et al. Severe myalgia associated with adalimumab treatment in a patient with Crohn's disease. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1130–1133.
- [71] Laukens D, Georges M, Libiouille C, et al. Evidence for significant overlap between common risk variants for Crohn's disease and ankylosing spondylitis. *PloS One* 2010; 5: e13795.
- [72] Van Praet L, Jacques P, Van den Bosch F, et al. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 288–295.
- [73] Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t⁺ CD3⁺CD4⁺CD8⁻ enthesal resident T cells. *Nat Med* 2012; 18: 1069–1076.
- [74] Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 375–380.
- [75] Seo MR, Baek HL, Yoon HH, et al. Delayed diagnosis is linked to worse outcomes and unfavourable treatment responses in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 1397–1405.
- [76] Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 665–670.
- [77] van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361–368.
- [78] Mau W, Zeidler H, Mau R, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol* 1988; 15: 1109–1114.
- [79] Amor B, Dougados M, Lustrat V, et al. [Evaluation of the Amor criteria for spondylarthropathies and European Spondylarthropathy Study Group (ESSG). A cross-sectional analysis of 2,228 patients]. *Ann Med Interne (Paris)* 1991; 142: 85–89.
- [80] Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part

- D): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 770–776.
- [81] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 777–783.
- [82] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 25–31.
- [83] Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 Suppl 2: ii1-44.
- [84] Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 127–132.
- [85] Çınar E, Akkoç Y, Karapolat H, et al. Postural deformities: potential morbidities to cause balance problems in patients with ankylosing spondylitis? *Eur J Rheumatol* 2016; 3: 5–9.
- [86] Stolwijk C, Pierik M, Landewé R, et al. Prevalence of self-reported spondyloarthritis features in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2013; 27: 199–205.
- [87] Kamo K, Shuto T, Haraguchi A. Prevalence of spondyloarthritis symptom in inflammatory bowel disease patients: A questionnaire survey. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 435–437.
- [88] Hamilton L, Macgregor A, Newman D, et al. Validation of a Patient Self-Reported Screening Questionnaire for Axial Spondyloarthropathy in a UK Population: *Spine* 2013; 38: 502–506.
- [89] Van Praet L, Van den Bosch F, Mielants H, et al. Mucosal inflammation in spondylarthritides: past, present, and future. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13: 409–415.
- [90] Fantini M-C, Pallone F, Monteleone G. Common immunologic mechanisms in inflammatory bowel disease and spondylarthropathies. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2472–2478.
- [91] Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al. Ileocolonoscopy findings in seronegative spondylarthropathies. *Br J Rheumatol* 1988; 27 Suppl 2: 95–105.
- [92] Dougados M, Alemanni M, Tulliez M, et al. [Systematic ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987; 54: 279–283.

- [93] Thjodleifsson B, Geirsson AJ, Björnsson S, et al. A common genetic background for inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis: a genealogic study in Iceland. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2633–2639.
- [94] Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 23–31.
- [95] Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 2015; 313: 949–958.
- [96] Zohar A, Cohen AD, Bitterman H, et al. Gastrointestinal comorbidities in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 2679–2684.

IV. ANNEXES

Etiquette

n° de téléphone : _ _ _ _ _

QUESTIONNAIRE

Manifestations rachidiennes ou articulaires dans le cadre d'une maladie inflammatoire intestinale

1/ Avez-vous ou avez-vous eu des douleurs du thorax, du cou, du dos, de la région lombaire ou des fesses ?

OUI

NON

Si OUI, ces douleurs du thorax, du cou, du dos, de la région lombaire ou des fesses :

Durent-elles ou ont elles duré plus de 3 mois ?	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Vous réveillent-elles dans la deuxième partie de nuit ?	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
S'accompagnent-elles d'une raideur du dos le matin ?	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Sont-elles aggravées par le repos ?	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Sont-elles améliorées par l'exercice ?	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>

2/ Avez-vous ou avez-vous eu des douleurs articulaires ?

OUI

NON

Si OUI, ces douleurs articulaires :

S'accompagnent-elles d'un gonflement articulaire ?	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Sont-elles maximales en intensité le matin ?	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
S'accompagnent-elles d'une raideur matinale ?	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>

3/ Avez-vous ou avez-vous eu des douleurs du ou des talons le matin au réveil dans votre lit ?

OUI

NON

4/ Etes-vous ou avez-vous été suivi(e) par un Rhumatologue ?

OUI

NON

Si OUI, Lequel ? _ _ _ _ _

Etiquette

Annexe : Note explicative

Ce questionnaire vous est distribué dans le cadre d'une Thèse de médecins spécialistes en Rhumatologie et Hépatogastro-Entérologie ayant pour objectif de dépister les manifestations ostéo-articulaires associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Vous êtes libre de participer à ce travail.

Il faut pour cela remplir le questionnaire ci-joint. En fonction des réponses, une consultation avec un interne de Rhumatologie dans le cadre de votre Hôpital de jour de gastro-entérologie pourra vous être proposée.

Si vous êtes déjà suivi(e) par un Rhumatologue, et avec votre accord, il (ou elle) pourrait être contacté(e) pour recueillir des informations complémentaires.

Acceptez-vous, au travers de ce questionnaire, la participation à ce travail ?

OUI

NON

Vous êtes libre de vous retirer à tout moment.

à Rouen,

Le __/__/----

Signature

Etiquette

QUESTIONNAIRE Gastro

Manifestations digestives dans le cadre d'une maladie inflammatoire rhumatologique

1/ Avez-vous ou avez-vous déjà eu des épisodes de sang rouge ou de glaires dans les selles ?

OUI

NON

2/ Avez-vous ou avez-vous déjà eu un épisode de diarrhée prolongé de plus d'un mois?

OUI

NON

3/ Avez-vous ou avez-vous déjà eu des douleurs abdominales inexplicables ayant duré au moins 3 mois ?

OUI

NON

Si oui, ses douleurs sont-elles présentes au moins 1 jour par semaine dans les 3 derniers mois ?

OUI

NON

Sont-elles associées à une modification de la fréquence des selles ?

OUI

NON

Sont-elles associées à une modification de la consistance (diarrhée, constipation) ou l'aspect (apparence) des selles ?

OUI

NON

3/ Y a-t-il dans votre famille, des antécédents de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (Maladie de Crohn, Rectocolite hémorragique) ?

OUI

NON

4/ Avez-vous maigri de manière involontaire (sans avoir réalisé de régime alimentaire ou d'exercice particulier) ?

OUI

NON

Avez-vous déjà consulté un gastroentérologue pour ces symptômes ?

Si oui, lequel ?

Avez-vous déjà bénéficié d'une coloscopie ?

Si oui :

Pour quelle raison ?

Quand ?

A quel endroit ?

Quels en étaient les résultats ?

Fait le

Nom Prénom

Signature

Coordonnées :

Adresse :

N° de téléphone :

Etiquette

Note explicative et Recueil de consentement

Chers patients,

Je suis interne en dernière année de gastroentérologie et j'effectue un travail de thèse en médecine s'intéressant à la relation entre certaines maladies inflammatoires rhumatologiques et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Maladie de Crohn, Rectocolite hémorragique, Colite indéterminée).

L'objectif de ma thèse est de valider un questionnaire permettant le dépistage des maladies inflammatoires intestinales en hôpital de jour de rhumatologie.

Vous êtes libre de participer ou non à ce travail : il consiste à vous faire remplir le questionnaire, recueillir un échantillon de selles afin d'y mesurer un marqueur de l'inflammation (calprotectine fécale), et ensuite à rencontrer un interne de gastroentérologie en fonction des réponses au questionnaire (soit en consultation, soit à votre prochain passage en hôpital de jour).

Si vous êtes déjà suivi(e) par un Gastroentérologue, il pourrait être contacté pour recueillir des informations complémentaires si besoin.

Acceptez-vous de participer à ce travail au travers de ce questionnaire et d'une possible consultation ?

OUI

NON

Acceptez-vous de donner un échantillon de selles ?

OUI

NON

Nous vous remercions à l'avance pour votre participation.

A Rouen,

Le __ / __ / ____

Signature

SENS Nicolas

Évaluation d'un outil de dépistage des spondyloarthrites chez des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Th D.Med., Rouen, 2017, p78

RESUMÉ DE THÈSE

Introduction. – L'objectif de cette étude est d'élaborer et évaluer un outil capable de dépister les spondyloarthrites chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Méthodes. – ont été inclus les patients d'hôpital de jour de gastro-entérologie de l'hôpital Charles Nicolle. Ils ont répondu de façon fermée (oui ou non) à un auto-questionnaire recherchant la présence de plusieurs manifestations ostéo-articulaires axiales et périphériques. Un suivi et un diagnostic rhumatologique antérieurs ont été recherchés. Une consultation de rhumatologie a ensuite été proposée aux patients non suivis. La prévalence des items du questionnaire et de la spondyloarthrite (ainsi que ses diagnostics différentiels) ont été étudiées. La sensibilité et la spécificité du questionnaire ont été évaluées.

Résultats. – 222 patients entre le 1^{er} septembre et le 1^{er} décembre 2016 ont répondu au questionnaire représentant 72,5% des malades admis. Au moins un symptôme était rapporté par 165 des 222 patients (74,3%). Seuls 62 (27,9%) étaient suivis. Parmi les 153 patients consultés, 66 (43,1%) présentaient au moins un critères clinique ASAS. Une spondyloarthrite était diagnostiquée chez 38 (24,8%) patients, dont 11 nouvellement grâce à la consultation. Si le patient avait répondu positivement à 3 questions ou plus, la sensibilité était de 84,2% (69,1-92,8 IC95%) et la spécificité de 53,0% (44,0-61,9 IC95%).

Conclusion. – Les symptômes évocateurs de spondyloarthrite sont fréquents chez les patients ayant une maladie inflammatoire de l'intestin. Pourtant, beaucoup de patients ne sont pas évalués. Le gastro-entérologue joue un rôle clé dans le dépistage précoce de cette maladie handicapante et ce questionnaire peut orienter.

TITRE EN ANGLAIS

Evaluation of a screening tool for the spondyloarthrites in patients of chronic inflammatory bowel disease.

Mots clés : Spondyloarthrite - Entérocopathies inflammatoires - Dépistage - Validation

JURY

Président : Mr VITTECOQ Olivier, Professeur

Directeur : Mr LEQUERRE Thierry, Professeur

Membres : Mr Savoye Guillaume, Professeur

Mme POUPLIN Sophie, Docteur en médecine

DATE DE SOUTENANCE : 12 octobre 2017