



HAL
open science

Le rôle du microbiote dans la spondylarthrite ankylosante

Elsa Diffiné

► **To cite this version:**

Elsa Diffiné. Le rôle du microbiote dans la spondylarthrite ankylosante. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04191160

HAL Id: dumas-04191160

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04191160v1>

Submitted on 30 Aug 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 07 Juillet 2023

PAR

M^{elle} Elsa DIFFINE

Née le 02 décembre 1997 à Le Chesnay

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

LE ROLE DU MICROBIOTE DANS LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

JURY :

Président : Pr. Isabelle PAGNIER

Membres : Dr. Aurélie LEROYER
Dr. Joëlle BOSCHI

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

« L'université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

REMERCIEMENTS

A Mme le Professeur Isabelle Pagnier, merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury, je vous adresse mes sincères remerciements.

À Mme le Docteur Aurélie Leroyer, ce fut un plaisir de travailler avec vous sur ce sujet, merci pour vos connaissances et vos remarques toujours pertinentes et bienveillantes, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Mme le Docteur Joëlle Boschi, merci d'avoir cru en moi dès les premiers instants de mes études, merci pour vos conseils et merci d'avoir éveillé ma curiosité sur ce vaste sujet qu'est le microbiote.

A ma maman,

Si je pouvais remplir un livre de milliers de pages pour te remercier ça ne suffirait pas.

Merci, merci, merci, merci...

Pour le soutien et l'amour inconditionnel depuis 25 ans. Mon pilier, ma référente, mon modèle. Je t'admire tellement, et je serai tellement fière si j'accomplis un dixième de ce que tu fais au quotidien. Tu es la personne la plus forte, la plus droite, la plus admirable à mes yeux.

Tu as réussi à me tirer vers le haut et à croire en moi pendant toutes ces années et je n'aurai jamais pu y arriver sans toi.

Merci pour tes conseils, pour les photos de Lilou, pour Mémé Crachoulat, pour les bon petits plats, pour les soirées Top chef, pour tous les petits cadeaux sans raison, pour les crouchi-croucha, pour Michel Sardou à tue-tête dans la voiture, pour avoir écouté mes jérémiades des étés postaux, la liste est longue...

Merci d'être la meilleure maman qu'on puisse rêver d'avoir.

A Xavier aka beau-papa,

Merci pour ton acceptation dès le premier jour, merci d'avoir été artisan taxi pendant près de 20 ans à n'importe quelle heure, merci pour les kilos de Rana[®], pour les grattages de dos devant la télé, pour les Piscou Magazines et les pains au chocolat tous les matins de mon enfance, merci d'avoir subi les après-midis shopping avec Maman, merci pour les matches au Stade, merci de m'avoir écouté râler, de toujours trouver des solutions à mes problèmes.

A Didier, le Did, merci pour tous ces moments conviviaux, merci pour ton humour, pour cynisme, tu nous manques.

A ma mamie et mon papi,

Merci pour ces ci beaux souvenirs d'enfance, pour les chasses aux œufs, pour les petits déjeuners tous préparés, pour les drives à Mcdo, pour les pétards dans le midi, pour les billets glissés discrètement dans la main, pour les barbecues si bien maîtrisés et les repas gargantuesques en général,

Merci pour tout l'amour que des grands-parents peuvent apporter à leurs petits-enfants, merci pour la complicité grandissante depuis des années.

A Pilou, merci de me chamber depuis ma naissance, merci pour ta présence dès que j'en ai besoin, pour les petits repas en amoureux le midi, pour ton sponsoring, pour les petits-dej, pour ton tact, pour les mêmes sur WhatsApp.

A Coco, merci pour tous les bons souvenirs, les vannes, les expériences chez mamie, les chasses aux œufs, les photos annuelles sur le banc, les soirées tardives sur la DS et les engueulades que tu as pris à ma place, les pastèques fraîches sur la terrasse à Allauch.

Et à Marie, merci pour ta bonne humeur, ta spontanéité et ton sourire.

A Guillaume,

Nous deux, c'est une des choses qui a eu le plus d'évidence à mes yeux. Merci d'être toi et de me compléter. Merci de toujours me faire rire, de me pousser dans mes retranchements, merci pour ta patience.

Merci pour tes attentions au quotidien, merci pour les surprises, pour les repas, pour les cinés, pour les balades, les sunsets, les After foot dans la voiture pendant 3 heures, les encouragements, les balades en forêt, les montées à vélo, les vidéos de Villebrequin avant de dormir, les relectures de thèse, les compromis. Merci pour ton calme, pour ton humour, ta bienveillance, ton enthousiasme.

Encore beaucoup d'années à partager ensemble.

A la famille Gélinau : Luc, Christelle, Antoine et Anaïs, merci de m'avoir acceptée dès les premiers instants, pour les bons moments partagés et les appels vidéos dans la cuisine et surtout merci pour la tête de biche.

A Camille,

Merci de m'apaiser quand je suis contrariée

Merci pour les FT quotidiens, les soirées pyj devant des films années 2000, les révisions, les mac and cheese, les soirées Cabane, pas merci pour le Cap Mattei, merci pour la porte toujours ouverte, merci de répondre religieusement à tous les tiktoks que je t'envoie, pour les Thanksgiving...

J'aurai pas pu rêver mieux comme amie près de moi tous les jours, si gentille, drôle, calme, ambitieuse, compréhensive, généreuse, honnête, spontanée, pétillante... La liste est longue
J'aurai sûrement eu du mal à passer ces 3 dernières années sans toi.

A Juliette,

Merci d'avoir toujours la tête sur les épaules, pour tes bons conseils, pour ton soutien, pour l'expérience Riez City, merci de nous avoir rassurées pendant ces dernières années de fac, merci pour ton expérience, merci pour tes vêtements posés sur MON lit, merci pour les fiches, merci pour les fous rires en myco, merci pour ta connaissance démesurée de la chanson française #Nagui, merci pour le ski, St Raph, les gîtes... La générosité sans limite.

Si fiable, sincère, attentionnée, digne de confiance, drôle, brillante.

A Lulu, presque la première rencontre. Entre nous ça a matché direct = 0 tact qui rencontre Remy susceptible. Quand je regarde en arrière sur ces 6 ans je me rends compte qu'on a fait beaucoup de chemin et vécu énormément de choses.

Merci pour tes blagues (oui des fois tu es drôle), ta bonne humeur, ta diplomatie, les consolades à l'époque pour mes chagrins d'amour, tout est si simple avec toi. Toujours partante pour tout et toujours présente.

On n'oubliera pas Toussa-Toussa, les soirées Maxi/Florida, le rachat de ton âge, la Poste, la van-life, les révisions BU, le makeup raté du gala, l'huile de carotte pour bronzer.

Love you very much mais j'espère pas tirer une larme de ces remerciements #insensible

A Charlotte, aka ma Conchita Cha Loca, merci pour ta simplicité, tes blagounettes (oui toutes les grosses fouilles sont drôles), merci d'être toujours souriante, merci pour ton autodérision.

Je garderai toujours en tête les Uno à la plage, les smarties, Anna RVR ivre à Cannes, les pâtes aux légumes, le vert paume, la repeinte de ta cuisine car le fuchsia c'est non, un peu comme le legging en cuir finalement.

Merci d'avoir été là pendant ces précieuses années.

(Merci de rendre toutes les affaires des filles que tu as chez toi).

Tu es brillante et si humble que ça en ferait baver plus d'un.

N'oublie pas le petit coup de mascara si tu croises ton crush.

A Léa, quand je pense à toi j'ai beaucoup d'adjectifs qui me viennent en tête : solaire, rigolote, fidèle, enthousiaste, forte.

Merci de toujours prendre des nouvelles, merci pour toutes les soirées aux Arts, pour les nuits endiablées à la Cabane des amis, pour les soirées du nouvel an, les roustes à la pétanque, les débuts de bronzage à même le sol dans ton appart, les sorties calanque, les sunsets, la taille qui fait pas le moine, les GinTo, les mauresques, les doigts devant l'objectif, les playlists et l'ambiance en général.

En jetant un œil aux dernières années qui viennent de s'écouler, je te remercierai presque pour les retards.

Et enfin, comme l'a dit un grand homme : oh sheze sheze

A Mélanie, la baroudeuse merci pour ta bonne humeur et ta spontanéité, pour les soirées à l'appart, les tisanes dans l'après-midi et pour tes bons petits plats, pour les visites de Caen, merci d'avoir toujours le mot pour rire, et de savoir dédramatiser les situations.

Merci pour la primo de l'herpès

A mes Lesbos, Loriane, Mya, Nesrine et Valentine

Merci d'avoir été une bouffée d'air frais dans une période si peu facile pour moi. Toutes avec un caractère différent et pourtant toutes si complémentaires, toutes aussi brillantes, engagées, sensibles et drôles. Merci pour les récapitulatifs quotidiens de journée et pour votre soutien toujours sans faille, sans vice. J'aurai jamais pensé que vous prendriez une place si importante dans ma vie.

Merci pour les RPE sous la pluie (et avec piment), merci pour les « y en a une ici qui », pour les conseils dès que besoin, pour les soirées pyj, pour les gaysos, pour les moqueries parfois méritées, pour la bienveillance, et les bisous lesbos.

A Noémie, là depuis 23 ans, merci pour les soirées films d'horreur, les été camping, la Bourgogne, le soutien sans faille durant la PACES, les FaceTimes révisions, merci pour ta présence durant ces longues années.

A Matthieu, merci pour ces belles années, merci pour ton humour parfois pince sans rire, pour les soirées et la seule soirée chez toi (on l'oubliera pas), merci d'avoir toujours été à l'écoute, pour ta sensibilité et ta bienveillance.

Tu nous manques la Bretagne c'est loin

A Andréa, merci pour ta douceur et ton calme, merci d'être à l'écoute dès que besoin, merci pour ta gentillesse et ton humour.

Aux jeunes Flo, Vic pour les souvenirs depuis la L2, les TP, les befores, je garde que de bons souvenirs de ces années avec vous.

A Nans, pour avoir amélioré mon taux de susceptibilité

A Karim, merci pour la découverte des soirées Kfet, merci pour ta bonne humeur, pour tes conseils toujours sans jugement, pour ta patience, ton humilité, ton optimisme.
Je suis très fière de te compter parmi mes amis.

A Alexandre et Adrien, plus de 15 ans depuis le J1 et toujours là, je suis tellement heureuse de toujours vous avoir près de moi. Merci pour les barbeucs, les après-midis plages, les premières beuveries, les pétanques, le soutien pendant toutes ces années. C'est pas fini !!

A Laurie, merci pour ta gentillesse, tes conseils toujours précieux, de m'avoir fait relativiser sur le stress des exams, merci d'avoir eu une pyélo une journée d'aout 2021, on se retrouve à Paris l'an prochain !

A ma Task Force : Axel, Agathe, Alice et Léa merci pour votre présence, c'était une expérience incroyable l'an dernier, je suis si heureuse de vous avoir rencontré et d'avoir vécu ça avec vous, les réunions me manqueraient presque, merci pour votre bonne humeur, votre soutien, les t-shirts customisés, LE we de cohésion, les rires et un peu de larmes.
Vous allez tous être des pharmaciens formidables.
Love you

A Papa, merci pour les réparations de la twingo, pour les allers-retours à la gare, pour les demi-pêche et les crèmes, les après-midis plage à St Cyr.

Steph et Emma, merci d'avoir été présentes depuis toutes ces années, à m'encourager et à prendre mon parti dès que besoin, je sais que je peux toujours compter sur vous.

A Sylvie, ma marraine, merci d'être là depuis l'enfance, depuis toutes ces années c'est toujours si agréable de passer des moments avec toi

Merci à tous les autres qui ont été là pendant ces années (voire plus récemment) : Seb, Robert, Dominique, Célie, Julia, Thib, Anas, Charles, les gayzos...

Table des matières

I.	TABLES DES FIGURES	15
II.	LISTE DES ABREVIATIONS.....	17
III.	INTRODUCTION	18
IV.	PARTIE I : LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE	19
A.	<i>LA MALADIE</i>	20
B.	<i>EPIDEMIOLOGIE</i>	21
1.	Prévalence.....	21
2.	Sex-ratio	21
3.	Age de début.....	21
C.	<i>PHYSIOPATHOLOGIE</i>	21
1.	Inflammation.....	22
2.	Inflammation et érosion osseuse.....	23
3.	Synthèse osseuse excessive	24
4.	Ankylose.....	25
D.	<i>SYMPTOMATOLOGIE</i>	26
1.	Manifestations rhumatismales	26
2.	Manifestations extra-articulaires.....	27
E.	<i>CAUSES.....</i>	31
1.	Facteurs génétiques.....	31
2.	Facteurs extérieurs	32
F.	<i>DIAGNOSTIC.....</i>	37
1.	Diagnostic clinique	37
2.	Diagnostic biologique.....	41
3.	Différence entre douleur inflammatoire et douleur mécanique	41
G.	<i>ÉVOLUTION ET COMPLICATION DE LA MALADIE</i>	42
1.	Évolution et pronostic.....	42
2.	Impact sur la qualité de vie	42
3.	Suivi de la maladie	43
H.	<i>ASPECT ECONOMIQUE.....</i>	44
V.	PARTIE II : TRAITEMENTS PRINCIPAUX DE LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE	46
A.	<i>TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX.....</i>	47
1.	AINS.....	47
2.	Corticoïdes	47
3.	Sulfasalazine.....	47
4.	Méthotrexate.....	48
5.	Anti-TNF- α	49
6.	Inhibiteurs d'interleukines.....	51
7.	Inhibiteur des Janus-kinases (JAK)	51
B.	<i>TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX</i>	52
1.	Pratique d'une activité physique régulière.....	52
2.	Séances de kinésithérapie et balnéothérapie	54
3.	Alimentation	55
4.	Éducation thérapeutique	55
C.	<i>ENCADREMENT DU TRAITEMENT PAR LE PHARMACIEN</i>	56

VI.	PARTIE III : MICROBIOTE ET ROLE DANS LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE	57
A.	<i>GENERALITES SUR LE MICROBIOTE.....</i>	58
1.	Définition	58
2.	Composition.....	59
3.	Rôle	61
B.	<i>DYSBIOSE ET PATHOLOGIES ASSOCIEES.....</i>	63
C.	<i>DECLENCHEMENT DE L'ARTHRITE REACTIVE PAR EXPOSITION MICROBIENNE.....</i>	64
1.	Infection uro-génitale	64
2.	Infection gastro-intestinale.....	65
D.	<i>IMPACT DIRECT DE LA CHARGE BACTERIENNE DU METABOLOME INTESTINAL SUR L'INFLAMMATION</i>	66
E.	<i>ROLE DE HLA-B27.....</i>	68
F.	<i>INFLUENCES DE CERTAINS FACTEURS SUR LES CELLULES EPITHELIALES INTESTINALES</i>	69
1.	Tryptophane.....	69
2.	Vitamines B	69
3.	Acides gras	71
4.	Supplémentation alimentaire en butyrate ou acides gras à chaîne courte	72
G.	<i>PLACE DU MYCOBIOTE.....</i>	73
H.	<i>ROLE DES TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX.....</i>	75
1.	Pro-biotiques.....	75
2.	Alimentation riche en fibres	76
3.	Transfert de flore	77
VII.	CONCLUSION	79
VIII.	BIBLIOGRAPHIE.....	80

TABLE DES FIGURES

Figure 1 :	La spondylarthrite ankylosante	20
Figure 2 :	Rapport entre les sexes dans la Spondylarthrite ankylosante	21
Figure 3 :	Processus inflammatoire dans la spondylarthrite ankylosante.....	22
Figure 4 :	Rôle des LT _H 17 dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.....	24
Figure 5 :	SA et fusion des vertèbres.....	24
Figure 6 :	Évolution de la mobilité rachidienne avec risque de perte de la lordose et la cyphose(10).....	26
Figure 7 :	Progression de la spondylarthrite ankylosante au niveau de la colonne vertébrale et types de douleurs.....	27
Figure 8 :	Parmi les personnes prises en charge pour SA et maladies apparentées, pourcentage de personnes avec au moins... ..	27
Figure 9 :	Caractéristiques cliniques des spondylarthropathies.....	29
Figure 10 :	Récapitulatif des variations géographiques de la prévalence de la spondylarthrite ankylosante et de la fréquence de HLA-B27 dans le monde	31
Figure 11 :	Apparition des affections en fonction de l'apparition de HLA-B27.....	32
Figure 12 :	Comparaison entre les patients fumeurs et non-fumeurs atteints de spondylarthrite ankylosante	33
Figure 13 :	Les paramètres démographiques et de laboratoire des patients atteints de spondylarthrite ankylosante et du groupe témoin	34
Figure 14 :	Les valeurs de densité minérale osseuse du groupe de patients et du groupe témoin.....	35
Figure 15 :	La densité minérale osseuse du triangle de Ward, déterminée par absorptiométrie à rayons X à double énergie, est un indicateur sensible de l'ostéoporose. Endocr Pract. 4 (2): 69-72.	35
Figure 16 :	Comparaison des patients atteints de spondylarthrite ankylosante avec et sans ostéoporose.....	36
Figure 17 :	Critères de classification de la spondylarthrite ankylosante (SA) : critères de New York modifiés (1984) (29).....	38
Figure 18 :	Critère de classification des spondylarthrites selon l'ESSG (1991) (25).....	38
Figure 19 :	Critères de classification des spondylarthropathies d'Amor (1990) (25)	39
Figure 20 :	Critères de classification de la Société internationale de spondylarthrite (ASAS) pour la spondylarthrite axiale et périphérique. (26).....	40
Figure 21 :	Évaluation des critères de classification de la Société internationale d'arthrite spondylo (ASAS) pour la spondylarthrite axiale et périphérique.(32)	40
Figure 22 :	Prise en charge médico-sociale d'après la HAS	45
Figure 23 :	Recommandation du Vidal pour la Spondylarthrite Ankylosante	48
Figure 24 :	Taux de patients ayant une amélioration significative des douleurs rachidiennes au cours des 52 semaines de traitement.	52
Figure 25 :	Résultats et comparaisons statistiques des paramètres d'évaluation avant pilate (semaine 0) et après pilate (semaine 12 et semaine 24) dans les groupes I et II. 52	
Figure 26 :	Recommandation de stratégie thérapeutique globale de la spondylarthrite incluant le rhumatisme psoriasique de la Société française de Rhumatologie en 2022.....	53
Figure 27 :	Le microbiote intestinal et sa place (62)	58

<i>Figure 28</i> :	Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon montrant l'abondance relative des phyla majoritaires du microbiote intestinal humain (64)	59
<i>Figure 29</i> :	Diagramme à barres de l'abondance relative des différents phylums identifiés dans les microbiomes intestinaux de quinze pays.....	60
<i>Figure 30</i> :	Pathologies ou troubles fonctionnels associés à des dysbioses du microbiote intestinal (De Vos, 2012)	63
<i>Figure 31</i> :	Hypothèses physiopathologiques liant l'inflammation intestinale et articulaire	66
<i>Figure 32</i> :	Influence des vitamines B sur les bactéries intestinales (84).....	70
<i>Figure 33</i> :	Action potentielle des acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI) dans la restauration de l'eubiose dans le microbiote intestinal (86)	71
<i>Figure 34</i> :	Impact d'un régime riche en fibres sur le métabolisme de l'hôte.	72
<i>Figure 35</i> :	Principaux nutriments et contaminants ou ingrédients affectant la composition du microbiote intestinal (partie haute), relations avec la composition de la diète et les facteurs la déterminant (partie basse).Flèches vertes et rouges : facteurs favorables et défavorables.(99)	76
<i>Figure 36</i> :	Évaluation thérapeutique de la transplantation de microbiote fécal.	78
<i>Figure 37</i> :	Évaluation thérapeutique de la transplantation de microbiote fécal.	78

LISTE DES ABBREVIATIONS

- SA : Spondyloarthrite Ankylosante
- AR : Arthrite Réactionnelle/Réactive
- AP : Arthrite Psoriasique
- MII : Maladies Inflammatoires de l'Intestin
- TRL : Tool-like receptors
- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
- IL : Interleukine
- NO : Monoxyde d'azote
- Ig : Immunoglobuline A
- HLA : Antigène Leucocytaire Humain
- AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
- CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- ESR : Taux de sédimentation érythrocytaire
- PTH : Parathormone
- ALP : Phosphatase alcaline spécifique à l'os
- CPR : Protéine C-réactive
- DMO : densité minimale osseuse
- ALD : Affection Longue Durée
- TNF α : Tumor Necrosis Factor α
- ESSG : European Spondylarthropathy Study Group
- ASAS : Assessment of SpondyloArthritis international Society
- SEP : Sclérose en plaques
- AR : Arthrite Réactionnelle
- PR : Polyarthrite rhumatoïde
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- HAS : Haute Autorité de Santé
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- NFS : Numération de Formule Sanguine
- EVA : Evaluation Visuelle Analogique
- MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
- MC : Maladie de Crohn
- ENA : European Nucleotide Archive
- AGCS : Acides Gras Saturés
- AGPI : Acides Gras PolyInsaturés
- EPA : Acide EicosaPentaénoïque
- DHA : Acide DocosaHexaénoïque
- ALA : Acide α -Linoléique
- LPS : lipopolysaccharide
- AGCC : acides gras à chaîne courte
- TRP : tryptophane
- RCH : Recto-Colite Hémorragique
- TMF : transplantations de microbiote fécal

I. INTRODUCTION

La spondylarthrite ankylosante est une maladie rhumatismale inflammatoire chronique et fréquente. Elle appartient à la classe des affections rhumatismales connues sous le nom de spondylarthropathies. La spondylarthrite ankylosante (SA), l'arthrite réactive (AR), un sous-groupe de l'arthrite psoriasique (AP), l'arthrite/sacroiliite dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) et la spondylarthropathie indifférenciée sont toutes incluses dans le terme générique de spondylarthropathie.

Le concept des spondyloarthrites n'a cessé d'évoluer ces quarante dernières années pour essayer de décrire au mieux un groupe d'affections ayant plusieurs points communs, se chevauchant parfois et pouvant évoluer les unes vers les autres. Actuellement, et même si tous les mystères ne sont pas encore dévoilés, ce groupe d'affections est de mieux en mieux compris. La description clinique et le diagnostic de cette affection, indépendamment de sa prédisposition génétique ou de ses mécanismes immunopathologiques, sont aujourd'hui mieux compris grâce aux énormes progrès réalisés dans l'étude du génome humain, au développement de l'immunologie et à l'apport plus pratique des techniques d'imagerie contemporaines. Toutes ces évolutions ont inévitablement conduit à une meilleure prise en charge des patients grâce au nombre croissant de nouvelles thérapies issues de la recherche fondamentale, ou "biothérapies", mais aussi grâce à l'amélioration des méthodes d'application des traitements dits conventionnels et à la création d'instruments de plus en plus utiles pour le diagnostic de ces maladies.

Ces dernières années, les recherches sur l'interaction complexe entre le microbiote et le système immunitaire ont mis en évidence la contribution potentielle de la dysbiose, un déséquilibre dans la composition et la fonction des communautés microbiennes, à la pathogenèse des maladies auto-immunes. De plus en plus de preuves suggèrent que les perturbations du microbiote intestinal peuvent déclencher des réponses immunitaires aberrantes, conduisant à l'apparition et à la perpétuation des maladies auto-immunes.

Cette thèse vise à approfondir la relation complexe entre le microbiote et la SA, en explorant les mécanismes qui conduisent au développement et à la progression de la maladie.

En outre, nous examinerons l'influence des facteurs environnementaux, tels que l'alimentation et le mode de vie, sur la formation du microbiote et la modulation de la susceptibilité à la maladie chez les individus prédisposés à la SA.

En élucidant la relation complexe entre le microbiote et la SA, cette thèse vise à contribuer à la somme de connaissances sur la pathogenèse de la SA et à ouvrir la voie au développement d'approches thérapeutiques innovantes. La compréhension des mécanismes du microbiote impliqués dans la SA permettra non seulement de mieux comprendre l'étiologie de la maladie, mais aussi d'ouvrir de nouvelles voies pour la médecine personnalisée et les interventions ciblées, révolutionnant ainsi le paysage thérapeutique pour les personnes atteintes de cette maladie.

II. PARTIE I :
LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

A. LA MALADIE

La spondylarthrite ankylosante (SA) est une forme d'arthrite inflammatoire, mais également une maladie auto-immune. Spondylarthrite signifie « inflammation de la colonne », et ankylosante « fusion ».

Dans la spondylarthrite ankylosante, le système immunitaire attaque les tissus sains, principalement les ligaments et les tendons rattachés aux vertèbres de la colonne vertébrale.

Suite à cette attaque, le corps va essayer de « réparer » en synthétisant une nouvelle matrice osseuse. Les vertèbres commencent alors à fusionner, la colonne devient ainsi rigide et c'est ce qui provoque la douleur chez le patient, qui se manifeste par poussées principalement.

Cependant, même si du nouveau tissu osseux est formé, l'os original peut s'affiner, augmentant alors le risque de fractures.



Figure 1 : La spondylarthrite ankylosante

Au niveau des spondylarthropathies, qui sont le groupe des maladies arthritiques inflammatoires, la spondylarthrite ankylosante est celle qui est le plus souvent rencontrée.

Plusieurs éléments sont retrouvés dans chaque spondylarthropathies, notamment une atteinte du squelette axial et/ou périphérique. Cette atteinte, comme vu précédemment découle d'une inflammation au niveau des tendons et ligaments, qui va causer une raideur à ce niveau, raideur appelée enthésite.

Il peut également y avoir des manifestations autres qu'articulaires (inflammation de l'œil, inflammation intestinale...)

B. EPIDEMIOLOGIE

1. Prévalence

Les études de prévalence estiment qu'approximativement 0,3% de la population française est atteinte et près de la moitié souffre de forme sévère.

Cependant, il est admis que cette pathologie est sous-estimée du fait de la latence et de la difficulté du diagnostic.

Ces études sont difficiles à réaliser de par la confusion possible avec d'autres spondylarthropathies. (1)

2. Sex-ratio

La SA a longtemps été considérée comme une maladie à prédominance masculine. Celle-ci est cependant retrouvée de façon variable entre 2:1 et 9:1 (rapport hommes/femmes).

Ce rapport semble toutefois diminuer avec le temps, probablement en raison d'une meilleure sensibilisation à la maladie chez les femmes et d'une amélioration du diagnostic précoce dans l'ensemble du pays. (2)

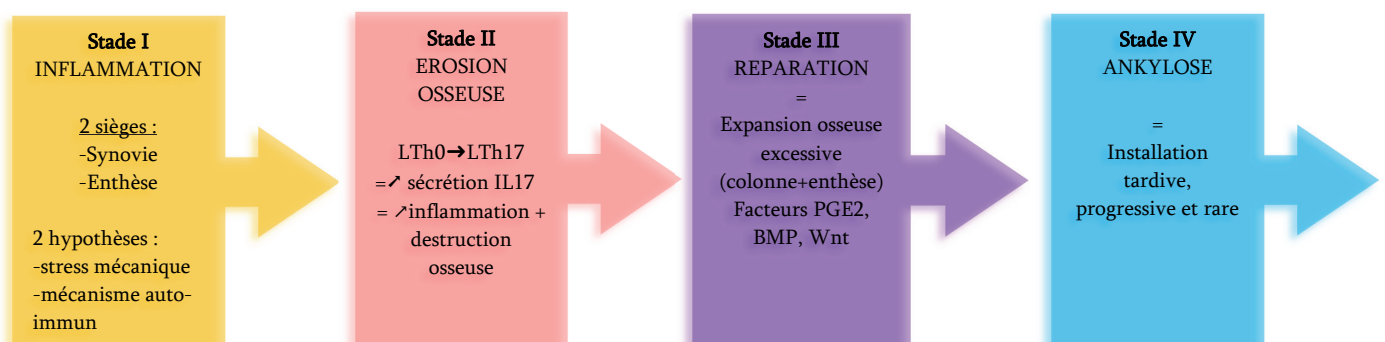
POPULATION	HOMMES : FEMMES
Tromso, Nord de la Norvège	3,9-6,1 : 1
Population caucasienne	2 : 1
Grèce	4,7 : 1
Suisse	1,9 : 1
Finlande	2,3 : 1
Singapour	3,2 : 1
Chine	4,5 : 1
Japon	5,4 : 1
Inde	9,1 : 1
Jordanie	4,2 : 1
Turquie	1,2 : 1

Figure 2 : Rapport entre les sexes dans la Spondylarthrite ankylosante

3. Age de début

À l'inverse de la polyarthrite rhumatoïde qui survient souvent chez l'adulte de plus de 50 ans, la spondylarthrite ankylosante se déclare souvent chez l'adolescent voire chez le jeune adulte (20-30 ans), d'ailleurs les premiers symptômes apparaissent dans 80% du temps avant l'âge de 30 ans, contre seulement 5% du temps après 45 ans. (3)

C. PHYSIOPATHOLOGIE



1. Inflammation

Le processus inflammatoire se déclare au niveau de 2 sièges :

- Au niveau du tissu synovial, qui est un tissu contenant le liquide synovial, lubrifiant de l'articulation
- Au niveau de l'enthèse, qui est la zone d'insertion des tendons, ligaments et capsules articulaires sur les os.

Le rôle principal de l'enthèse est de compenser les modifications de pression et tamponner les chocs, rôle acquis grâce à sa capacité à supporter de fortes contraintes mécaniques. (4)

Deux hypothèses tentent alors d'expliquer le mécanisme d'inflammation retrouvé au niveau de l'enthèse.

On retrouve premièrement un processus de stress mécanique, qui faciliterait l'apparition de micro-traumatismes, eux-mêmes responsables d'une augmentation de la vascularisation locale qui favoriserait le dépôt d'antigènes bactériens.

Les épitopes de ces antigènes seraient alors reconnus par les TLR (Toll-like receptors), exprimés à la surface des macrophages, monocytes et cellule dendritiques (rôle majeur dans la réponse inflammatoire et mécanismes de défense).

Suite à la reconnaissance du ligand par les TLR, les cellules de l'immunité innée sont activées, puis des médiateurs de l'inflammation sont produits (TNF- α , IL-1, IL-6, TGF- β). (5)

La seconde hypothèse se focalise sur un mécanisme auto-immun.

62% des patients atteints de spondylarthrite possèdent des LT-CD4+ dirigés contre le domaine G1 de l'agrécane. (6)

L'agrécane est un constituant du cartilage hydralin, il s'agit d'un protéoglycane qui va absorber les chocs.

Ce domaine G1 est également retrouvé au niveau de l'uvée, du squelette axial, et des cellules musculaires lisses du tissu artériel, où sont localisées les principales atteintes extra-articulaires de la SA.

Ces tissus porteurs du domaine G1 subissent eux aussi un stress mécanique, ce qui permet donc de ne pas exclure la première hypothèse.(6)

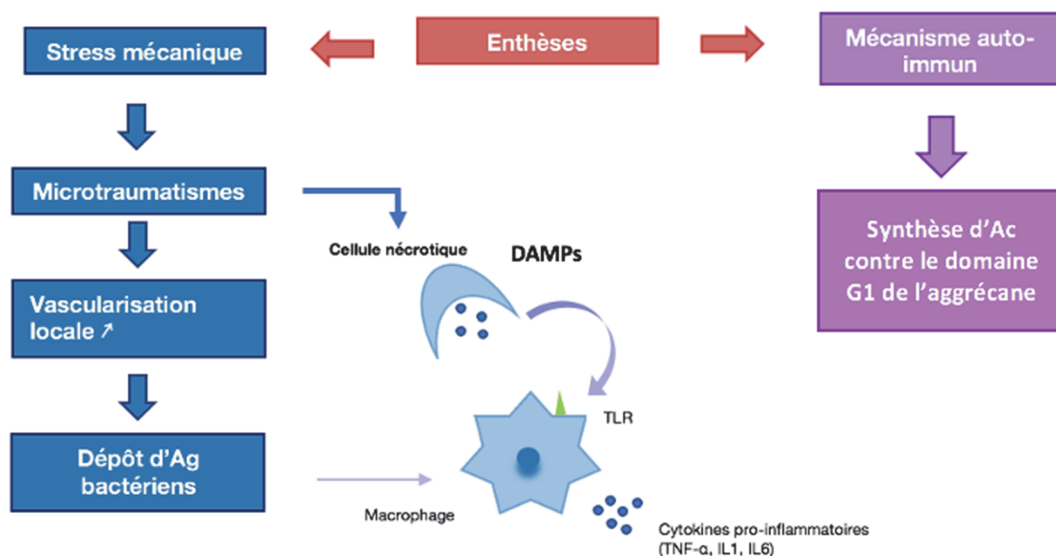


Figure 3 : Processus inflammatoire dans la spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante : un rhumatisme inflammatoire chronique, Frédérique Astier, Xavier Guillot, 2013

L'inflammation sera plus propice à se développer dans les tissus proches de l'enthèse car ils seront plus accessibles à l'infiltration cellulaire et à l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux ayant la capacité de drainer les cellules inflammatoires).

Chez les patients, un taux élevé de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), un facteur pro-angiogénique a été retrouvé au niveau des synovites périphériques, ce qui indique une vascularisation renforcée par processus angiogéniques.

Un taux important de macrophages a été retrouvé au niveau des synovites, ces macrophages produisent une quantité importante de TNF- α (cytokine pro-inflammatoire), mais une quantité moindre d'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire). (7)

2. Inflammation et érosion osseuse

L'antigène sera présenté aux Lymphocytes TCD4⁺ naïfs (Lymphocytes T helpers ou LTh0) par les cellules présentatrices d'antigènes.

Les cellules présentatrices d'antigènes vont sécréter de l'IL6 et de l'IL1 β (interleukines : rôles pro-inflammatoires), pour permettre la différenciation des LTh0 en LTh17.

Après cette différenciation, la cellule présentatrice d'antigène va sécréter de l'IL-23 qui va venir interagir avec son récepteur exprimé à la surface du LTh17, et qui permet la stabilisation et l'expansion de la lignée Th17, ainsi que la sécrétion d'IL17A et d'IL17F.

Au niveau de la synoviale, l'IL17 entraîne l'excrétion de facteurs chimiotactiques qui favorisent le recrutement de lymphocytes T, lymphocytes B, de monocytes et de polynucléaires neutrophiles.

Elle favorise la sécrétion de monoxyde d'azote (NO) responsable d'une destruction articulaire par les chondrocytes, les cellules dendritiques et les macrophages.

Elle augmente également l'expression du facteur RANK à la surface des ostéoclastes, favorisant l'érosion osseuse. L'ostéoclastogénèse et donc l'érosion osseuse peut être déclenchée par l'interaction entre RANK et son ligand présents à la surface de certains LTh17.

Le TNF- α , produit par les macrophages au niveau des synovites stimule l'angiogenèse et régule à la hausse la migration des leucocytes. Il active les lymphocytes et agit sur la synthèse des autres cytokines, chimiokines, prostaglandines.

Au niveau de la destruction articulaire, il va augmenter la prolifération des synoviocytes (cellules productrices de liquide synovial) et déclencher une cascade de médiateurs secondaires impliqués dans le recrutement de cellules inflammatoires. (8)

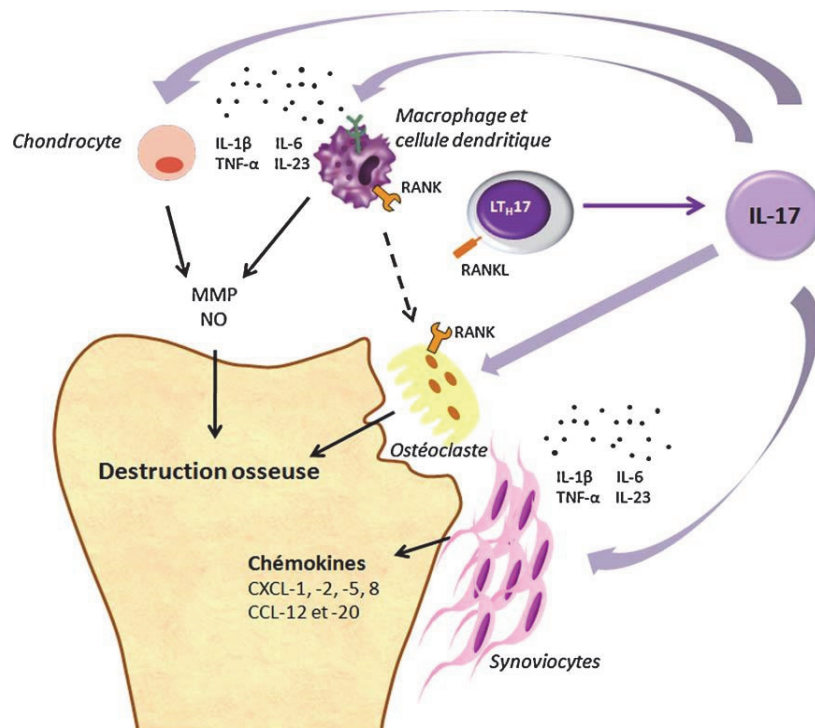


Figure 4 : Rôle des LT_{H17} dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde
 Les lymphocytes $TH17$: différenciation, phénotype, fonctions et implications en pathologie et thérapeutique humaine, M. Samson, 2011

3. Synthèse osseuse excessive

La synthèse osseuse excessive touche la majorité du squelette.

Au niveau de la colonne vertébrale, des dépôts osseux (syndesmophytes) se sont formés, et comblent les espaces entre les vertèbres.

Quand plusieurs vertèbres sont touchées, la colonne présente un aspect en bambou.

Dans certains cas, la formation d'excroissances osseuses peut également toucher les tendons, on parle alors d'enthésiophytes.

Ce processus de synthèse s'effectue au niveau de certains sites bien définis.(9)

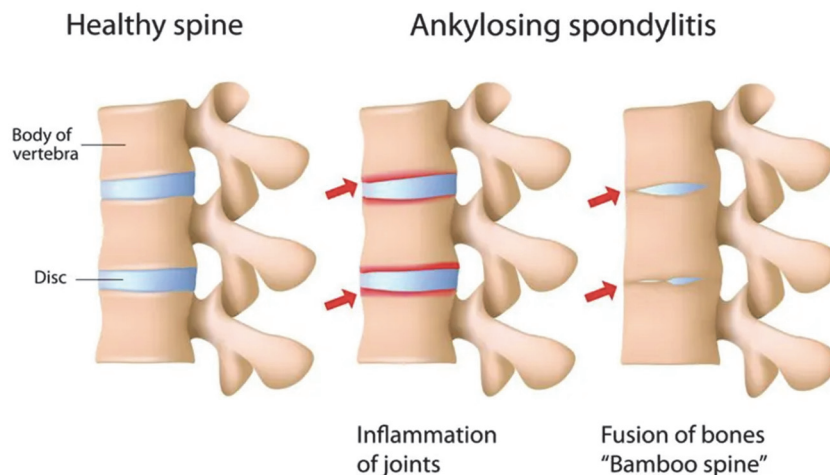


Figure 5 : SA et fusion des vertèbres

<https://www.spineuniverse.com/conditions/spinal-arthritis/ankylosing-spondylitis/ankylosing-spondylitis-spine-surgery>

Les ostéoblastes sont les cellules responsables de la minéralisation, du renouvellement et de la réparation de la matrice osseuse. Plusieurs signaux moléculaires entrent en jeu afin de réguler leur différenciation, on retrouve entre autres :

- La prostaglandine E2, qui est impliquée dans la stimulation de la prolifération et la différenciation des ostéoblastes, mais également dans la production des phosphatases alcalines (rôle dans la minéralisation osseuse).
- Les protéines BMP, responsables de la différenciation des cellules composantes du cartilages (chondrocytes).

BMP2 sera plutôt associée à un stade de différenciation précoce, tandis que BMP7 plutôt à un stade tardif.

Ces protéines BMP possèdent un antagoniste naturel : la protéine Noggin. Une carence de cette protéine chez les patients atteints de SA pourrait être à l'origine de la suractivité de la BMP2 impliquant un excès de synthèse osseuse car il n'y a plus rien pour réguler et freiner la différenciation des chondrocytes et donc des ostéoblastes.

L'utilisation de cet antagoniste comme traitement ou en prévention chez la souris souffrant d'ankylose de l'enthèse, a été efficace. (3)

- La protéine Wnt, qui est responsable de la différenciation des ostéoblastes. Cette protéine peut être inhibée par son récepteur antagoniste DKK-1 et par la sclérostine. Un peu comme vu précédemment, chez les patients atteints de SA, ces inhibiteurs sont défaillants, on retrouve donc une production accrue d'ostéoblastes qui n'est pas régulée. (9)

4. Ankylose

Dans certains cas, l'inflammation vient à bout des articulations entre les os, faisant en sorte qu'ils ne soient seulement reliés entre eux par des excréments osseux ou bien qu'ils aient fusionnés. Dans ces cas on parle alors d'ankylose.

C'est une évolution qui se fait dans un délai très variable pouvant aller de 1 à 20 ans.

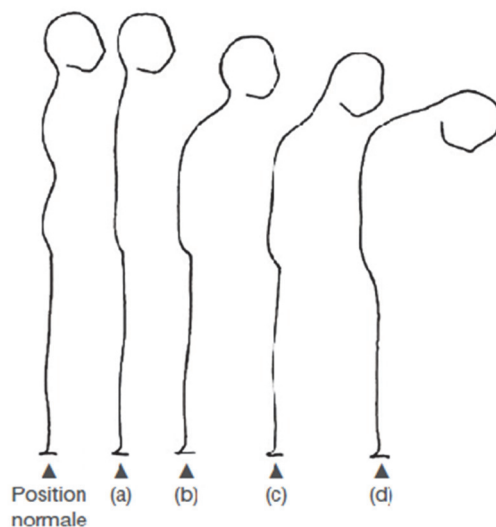
D. SYMPTOMATOLOGIE

1. Manifestations rhumatismales a) *Atteintes axiales*

Dans 80% des cas, la spondylarthrite ankylosante débute par une atteinte lombo-pelvienne qui se manifeste par une douleur sourde au niveau des fesses ou de la région lombaire inférieure ; qui traduisent une inflammation de l'articulation sacro-iliaque.

Cette douleur survient en deuxième partie de nuit, ce qui provoque des réveils nocturnes. On retrouve également chez les patients une raideur matinale durant 30 minutes.

Cet enraidissement peut également survenir dans la journée, après une période d'immobilité, mais il est totalement indépendant d'un quelconque effort physique.



La position normale de la colonne vertébrale est caractérisée par la lordose cervicale (A) puis la cyphose dorsale (B) et ensuite la lordose lombaire (C).

- d'abord il y a perte de la lordose lombaire (a)
- puis il y a exagération de la cyphose dorsale (b)
- puis l'ankylose empêche le patient de relever la tête (c)
- ensuite il y a perte de la lordose cervicale avec incapacité à regarder en face (d)

Figure 6 : Évolution de la mobilité rachidienne avec risque de perte de la lordose et la cyphose(10)

Ces douleurs sont souvent unilatérales, bilatérales ou « à bascule », lorsqu'elles alternent d'un côté à l'autre après une période de plusieurs semaines ou mois.

Les patients peuvent également ressentir des douleurs thoraciques antérieures (sterno-claviculaire ou sterno-costale) et/ou postérieures.

Ces douleurs entraînent une oppression thoracique débouchant sur une réduction de la capacité de ventilation pulmonaire.

Une atteinte du rachis cervical peut également avoir lieu avec soit des douleurs cervicales avec irradiation vers les omoplates, ou bien des douleurs occipitales avec irradiation vers le cuir chevelu.

Il existe également des atteintes coxo-fémorales qui représentent un critère de sévérité de la maladie.(11)

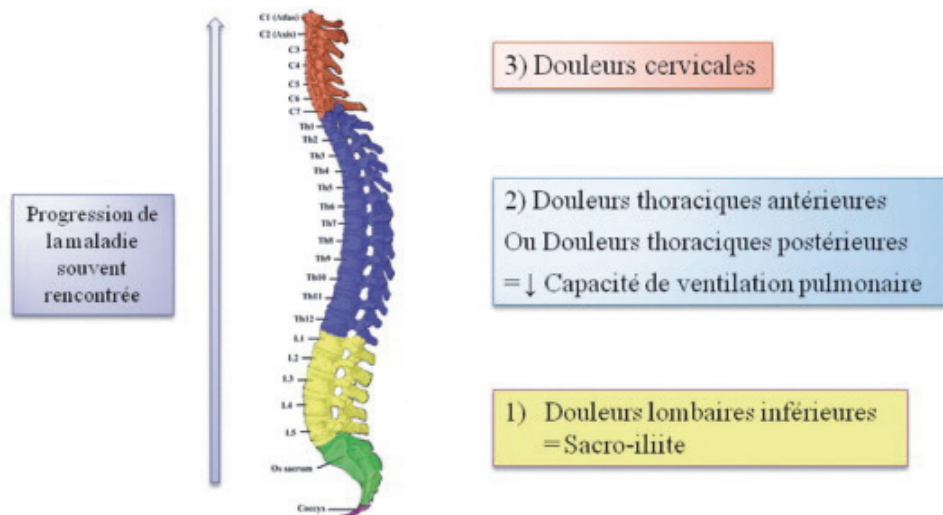


Figure 7 : Progression de la spondylarthrite ankylosante au niveau de la colonne vertébrale et types de douleurs
La spondylarthrite ankylosante : un rhumatisme inflammatoire chronique, Frédérique Astier

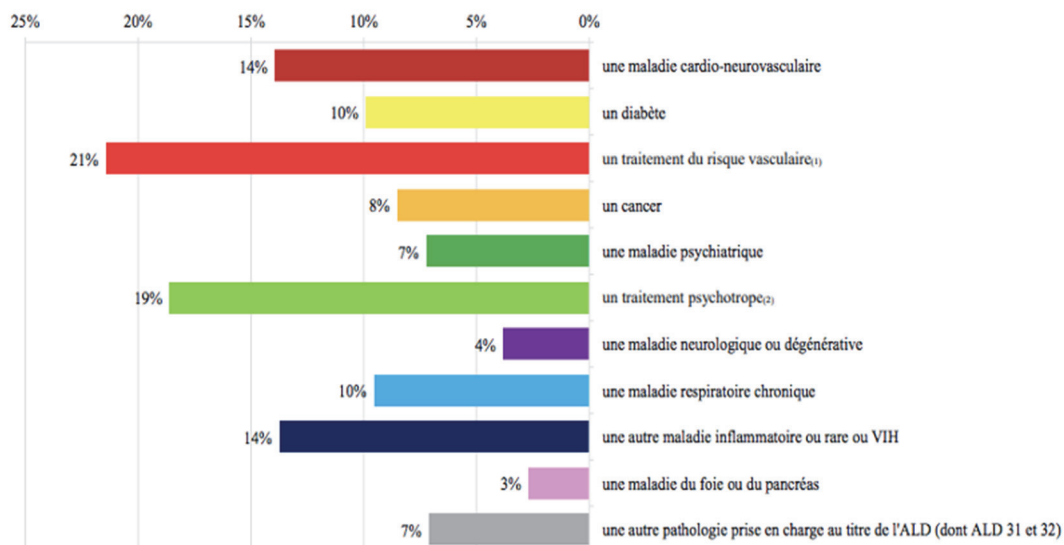
b) *Atteintes périphériques*

Dans 20% des cas les formes cliniques débutent par une atteinte articulaire périphériques. Cependant 60% des patients développeront des arthrites périphériques lors de l'évolution de la maladie (6).

Elles se distinguent par diverses caractéristiques :

- L'atteinte est asymétrique, mono, oligo ou rarement polyarthrite
- Elle est fréquemment associée à une atteinte de l'enthèse environnante
- L'évolution est résolutive ou récidivante
- Atteinte distale des doigts et orteils sous forme de dactylite ou « doigts en saucisses » liée à une inflammation des gaines tendineuses associée à une enthésite. (11)

2. Manifestations extra-articulaires



Source : SNIIRAM/SNDS / Tous régimes confondus
 Note : une personne peut être atteinte par plusieurs pathologies (prévalences non sommables)

SNIIRAM/SNDS/ Tous régimes confondus (Source : Ameli)

Figure 8 : Parmi les personnes prises en charge pour SA et maladies apparentées, pourcentage de personnes avec au moins...

a) *Atteinte intestinale*

Une inflammation de l'intestin est retrouvée chez 50 à 60 % des sujets. Lorsqu'elle est symptomatique, elle se manifeste par des troubles du transit à type de diarrhée. Ces manifestations doivent faire rechercher une spondylarthrite satellite d'une entérocolopathie inflammatoire (MICI : maladie de Crohn ou Rectocolite Hémorragique). (12)

b) *Atteinte pulmonaire*

Il y a plusieurs explications quant aux atteintes pulmonaires. L'explication la plus probable est un processus inflammatoire spécifique à la maladie dont l'évolution est parallèle à celle des manifestations articulaires. Une autre hypothèse pourrait être des atteintes restrictives liées à une ankylose et donc une rigidité de la paroi thoracique, entraînant alors une diminution de l'expansion thoracique et par conséquent une capacité pulmonaire réduite. Les atteintes pulmonaires peuvent toucher jusqu'à 52% des patients.(12)

c) *Atteinte rénale*

Parmi les anomalies rénales retrouvées chez les patients atteints de SA, on retrouve les glomérulonéphrites associées à un dépôt d'IgA (Immunoglobuline A), ainsi que des dépôts amyloïdes. L'amylose est une protéine retrouvée chez les personnes atteintes de maladie inflammatoire chronique, elle est normalement soluble, mais par la suite devient non soluble et se dépose sur les organes en compromettant leur fonctionnement. L'atteinte rénale peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique, elle est donc à surveiller. La diminution de la fonction rénale peut toucher entre 10 et 35% des personnes souffrant de SA. (12)

d) *Atteinte oculaire*

L'œil est l'organe le plus touché chez les patients atteints de SA. La plus commune des manifestations est l'uvéite antérieure aiguë. Les patients atteints de SA ont entre 20-30% de risque de la développer, et cette prévalence augmente avec la durée de la maladie. Elle se caractérise par un œil rouge, douloureux avec une photophobie, des larmoiements et une diminution de l'acuité visuelle. Elle guérit généralement en quelques semaines ou mois sans déficience visuelle résiduelle mais les récurrences sont fréquentes. Elle peut survenir sans relation avec les poussées articulaires. (12)

e) *Atteinte cardiaque*

La prévalence des pathologies cardiaques chez les sujets atteints de SA seraient de 10-33% Les complications cardiaques chez un patient atteint de SA sont liées à un phénomène inflammatoire sclérosant au niveau de la crosse de l'aorte, conduisant à une insuffisance aortique, ou au niveau du septum ventriculaire, entraînant des troubles de la conduction tels qu'un BAV (Bloc Auriculo-Ventriculaire). Elles peuvent aussi toucher les fibres élastiques et musculaires de la paroi aortique et diminuer sa distensibilité. On peut également rencontrer des insuffisances aortiques.(12)

f) Atteinte cutanée

10 à 25% des patients sont atteints de lésions psoriasiques, lésions érythémato-squameuses. L'association entre spondylarthrite ankylosante et psoriasis a été reconnue comme un facteur contributif d'une plus mauvaise évolution de la maladie. L'articulation sacro-iliaque et la colonne vertébrale sont touchées chez 5 % des patients atteints de psoriasis. Les patients atteints de psoriasis concomitant ont tendance à présenter une atteinte articulaire plus périphérique(12)

g) Atteinte osseuse

La prévalence d'une atteinte osseuse (ostéoporose et fractures vertébrales) chez les patients est de 10-18%, mais d'après certaines études ce pourcentage tend à augmenter (jusqu'à 60%) (13) Une ostéoporose peut survenir dès les stades précoces de la maladie provoquant ainsi une diminution de la masse osseuse, principalement au niveau de la colonne vertébrale. L'ostéoporose rachidienne densitométrique pourrait être dû à une inflammation systémique, une immobilisation prolongée ou une restriction des mouvements quand le patient souffre trop. Les conséquences au long terme seront des fractures vertébrales majoritairement, qui varieront en fonction de la durée et sévérité de la maladie. Ces fractures semblent apparaître plus fréquemment chez les patients souffrants d'atteintes périphériques.

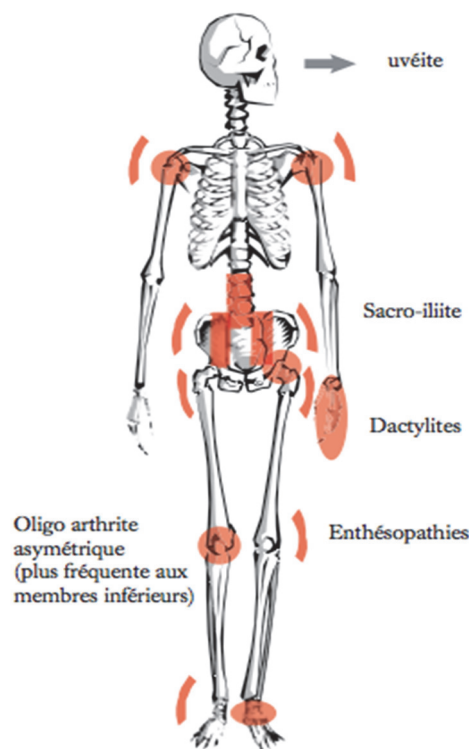


Figure 9 : Caractéristiques cliniques des spondylarthropathies

http://www.rhumatologie.org/client/publications/Le_Rhumatologue_Juillet_2010.pdf
Schéma tiré d'une conférence de Sieper faite en mai 2008.

Elles pourraient amplifier les douleurs rachidiennes, accentuer la courbure dorsale et aggraver l'insuffisance respiratoire, voire même augmenter le risque de complications neurologiques car les nerfs et la moelle épinière seront comprimés. (12)

h) Atteinte génito-urinaire

L'atteinte la plus fréquente est l'urétrite aseptique (avec une leucocyturie stérile, c'est-à-dire qu'on retrouve un taux de leucocytes supérieur à 10 000 par mL d'urine mais la mise en culture n'a pas révélé de présence bactérienne).

Certains germes comme *Chlamydia trachomatis* peuvent être à l'origine d'arthrites réactionnelles (désigne l'inflammation d'une articulation suite à une infection antérieure).

Des prostatites, salpingites et cervicites ont également été observées.

Ces signes surviennent généralement 4 à 6 semaines avant l'apparition des manifestations articulaires.(14)

i) Atteinte musculaire

Le manque d'activité physique, la raideur de la nuque et des épaules pourraient être à l'origine d'une fatigabilité musculaire vertébrale sévère.

Elle pourrait alors entraîner une atrophie des fibres musculaires de types I et II, elle-même à l'origine de la flexion et des déformations progressives du rachis.

j) Atteinte psychiatrique

Les troubles psychiatriques sont fréquents dans les maladies auto-immunes. On retrouve principalement la dépression, mais également des troubles anxieux, des troubles de l'humeur comme la bipolarité, voire des troubles psychotiques.

Les troubles psychiatriques dans les maladies auto-immunes sont généralement dus à des mécanismes de la maladie auto-immune qui agissent directement sur le cerveau.

Il y a une production de certains médiateurs de l'inflammation qui vont entraîner une perturbation de la production de certains neurotransmetteurs.

D'autre part, les anticorps produits dans les maladies auto-immunes vont attaquer certaines zones et cellules cérébrales, ce qui va modifier la production des neurotransmetteurs.

Cependant, il ne faut pas écarter la possibilité que les troubles anxieux et la dépression, puissent être liés à une réaction psychologique à la maladie auto-immune qui reste une maladie pouvant occasionner douleurs physiques, ou même être l'effet secondaire de la corticothérapie, traitement de référence des maladies auto-immunes et qui peut entraîner des troubles de l'humeur.

E. CAUSES

1. Facteurs génétiques

a) Rôle de l'HLA-B27

L'antigène humain leucocytaire B27 ou HLA-B27 est une molécule appartenant au Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I. Le CMH est une région génétique localisée sur le bras court du chromosome 6 ou 6p qui code pour des molécules intervenant dans la régulation des réponses immunitaires innée et adaptative(15)

C'est dans les années 70 que les premières études marquantes sont réalisées afin d'établir une corrélation entre la SA et l'antigène HLA B-27.

- L. Schlosstein (*High Association of an HL-A Antigen, W27, with Ankylosing Spondylitis, 1973*) rapportait une fréquence plus élevée de l'antigène tissulaire HLA-B27 parmi 40 patients atteints de SA de 88 % (contre 8 % parmi 906 témoins).

- D.A. Brewerton (*Ankylosing spondylitis and HL-A 27,1973*) rapportait une fréquence plus élevée de l'antigène tissulaire HLA-B27 parmi 75 patients atteints de SA de 96 % (contre 4 % parmi 75 témoins).

Puis, l'hypothèse de l'implication directe de ce gène s'impose progressivement. Les modèles animaux de rats transgéniques pour le B27 viendront ultérieurement conforter cette hypothèse. Les lignées de rats transgéniques surexprimant le gène B27 ont développé spontanément, entre la 6e et la 10e semaine de vie, une maladie inflammatoire proche de la SA humaine appelée. (16)

POPULATION	FREQUENCE DE HLA-B27 (%)	PREVALENCE DE LA SA (%)
Indiens Haïdas (Ouest-Canada)	50%	4,5–10%
Esquimaux d'Alaska	25-40 %	0,2-0,4 %
Norvège	16%	1,1-1,4%
Islande	15%	0,13%
Finlande	12-16%	0,15-1,6%
République Tchèque	10%	0,94%
Allemagne	9,5%	0,55-0,86%
Grèce	5,4%	0,24-0,29 %
Chine	2-9%	0.19–0.54 %
Afrique (Congo, Nigeria)	<1%	Rare
Japon	0,5%	0.007–0.2 %

Figure 10 : Récapitulatif des variations géographiques de la prévalence de la spondylarthrite ankylosante et de la fréquence de HLA-B27 dans le monde

Actuellement nous savons que 90 à 95 % des patients souffrant de spondylarthrite sont HLA-B27 positifs. Cependant, cet antigène est aussi retrouvé chez 8% des sujets sains de la population générale.

Le risque relatif de développer la maladie est 100 fois plus élevé chez un porteur HLA-B27 que chez un non porteur. Par contre, être HLA- B27 positif ne suffit pas à provoquer la maladie. (7)

Deux théories concernant l'implication de HLA-B27 sont identifiées, complémentaires l'une de l'autre :

- Celle du peptide arthritogène : le HLA-B27 aurait la propriété de présenter un ou plusieurs peptides du soi dérivant d'un antigène à des lymphocytes T autoréactifs, ce qui déclencherait ainsi une réaction immunitaire. (11)
- Celle du mimétisme moléculaire : il existerait des homologies de séquence entre un peptide du soi présenté par HLA-B27 et un antigène d'origine bactérienne ou virale, ce qui générerait une réponse immunitaire croisée contre l'agent pathogène responsable de l'infection et le peptide présenté par HLA-B27. (11,17)

	HLA-B27+	HLA-B27-
Manifestations ophtalmologiques	38,9%	12,5 %
Manifestations pulmonaires	4,2%	0 %
Manifestations cardiaques	4,3 %	0 %
Manifestations intestinales	19,4%	37,5%
Manifestations cutanées	19,7%	25%
Manifestations uro-génitales	4%	25%

Figure 11 : Apparition des affections en fonction de l'apparition de HLA-B27

b) Rôle de l'interleukine 23

L'IL-23 est une cytokine pro-inflammatoire produite par les cellules dendritiques, les macrophages et d'autres cellules présentatrices d'antigènes (CPA) comme les kératinocytes. Elle possède un rôle central dans la régulation des mécanismes de l'inflammation, et fait le lien entre immunité innée et adaptative.

Elle active les lymphocytes Th17 et la sécrétion de l'IL-17, cytokine pro-inflammatoire à l'origine de la production d'IL-1, d'IL-6, du TNF- α et des chimiokines pro-inflammatoires. (18)

Comme vu précédemment au niveau de la physiopathologie ; il y a un lien entre les taux sériques d'IL-17 et les patients atteints de SA.

Les cellules Th17 circulantes sont plus importantes chez les patients touchés par la SA, et l'IL-17 a été trouvée dans le liquide articulaire d'enfants atteints d'arthrite liée à l'enthésite (18)

Une étude menée sur des souris transgéniques surexprimant chacune des sous-unités de l'IL-23 a montré que ces souris développaient spontanément des maladies inflammatoires. (19)

Ces connaissances ont alors conduit au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques consistant à bloquer l'IL-23 par un anticorps monoclonal recombinant humain.

2. Facteurs extérieurs

a) Tabac

Le tabagisme est l'un des facteurs de risque majeurs dans l'apparition de la polyarthrite rhumatoïde. (20)

Il a été démontré que l'exposition à la fumée de cigarette entraîne une dépression des fonctions phagocytaires et antibactériennes des macrophages alvéolaires, une diminution de la réponse des anticorps primaires, une atténuation des lymphocytes T et une baisse de la production de TNF. (21)

Chez les patients atteints de SA, le tabac a été associé à une augmentation de l'activité de la maladie (22), à une altération fonctionnelle plus importante (23), à une qualité de vie plus médiocre (24), et à plus de lésions radiographiques (25).

Paramètres	Patients atteint de SA (n=30)		Valeur P
	Fumeurs (n=19)	Non fumeurs (n=11)	
Age (années)	34.9 ± 8.1	29 ± 8.4	0,2
Durée de la maladie (années)	11.3 ± 6.1	6.6 ± 3.9	0,3
Raideur matinale (min)	76.6 ± 58.3	41 ± 23.4	0,02
Expansion thoracique	3.4 ± 1.2	5.0 ± 1.1	0,002
Test de Schober (cm)	1.4 ± 1.2	2.5 ± 1.0	0,02
Affection articulaire périphérique N (%)	11 (57.9)	4 (36.4)	0,5
Globules blancs (103/mm ³)	6.7 ± 1.5	7.8 ± 1.4	0,8
Plaquettes (103/mm ³)	260 ± 13.7	272.7 ± 36.9	0,6

Figure 12 : Comparaison entre les patients fumeurs et non-fumeurs atteints de spondylarthrite ankylosante

Ce tableau présente une étude de 2014 réalisée sur 30 patients masculins atteints de SA. Leur âge moyen était de 32,7 ± 8,6 ans et la durée de la maladie de 9,6 ± 5,8 ans. Ils ont été divisés en deux groupes en fonction de leur statut tabagique. (26)

L'expansion thoracique permet la mesure de différence de périmètre du thorax entre une inspiration maximale et une expiration maximale, il faut prendre en compte que la douleur ou la raideur articulaire costo-vertébrale limitent l'expansion thoracique à l'inspiration.

Le test de Schober est un test de flexibilité qui permet de mesurer la mobilité du rachis lombaire. La valeur du test correspond à la distance séparant l'extrémité des doigts et du sol lorsque le patient, pieds joints, bascule le buste vers l'avant en déroulant le dos, bras tendus, pour tenter de toucher le sol avec les doigts.

Une corrélation significative a été considérée comme telle si $p < 0,05$: donc dans cet exemple nous pouvons inclure la raideur matinale, l'ampliation thoracique, ainsi que le test de Schober.

b) *Chlamydia trachomatis*

Certaines infections, sont parfois suivies du développement d'une arthrite réactive, en particulier chez les porteurs de HLA-B27.

Une étude réalisée en 2022, sur 138 patients entre 2015 et 2021 a fait le lien entre *C.trachomatis* et spondylarthrite. (27)

Sur les 138 participants, *C.trachomatis* a été diagnostiqué sous forme de monoinfection chez 87 (63 %) patients, dont 52 (59,8 %) étaient des femmes et 35 (40,2 %) étaient des hommes. 21 patients atteints de SA étaient sans co-infections et 30 patients présentaient 2 co-infections voire plus.

La présence d'une infection à *C trachomatis* chez les patients atteints de SA influence les manifestations cliniques de la maladie. La forme périphérique de SA associée à une infection à *C. trachomatis* se caractérise par l'apparition de la maladie après avoir subi une infection urogénitale antérieure. La forme axiale associée à l'infection à *C.trachomatis* se caractérise par l'implication notamment des petites articulations des mains et des plantes au début de la maladie.(27)

c) Vitamine D

Dans la pathologie de la SA, l'inflammation et l'ossification jouent un rôle primordial et provoquent de nouvelles formations osseuses dans la colonne vertébrale ainsi qu'une ankylose. On pense que l'immobilisation et la non-utilisation de la colonne vertébrale en raison de la douleur rachidienne et/ou de la restriction des mouvements sont des facteurs causals dans le développement de l'ostéoporose.

En outre, les médicaments utilisés pour le traitement, les troubles hormonaux et les facteurs génétiques contribuent également au développement de l'ostéopénie/ostéoporose.

Il a été démontré que chez les patients atteints de SA, l'activité élevée de la maladie était liée à des altérations du métabolisme de la vitamine D et à une augmentation de la résorption osseuse. De plus, la vitamine D joue un rôle régulateur sur le système immunitaire à la fois au niveau cellulaire et par la médiation des cytokines.(28)

Une étude réalisée en 2010 a démontré la relation entre les taux d'ostéoporose et de vitamine D et l'activité de la maladie dans la spondylarthrite ankylosante.

Dans cette étude, il y avait un total de 100 patients, 75 hommes et 25 femmes dans le groupe de patients et un total de 58 individus, 46 hommes et 12 femmes, dans le groupe de contrôle.

Tous les patients atteints de SA et le groupe témoin étaient physiquement actifs au cours des 12 derniers mois. Toutes les femmes étaient en période de pré-ménopause. Les personnes ayant des antécédents de fracture non liée à l'ostéoporose vertébrale n'ont pas été incluses dans l'étude. (28)

Les valeurs d'ESR et de CRP sont significativement plus élevées dans le groupe de patients que dans le groupe témoin ($p < 0,0001$). Dans le groupe de patients, le taux moyen de 25-(OH)D3 était de $21,70 \pm 12,17$ mmol/l et dans le groupe témoin, il était de $32,70 \pm 8,77$ mmol/l, étant significativement plus bas dans le groupe de patients ($P < 0,0001$).

Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes en termes de valeurs de PTH et d'ALP spécifique aux os ($P > 0,05$). Les valeurs de calcium total et de calcium ionisé étaient significativement plus faibles dans le groupe de patients ($P < 0,05$ et $P < 0,01$, respectivement).

	Spondylarthrite ankylosante (n=100)	Groupe contrôle (n=58)	p
Age (années)	39.9 ± 10.9	38.1 ± 9.6	>0.05
Genre (Hommes/femmes)	75/25	46/12	
Durée de la maladie (années)	10.50 ± 7.84		
IMC (kg/cm ²)	26.05 ± 4.38	25.90 ± 4.50	>0.05
Taux de sédimentation érythrocytaire (ESR) (mm/h)	26.31 ± 20.54	7.53 ± 6.09	<0.0001*
CRP Protéine C-réactive (mg/L)	21.43 ± 19.90	3.57 ± 1.73	<0.0001**
25-(OH) D3 25-hydroxyvitamine D3 (mmol/L)	21.70 ± 12.17	32.70 ± 8.77	<0.0001**
Parathormone PTH (pmol/L)	3.95 ± 1.90	3.65 ± 1.27	>0.05
Phosphatase alcaline spécifique à l'os (IU/L)	24.83 ± 12.65	22.96 ± 8.20	>0.05
Calcium total (mg/dL)	9.57 ± 0.38	9.72 ± 0.45	<0.05**
Calcium ionisé (mg/dL)	4.64 ± 0.25	4.75 ± 0.22	<0.01**

Figure 13 : Les paramètres démographiques et de laboratoire des patients atteints de spondylarthrite ankylosante et du groupe témoin

** : différence statistique significative

La seconde partie de l'étude a été consacrée aux prises de mesures de densité minérale osseuse du groupe de patients et du groupe témoin. (28)

Lors des mesures de la DMO (densité minimale osseuse), les valeurs du groupe de patients obtenues dans les régions lombaire latérale, fémorale totale, du cou et du triangle de Ward se sont avérées significativement plus faibles que celles du groupe témoin ($P < 0,0001$, $P < 0,0001$, $P < 0,01$ et $P < 0,0001$, respectivement). Aucune différence significative n'a été notée entre les mesures lombaires antérieures-postérieures ($P > 0,05$). Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

	Spondylarthrite ankylosante (n=100)	Groupe contrôle (n=58)	p
Lombaire antéro-postérieur (g/cm^2)	0.986 ± 0.216	0.987 ± 0.102	>0.05
Lombaire latéral (g/cm^2)	0.737 ± 0.189	0.838 ± 0.111	$<0.0001^*$
Col du fémur (g/cm^2)	0.814 ± 0.150	0.890 ± 0.131	$<0.01^{***}$
Triangle de Ward (fémur) (g/cm^2)	0.664 ± 0.194	0.765 ± 0.143	$<0.0001^*$
Fémur total (g/cm^2)	0.890 ± 0.144	0.970 ± 0.114	$<0.0001^*$

Figure 14 : Les valeurs de densité minérale osseuse du groupe de patients et du groupe témoin

** : différence statistique significative

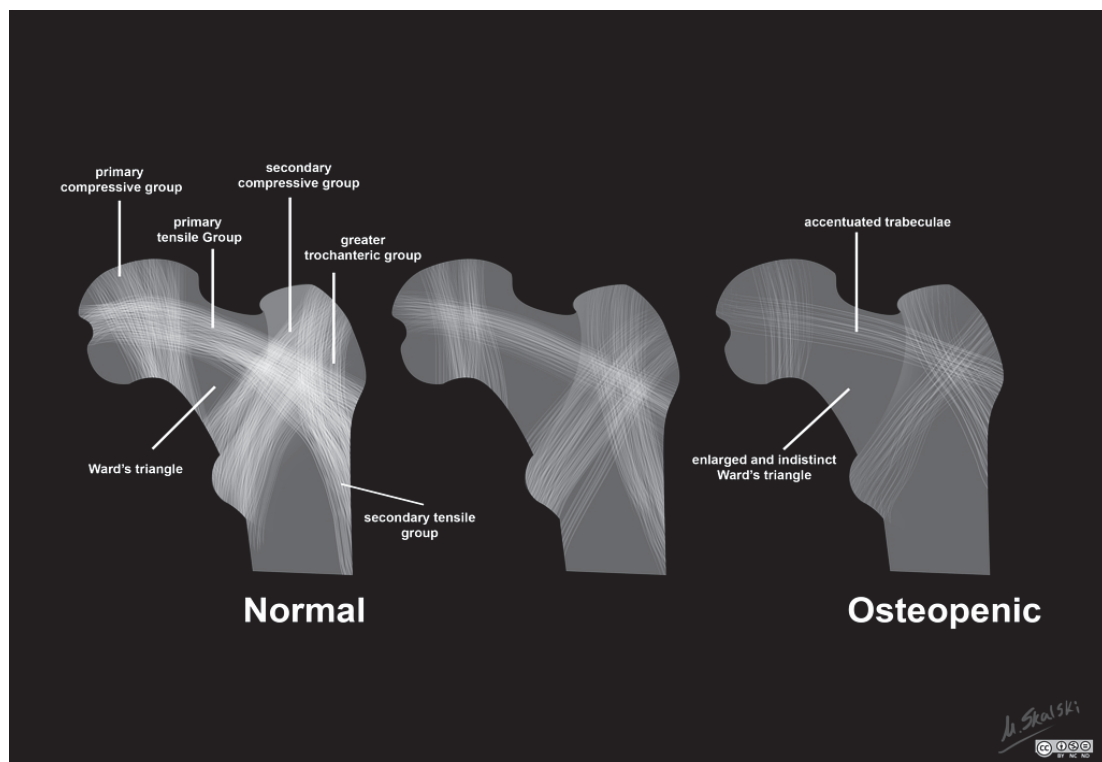


Figure 15 : La densité minérale osseuse du triangle de Ward, déterminée par absorptiométrie à rayons X à double énergie, est un indicateur sensible de l'ostéoporose. *Endocr Pract.* 4 (2): 69-72.

Dans une autre partie de l'étude, les patients atteints de SA ont été observés et divisés en deux groupes, avec ou sans ostéoporose, en fonction des valeurs de la DMO lombaire latérale. Une valeur de DMO lombaire latérale de 0,650 g/cm² a été prise comme seuil et les patients présentant des valeurs inférieures ont été considérés comme souffrant d'ostéoporose.

Selon cette méthode, l'ostéoporose a été trouvée chez 32 % des patients atteints de SA. Chez les patients atteints de SA souffrant d'ostéoporose, les valeurs d'ESR et de CRP étaient plus élevées à un niveau statistiquement significatif, par rapport aux patients sans ostéoporose ($P < 0,05$). Aucune différence n'a été constatée entre les groupes en termes de 25-(OH)D₃, de PTH et d'ALP spécifique aux os ($P > 0,05$), alors que les taux de calcium total et ionisé étaient significativement plus faibles chez les patients atteints d'ostéoporose ($P < 0,05$, $P < 0,01$).

	Ostéoporose positive (n=32)	Ostéoporose négative (n=68)	p
Taux de sédimentation érythrocytaire (ESR) (mm/h)	33.09 ± 19.96	23.12 ± 20.17	<0.05**
CRP Protéine C-réactive (mg/L)	29.89 ± 25.48	17.45 ± 15.31	<0.05**
25-(OH) D ₃ 25-hydroxyvitamine D ₃ (mmol/L)	21.17 ± 13.31	21.96 ± 11.69	>0.05
Parathormone PTH (pmol/L)	4.28 ± 2.74	3.79 ± 1.34	>0.05
Phosphatase alcaline spécifique à l'os (IU/L)	26.30 ± 12.48	24.13 ± 12.76	>0.05
Calcium total (mg/dL)	9.45 ± 0.41	9.63 ± 0.36	<0.05**
Calcium ionisé (mg/dL)	4.54 ± 0.29	4.69 ± 0.20	<0.01***

Figure 16 : Comparaison des patients atteints de spondylarthrite ankylosante avec et sans ostéoporose
 ** : différence statistique significative

F. DIAGNOSTIC

1. Diagnostic clinique

a) Examen clinique

L'examen clinique doit analyser et rechercher avec précision les signes caractéristiques des spondylarthrites.

Parmi ceux-ci nous retrouvons entre autres : (14)

- **Le syndrome pelvi-rachidien** : Les enthésopathies axiales, peuvent toucher le bassin, la colonne vertébrale ainsi que la paroi thoracique. La plupart des inflammations lombaires et dorsolombaires de la colonne vertébrale se produisent dans ces régions. L'existence d'au moins quatre des cinq caractéristiques suivantes (début avant 40 ans, début insidieux, évolution sur plus de trois mois, présence d'une raideur matinale, soulagée par l'exercice) rend plus probable qu'improbable le caractère inflammatoire d'une affection.
La douleur thoracique peut être classée comme antérieure ou postérieure. Dans certains cas, l'atteinte antérieure peut provoquer un œdème de la paroi thoracique.
- **Le syndrome enthésopathique périphérique** : Une talalgie inflammatoire rétro- et sous-calcanéenne chez un jeune patient doit invariablement faire évoquer le diagnostic de SEP. Cette affection étant de nature inflammatoire, la douleur s'installe fréquemment dès que le patient se lève et entraîne une difficulté à faire les premiers pas. D'autres enthésopathies touchant le grand trochanter, le pubis et la tubérosité tibiale antérieure provoquent également des douleurs inflammatoires particulières.
- **Le syndrome articulaire périphérique** : une oligoarthrite des membres inférieurs, touchant principalement les genoux et les chevilles, se présente avec les symptômes reconnaissables. Elle est présente chez 30 % des patients souffrant le SA. Il y a deux localisations spécifiques :
 - o L'atteinte coxo-fémorale, est un signe de sévérité, elle est extrêmement prévalente (20 à 40 % des patients) dans la SA et survient fréquemment au cours des cinq premières années de la maladie.
 - o Une tuméfaction inflammatoire érythémato-violacée dite en saucisse des orteils et des doigts très spécifique est assez rare, peut être observée par exemple seulement dans 5 à 10 % des arthrites réactionnelles à *Chlamydia trachomatis*.
- **Le syndrome extra-articulaire** : les symptômes généraux tels que l'asthénie, la perte de poids et la fièvre peuvent être observés. En outre, ces symptômes sont plus fréquents dans les formes tardives (> 50 ans).

L'uvéite est l'indication extra-articulaire la plus typique. Un œil rouge et douloureux est le résultat d'une uvéite antérieure. Sa prévalence, associée au HLA B27, varie en fonction de la spondylarthrite. Elle est observée dans 30% des cas de SA et peut être présente pour la première fois chez 2 à 5% des patients.

Tous les autres symptômes extra-articulaires vus précédemment peuvent également servir d'outils diagnostics (psoriasis cutané, lésions digestives, signes génito-urinaires...).

b) Critère de classification

Les critères de New York modifiés en 1984 restent la référence pour le diagnostic de SA qui nécessite l'existence d'une sacro-iliite radiologique.

CRITERES CLINIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Lombalgie avec raideur de plus de 3 mois, améliorées à l'effort, mais ne cédant pas au repos • Limitation des mouvements du rachis lombaire à la fois dans le plan frontal et sagittal • Limitation de l'ampliation thoracique par rapport aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe
CRITERES RADIOLOGIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Sacro-illite radiologique : Bilatérale de grade ≥ 2 OU unilatérale de grade 3 ou 4
DIAGNOSTIC	<ul style="list-style-type: none"> • SA définie : critère radiologique + au moins un critère clinique • SA probable : présence des 3 critères cliniques OU critères radiologique sans aucun de ces critères cliniques

Figure 17 : Critères de classification de la spondylarthrite ankylosante (SA) : critères de New York modifiés (1984) (29)

Attention, ces critères de classification ne sont pas adaptés à un diagnostic précoce car certains critères ont une apparition tardive (limitation de l'ampliation thoracique). De plus, le critère radiologique de cette classification est discutable car il est difficile de distinguer les sacro-iliites de stade 1 et 2, la marge d'erreur étant d'au moins 20 % (30)

SIGNES CLINIQUES OU ANTECEDENTS	Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale dorsale ou lombaire	1
	Oligoarthrite asymétrique	2
	Douleurs fessières uni- ou bilatérales, douleurs fessières à bascule	1
	Doigt ou orteil « en saucisse »	2
	Talalgie ou autre enthésopathie	2
	Iritis	2
	Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début de l'arthrite	1
	Diarrhée moins d'un mois avant de début de l'arthrite	1
	Présence ou antécédent de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entérocolopathie chronique	2
SIGNES RADIOLOGIQUES	Sacro-illite radiologique \geq stade 2 si bilatéral OU \geq 3 si unilatéral	3
TERRAIN GENETIQUE	Présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédent familial de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocolopathie chronique	2
SENSIBILITE AU TRAITEMENT	Amélioration en 48 heures des douleurs par anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou rechute rapide (48 heures) à leur arrêt	2
DIAGNOSTIC		Si score total ≥ 6

Figure 18 : Critère de classification des spondylarthrites selon l'ESSG (1991) (25)

Il existe deux systèmes de critères de classification des SA, qui ont tous deux émergé dans les années 90 : les critères proposés par Amor, et les critères européens de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG).

CRITERES MAJEURS	<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs rachidiennes inflammatoires (douleurs du rachis lombaire, dorsal ou cervical avec au moins trois des cinq critères suivants : début avant 45 ans, début progressif, améliorées par l'exercice, raideur matinale, durant depuis plus de trois mois) • Synovites asymétriques ou prédominantes aux membres inférieurs
CRITERES MINEURS	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent familial de spondylarthropathie • Psoriasis • Urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë survenue dans le mois précédant l'arthrite • Entéropathie inflammatoire chronique • Douleurs fessières à bascule • Enthésopathie (achilléenne ou plantaire) • Sacro-iliite radiologique (stade ≥ 2 si bilatéral, stade ≥ 3 si unilatéral)
DIAGNOSTIC	S'il existe au moins : un critère majeur + un critère mineur

Figure 19 : Critères de classification des spondylarthropathies d'Amor (1990) (25)

c) Imagerie

Au niveau des formes axiales de spondylarthrite : en l'absence de lésion radiographique évidente, un avis spécialisé est nécessaire pour juger de l'intérêt d'une imagerie complémentaire :

- IRM des sacro-iliaques et/ou du rachis à la recherche de signes inflammatoires ;
- Scanner des sacro-iliaques à la recherche de lésions structurales, si la radiographie des sacro-iliaques est douteuse. Leur normalité n'exclut pas le diagnostic. La scintigraphie osseuse n'est pas recommandée pour faire le diagnostic de sacro-iliite.

En ce qui concerne les formes périphériques de spondylarthrite, l'IRM et le scanner des sacro-iliaques ne sont pas recommandés pour le diagnostic s'il n'existe pas de symptômes axiaux. Une IRM à la recherche de signes d'enthésite (centrée sur le site le plus symptomatique) n'est justifiée que si le résultat permet d'adapter la prise en charge. La scintigraphie osseuse est utile en cas de suspicion d'ostéite, en permettant de rechercher d'autres sites osseux atteints. (31)

Les critères de classification de l'ASAS ont été proposés pour la SA axiale chez les sujets souffrant de douleurs chroniques du dos et ayant commencé avant l'âge de 45 ans.

Il y a 2 volets : clinique et radiographique.

L'imagerie requiert la présence d'une sacro-iliite détectée par radiographie conventionnelle ou par IRM et au moins une des caractéristiques cliniques du SA. Le volet clinique requiert la présence du gène HLA-B27 et au moins deux des caractéristiques cliniques.

Sacro-illite à l'imagerie* + ≥ 1 caractéristique de la SA**	OU	HLA-B27 + ≥ 2 caractéristiques de la SA
---	----	---

** Caractéristique de la SA :

- Mal de dos inflammatoire
- Arthrite
- Enthésite (talon)
- Uvéite
- Dactylite
- Psoriasis
- Maladie de Crohn/Colite ulcéreuse
- Bonne réponse aux AINS
- Antécédents familiaux de SA
- HLA-B27
- CRP élevée

Sacro-illite à l'imagerie*

- Inflammation active (aigue) à l'IRM
IRM hautement suggestive d'une sacro-illite associée à une SA
- Sacro-illite radiographique selon les critères modifiés de New York

Figure 20 : Critères de classification de la Société internationale de spondylarthrite (ASAS) pour la spondylarthrite axiale et périphérique. (26)

Les critères de classification ASAS ont également été proposés pour les SA périphériques. Selon ces critères, en présence d'une arthrite, d'une enthésite ou d'une dactylite, il faut au moins un ou plusieurs des éléments "majeurs" qui caractérisent le psoriasis, les maladies inflammatoires de l'intestin, l'uvéite, le HLA-B27, les infections précédentes ou la sacro-iliite, ou deux ou plusieurs des éléments suivants : arthrite, enthésite, dactylite, douleurs dorsales inflammatoires dans le passé et antécédents familiaux de SA.

Arthrite ou enthésite ou dactylite

Plus ≥ 1 :

- Psoriasis
- Maladie inflammatoire de l'intestin
- Précédente infection
- HLA B-27
- Uvéite
- Sacro-illite en imagerie

Plus ≥ 2 des éléments majeurs :

- Arthrite
- Enthésite
- Dactylite
- Douleurs dorsales inflammatoires dans le passé
- Antécédents familiaux de SA

Figure 21 : Évaluation des critères de classification de la Société internationale d'arthrite spondylo (ASAS) pour la spondylarthrite axiale et périphérique.(32)

2. Diagnostic biologique

a) *Bilan sanguin*

Une étude portant sur 62 patients(32) révèle une augmentation substantielle de l'excrétion des marqueurs de résorption osseuse (D-pyridinoline, télopeptides C urinaires) chez 34 patients (53,9 %), ainsi qu'une relation favorable entre le score radiologique de Larsen à la hanche, la protéine C-réactive et les produits de dégradation du collagène. Des résultats similaires ont été trouvés entre le TNF circulant, la protéine C-réactive, le BASDAI et les liaisons transversales du collagène dans l'urine lors d'une autre étude.

L'IL-6 a également une place importante dans les phénomènes de remodelage osseux et une augmentation des taux d'IL-6 ont été observés dans la SA, on pourrait alors la doser afin d'orienter le diagnostic. (33)

b) *Recherche d'auto-Anticorps*

La recherche d'auto-anticorps devrait permettre d'écarter certaines maladies différentielles potentielles. Cet examen peut notamment aider à l'éradication d'une polyarthrite rhumatoïde débutante et d'une maladie auto-immune (anticorps antinucléaires) découverte par des symptômes articulaires périphériques. En réalité, l'utilisation diagnostique de ces indicateurs sériques n'est jamais indubitable et doit être évaluée dans le contexte de la situation clinique du patient. Les facteurs rhumatoïdes sont les seuls auto-anticorps que l'on peut observer dans la SEP. Ces facteurs rhumatismaux sont retrouvés dans 5 à 10 % des cas de SA et des AR, ainsi que dans 10 à 20 % des cas de PR. Dans ces conditions, ces facteurs rhumatismaux n'ont pas d'intérêt diagnostique ou pronostique particulier. (14)

c) *Halotype HLA*

L'utilisation de ce paramètre pour le diagnostic au stade de spondylarthrite récente est très pertinente parce que le pourcentage dans la population générale du marqueur tissulaire HLA-B27 est de 5 à 10%, en revanche dans la spondylarthrite il est de 80 à 95% et de 70% dans les spondylarthropathies. (14)

L'analyse des molécules HLA de classe I est remboursée.

3. Différence entre douleur inflammatoire et douleur mécanique

Il peut être difficile de distinguer les sources mécaniques et inflammatoires de l'inconfort de la SA. Pour aider le clinicien à différencier ces deux types de douleur, certains critères ont été établis. En 1977, Calin et al. ont dressé une liste des exigences initiales.(34)

Ainsi, au moins quatre des caractéristiques suivantes étaient requises pour que la douleur soit d'origine inflammatoire :

La douleur doit avoir un début progressif, apparaître avant l'âge de 40 ans, durer au moins trois mois et se dérouler pendant au moins 30 minutes le matin.

Les critères de Calin ont fait l'objet d'une modification en 2006 par Rudwaleit et al. Cependant, si deux des quatre critères sont remplis, les valeurs de sensibilité et de spécificité sont égales à celles de Calin, soit respectivement 70% et 81% : (35)

-Dérouillage matinal d'au moins 30 minutes

- La douleur diminue avec l'activité mais augmente avec le repos

- Réveil dans les dernières heures de la nuit.

Les critères suivants ont été déterminés par des professionnels pour identifier la douleur inflammatoire :

Quatre des cinq critères doivent être remplis :

- Début avant l'âge de 40 ans
- Début insidieux
- Amélioration avec l'exercice physique
- Pas d'amélioration au repos
- Douleurs nocturnes

G. ÉVOLUTION ET COMPLICATION DE LA MALADIE

1. Évolution et pronostic

Les spondyloarthropathies se caractérisent par des poussées d'inflammation active, légères à modérées, alternant avec des périodes d'inflammation faible ou nulle. Avec la mise en place d'un traitement approprié, la majorité des patients ne présentent pas de handicap. Ils peuvent ainsi mener une vie normale malgré la raideur du dos.

Un faible pourcentage de patients atteints développera une invalidité due à la fusion vertébrale ou une maladie érosive touchant les articulations périphériques.

Il n'y a aucun facteur qui fait que certains patients s'en sortent mieux que d'autres. L'uvéïte est un marqueur d'une maladie plus sévère. Les indicateurs de mauvais pronostic comprennent l'atteinte des articulations périphériques, le jeune âge d'apparition, un taux élevé d'ESR et une mauvaise réponse aux AINS. La mortalité est plus élevée chez les patients atteints de SA qui présentent une maladie sévère de longue date et des manifestations extra-articulaires importantes.(36)

La spondylarthrite ankylosante impacte les activités de la vie quotidienne.

Les raideurs, la douleur et la gêne sont des éléments qui influent sur les aspects du quotidien. Les complications les plus souvent rapportés sont les retentissements au niveau du sommeil, de la conduite, et de la réalisation des courses

S'habiller, mettre ses chaussettes, faire le ménage, sortir de son lit ou se lever d'une chaise sont des actions qui relèvent de l'insurmontable pour certains patients. (37)

2. Impact sur la qualité de vie

Selon la définition de l'OMS, la qualité de vie se définit par : « la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement. »

Les personnes souffrant de pathologie articulaires/rhumatismales doivent faire face au quotidien aux problèmes et conséquences liés entre autres à la rigidité articulaire, la limitation des mouvements, la souffrance, les modifications corporelles dues aux déformations articulaires. Certaines activités physiques sont irréalisables, et tous ces éléments ont un impact puissant sur la qualité de vie.

La douleur et les raideurs entraînent des interruptions du sommeil qui engendrent par la suite une fatigue.

Une étude de 2017 a été réalisée avec pour sujet la fatigue au cours de la spondylarthrite axiale débutante.(38) Les patients souffrant de douleurs inflammatoires dorsales récentes (<3 ans) évocatrices de SA axiale ont été analysés. L'intensité de la fatigue était évaluée selon une échelle (0-10) et sur un an.

La première évaluation se faisait en utilisant la première question du BASDAI : « Comment décririez-vous le niveau global de votre fatigue / fatigabilité au cours de la dernière semaine ?".

Une fatigue intense était définie par un score $\geq 5/10$.

L'intensité de la fatigue était élevée au départ (moyenne $5,7 \pm 2,3$) et ne diminuait que légèrement au cours de la première année. Après un an, une fatigue $\geq 5/10$ existait encore chez 55 % des patients. La diminution de la fatigue au cours de la première année de suivi dans la cohorte est peut-être liée aux traitements.

Une enquête réalisée en 2006 porte sur les « Regards sur la spondylarthrite : approche qualitative du vécu et des retentissements de la spondylarthrite sur la vie des patients »(39)

Des entretiens individuels ont été mis en auprès de 12 personnes atteintes de SA.

Ces entretiens mettent en évidence la présence d'un délai, quelque fois de plusieurs années, entre les premiers symptômes et l'établissement du diagnostic.

Ce retard de diagnostic peut être mal vécu par les patients, et peut-être même ressenti comme une invalidation de leur souffrance.

Passée cette période de diagnostic, les patients ressentent la maladie selon deux dimensions :

- Celle d'un vieillissement prématuré, tant sur le plan physique que sur l'image de soi
- Celle d'une usure morale, liée à la persistance des douleurs, entretenu également par la chronicité de la maladie.

La douleur est le symptôme le plus invalidant de par sa présence constante et son accentuation durant les crises.

Elle accentue les limites du patient ; en effet l'appréhension et la peur de la douleur qui peut survenir deviennent alors un facteur autolimitant, de même que la survenue d'accès douloureux qui sont induit par certains gestes.

Cette douleur semble alors étroitement liée à la fatigue au point de former un duo indissociable et pouvant avoir des répercussions dans tous les domaines de vie du patient : quotidienne, professionnelle, affective et familiale.

Les conséquences sur la vie quotidienne sont moins évidentes car les patients ont déployé des conduites d'aménagement pour préserver l'accomplissement de leurs tâches domestiques. Les répercussions sur la vie affective et familiale peuvent quant à elles aller jusqu'au renoncement de la maternité.

3. Suivi de la maladie

Il existe plusieurs indices et critères qui mesurent l'état fonctionnel, la mobilité rachidienne et articulaire et permettent ainsi un suivi de l'évolution de la SA.

On peut citer le BASFI, ou également le BASDAI, questionnaire qui rend un score entre 0 et 10, prend par exemple en compte la douleur globale du patient, la présence de réveils nocturnes et de raideur matinale, l'intensité des articulations douloureuses. Ces critères aident à évaluer l'intensité et l'activité de la maladie ainsi que l'efficacité des traitements.

Cependant ces critères ont des limites car ils ne prennent pas en compte l'importance du syndrome inflammatoire.

Contrairement au BASDAI, le score ASDAS a été mis en place pour intégrer dans une seule et même formule, l'appréciation du malade concernant sa vie quotidienne, l'évaluation globale du patient par le clinicien ainsi que le niveau d'inflammation du patient (vitesse de sédimentation ou CRP).

H. ASPECT ECONOMIQUE

Plusieurs éléments rentrent en compte lors du calcul du coût d'une maladie à la sécurité sociale. Dans le cas de la SA il y a un aspect traitement et diagnostic, ainsi qu'un aspect qui découle de la maladie et de ses conséquences.

Dans la partie diagnostic/traitement : on comprend les prises de sang, différentes imageries, visites médicales ; et le traitement : médicamenteux ou pas (rééducation, balnéothérapie...). Les modalités de la prise en charge thérapeutique des spondylarthrites ont considérablement évolué depuis une dizaine d'années, notamment avec l'apparition des biothérapies. Le coût de la maladie est donc en évolution.

Sur les 168 milliards d'euros de dépenses tous régimes confondus de l'Assurance Maladie, 973 millions d'euros (0,6%) sont attribués à la prise en charge pour spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées :

- 629 millions d'euros pour les soins de ville (65%)
- 131 millions d'euros pour les dépenses hospitalières (13%)
- 213 millions d'euros pour les prestations en espèces (indemnités journalières maladie, AT/MP, maternité et invalidité) (22%). La dépense annuelle moyenne remboursée est estimée à 4 090 euros par personne (Tous régimes confondus).(40)

Au niveau des conséquences directes de la maladie plusieurs éléments existent et rentrent dans les coûts de la maladie : rendez-vous fréquents avec différents médecins et suivis, mise en place de l'ALD (affection longue durée), arrêts de travail, et invalidité.

Une étude réalisée en 2006 sur 100 patients a permis de décrire les conséquences de la maladie au niveau socio-professionnel.(41)

Parmi ces 100 patients, 75 % sont en activité professionnelle (dont 72,9% à plein temps) et 25 % ne le sont pas.

Une invalidité est reconnue chez 92 % des patients. 40.7 % des patients ont arrêté le travail pendant le dernier trimestre pour maladie et la durée moyenne d'arrêt de travail est de 16 jours. L'arrêt définitif de l'activité professionnelle due à la maladie est survenu à un âge moyen de 33 ans.

L'impact socioprofessionnel de la SA est donc important car entraîne un arrêt d'activité précoce environ 25 ans avant l'âge présumé. Le coût indirect relatif aux journées d'arrêt de travail semble être peu élevé mais doit être considéré dans l'évaluation du coût global de la maladie.

OBJETS	INTERVENTION & PRECISIONS
Demande d'ALD	Dès que les critères d'admission sont confirmés par le spécialiste
Aménagement professionnel	<p>Médecin du travail dès qu'il y a répercussion notable et durable dans la vie professionnelle du patient (maintien de l'activité professionnelle)</p> <p>Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé dès que le patient n'est plus en mesure durablement d'assurer son emploi dans les conditions habituelles ou d'y postuler sans aménagement</p> <p>Mise en invalidité ou retraite, anticipée ou pour inaptitude si nécessité d'une cessation totale ou partielle d'activité professionnelle : entretien avec un assistant de service social, avant de déclencher les procédures</p>
Entretien avec un assistant de service social	<ul style="list-style-type: none"> - situation sociale du patient précaire ou difficile - arrêt de travail prévisible > 3 mois (droits, maintien à l'emploi) - demande de reconnaissance en qualité de travailleur handicapé, mise en invalidité ou retraite anticipée - gêne durable pour les actes de la vie quotidienne, au travail ou à la maison (évaluation des besoins, orientation/maison du handicap, mise en place d'aides humaines ou matérielles)
Associations de malades	Information dès confirmation du diagnostic (associations : coordonnées, activités) Conseils d'adaptation du mode de vie à la maladie : vie quotidienne, projets personnels et professionnels)

Figure 22 : Prise en charge médico-sociale d'après la HAS

III.PARTIE II :
TRAITEMENTS PRINCIPAUX DE LA
Spondylarthrite Ankylosante

A. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

1. AINS

Les traitements utilisés dans la SA ont pour but de contrôler et limiter les poussées inflammatoires. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens font partis du traitement donné en première intention s'il n'y a pas de contre-indication renseignée.

Chez la plupart des patients, ces anti-inflammatoires permettent un contrôle des signes et symptômes articulaires : ils permettent un soulagement rapide de la douleur et une diminution de l'enraidissement.

Une étude de 2005 suggère même que l'administration continue d'AINS ralentit la progression radiographique sur 2 ans. Cependant, les AINS sont connus pour avoir des effets toxiques gastro-intestinaux ce qui pourrait limiter leur utilisation, notamment chez les personnes ayant des co-morbidités. (42)

Une étude réalisée en 2007 conclue que les AINS sont plus efficaces que les placebo. (43)

Néanmoins, pour la moitié des patients, un usage des AINS seul ne suffirait pas à contrôler leurs symptômes.(3)

En cas d'échec dû à une inefficacité ou une mauvaise tolérance du traitement, la Haute Autorité de santé (HAS) recommande de changer d'AINS.

2. Corticoïdes

Les corticoïdes en voie orale et parentérale ne font pas partis des thérapeutiques recommandées pour traiter la SA ; en revanche, des infiltrations de corticoïdes (en traitement local), sont recommandés au niveau du site de l'inflammation et sont efficaces dans la prise en charge de la SA. (44)

Des injections locales de corticoïdes sont parfois utiles pour soulager les arthrites et enthésites.(45)

3. Sulfasalazine

Il s'agit d'un anti-inflammatoire intestinal. Cette molécule peut être utilisée dans le cadre d'une spondylarthrite périphérique avec manifestation intestinale, cependant sa prescription est hors autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la SA.

Son efficacité a été démontrée en ce qui concerne les manifestations articulaires périphériques et les manifestations inflammatoires de l'intestin, mais n'a que peu d'impact sur la spondylarthrite axiale.

L'instauration de ce traitement reste rare car la sulfasalazine possède de nombreux effets indésirables : troubles digestifs, nausées, vomissements, risques rénaux, hépatiques et hématologiques nécessitant des bilans biologiques et NFS réguliers. (46)

La sulfasalazine verrait son efficacité modifiée selon le stade de la maladie. En effet, elle serait plus efficace dans les formes précoces et posséderait également un effet bénéfique pour le traitement des uvéites en réduisant le nombre de rechutes.

Cependant, le délai d'efficacité peut être long, pouvant aller jusqu'à 3 mois.(47)

4. Méthotrexate

Le méthotrexate est un immunosuppresseur, analogue de l'acide folique.

Son mécanisme d'action est l'inhibition de la dihydrofolate réductase par un mécanisme compétitif, il bloque ainsi la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

Ce médicament possède une toxicité hématologique et hépatique qui est dose-dépendante, de même qu'un effet tératogène impliquant alors la prise d'une contraception en simultané. Une supplémentation en acide folique pourra limiter l'apparition d'effets indésirables.

Les résultats des études menées sur le méthotrexate sont à prendre avec des pincettes car certains se contredisent.(3)

Actuellement, la HAS recommande d'utiliser le méthotrexate à doses croissantes, sans dépasser 25 mg/semaine, pendant une durée de trois mois. Si aucune amélioration n'est ressentie suite à ce délai, le rhumatologue peut conclure à l'inefficacité du traitement.(45)

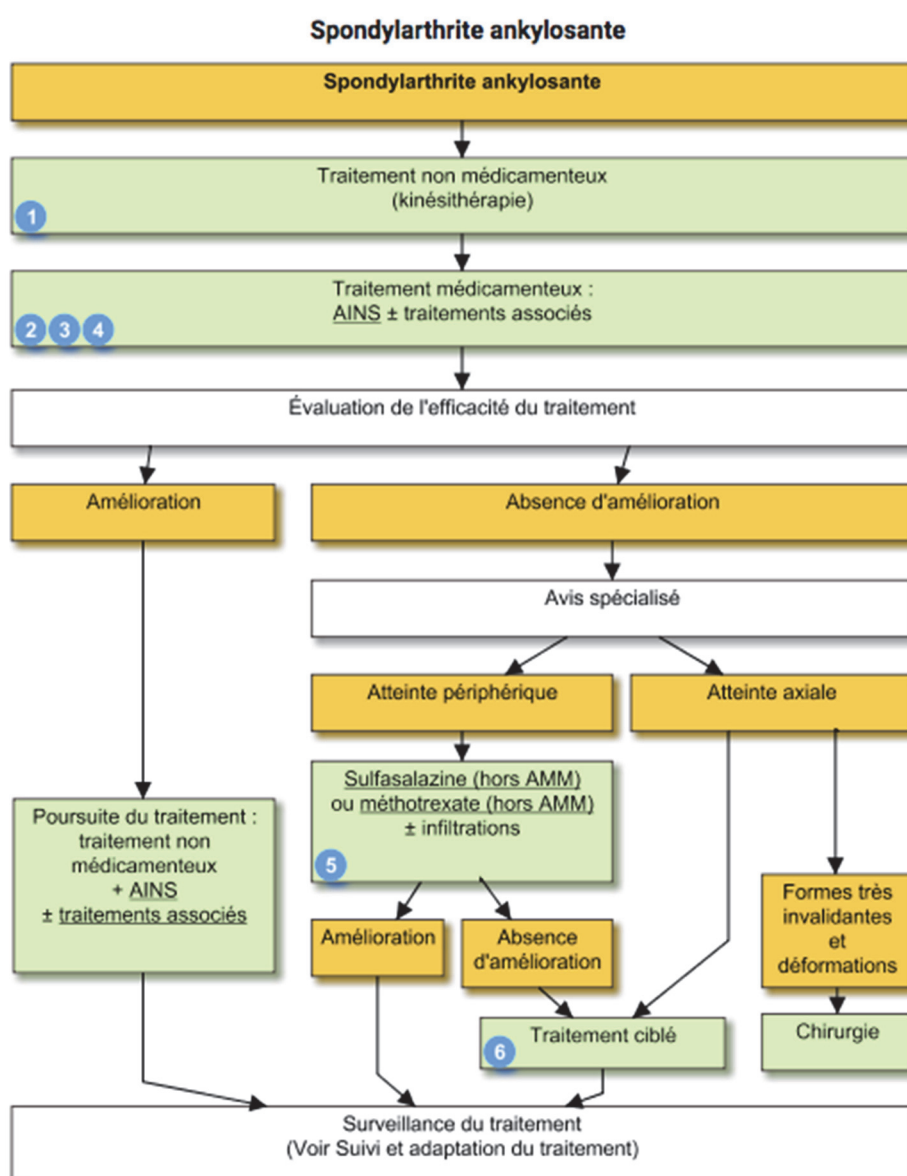


Figure 23 : Recommandation du Vidal pour la Spondylarthrite Ankylosante

5. Anti-TNF- α

Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire, qui est impliquée dans le recrutement et l'activation des macrophages et des lymphocytes T sur le site d'une inflammation locale. Il est détecté en grandes quantités dans le tissu synovial. L'ossification et les lésions inflammatoires sont des caractéristiques de la SA. Les patients atteints de SA active présentent des infiltrats cellulaires de lymphocytes T et de macrophages dans les articulations sacro-iliaques, qui sont à l'origine de la production accrue de TNF α tout au long de la phase inflammatoire. Les taux de TNF α sont également plus élevés dans le sérum et le tissu synovial des patients atteints de SA.(48)

Les anti-TNF α sont des anticorps monoclonaux ciblant la forme soluble du TNF, inhibant ainsi son activité inflammatoire, qui ont démontré leur efficacité sur la douleur, l'incapacité fonctionnelle et la qualité de vie, mais il reste des incertitudes quant à leurs effets indésirables sur le long terme. Dans les formes de SA avec arthrite périphérique active et sévère, il est recommandé de passer à un traitement de deuxième intention par anti-TNF α si les conditions suivantes sont réunies : (45)

- Le diagnostic de spondylarthrite est avéré
- La maladie est active : constatation à au moins deux reprises (à 3 mois d'intervalle) de 3 articulations gonflées et douloureuses simultanément ;
- La maladie est sévère
- Malgré la prise d'AINS à la dose maximale recommandée/tolérée, éventuellement associée à un médicament de fond et/ou à des thérapeutiques locales (en particulier, injections intra-articulaires de corticoïdes) il n'y a pas de diminution de la douleur

Les recommandations de la société française de rhumatologie sont les suivantes : (49)

Lors de l'initiation d'un anti-TNF α :

- Un bilan pré thérapeutique doit être réalisé
- Il n'y a pas de hiérarchie des molécules anti-TNF α fondée sur l'efficacité. Le choix se fera dans le cadre d'une décision partagée avec le patient, en fonction des données de tolérance disponibles et des caractéristiques du patient
- Il n'y a pas d'arguments pour recommander une association systématique d'un traitement de fond conventionnel en termes d'efficacité ;
- Le suivi des patients doit être régulier et standardisé.

L'adaptation d'un anti-TNF α se fondera sur les règles suivantes :

- L'objectif thérapeutique est : pour les formes axiales : amélioration du BASDAI \geq à deux points et pour les formes périphériques : amélioration supérieure ou égale à 30 % du NAD et du NAG ;
- En cas de non-réponse, il n'y a pas d'arguments pour recommander l'introduction d'un traitement de fond. Il est possible de modifier la fréquence des perfusions ou de la posologie de l'infliximab ou de remplacer un anti-TNF par un autre ;
- En cas d'intolérance à l'un des anti-TNF, l'utilisation d'un autre anti-TNF est possible selon la nature de l'effet indésirable observé ;
- En cas de rémission, il est recommandé d'envisager une réduction, voire un arrêt, du traitement anti-inflammatoire associé. En cas de rémission prolongée, il est possible d'envisager une réduction de la posologie de l'anti-TNF.

Parmi les anti-TNF disponibles sur le marché ; on retrouve :

L'infliximab (Rémicade®) est un anticorps monoclonal chimérique d'origine murine.

L'adalimumab (Humira®) est, quant à lui, un anticorps monoclonal totalement humain.

Le golimumab (Simponi®) est un anticorps monoclonal humain qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives transmembranaire et soluble du TNF α humain, ce qui empêche la liaison du TNF α à ses récepteurs.

L'éтанercept (Enbrel®) est un dimère composé du domaine de liaison du récepteur du TNF couplé au domaine Fc de l'IgG1 humaine qui agit comme un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs. Les récepteurs solubles se fixent sur le TNF α libre et empêchent sa liaison aux récepteurs membranaires.

Le certolizumab (Cimzia®) est un anticorps monoclonal humain.

La rotation vers un autre anti-TNF α peut être bénéfique, d'autant plus s'il y a une perte de réponse. L'efficacité doit être évaluée après au moins 12 semaines (amélioration de 50 % du [BASDAI], ou réduction absolue de 2 points sur 10 avec opinion favorable de l'expert à la poursuite du traitement). La réponse à ce traitement peut aussi être évaluée selon les critères ASAS.

Contrairement à ce qui a été observé dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), le bénéfice d'une association au méthotrexate n'a pas été démontré dans la SA. L'intérêt d'une association aux AINS est à l'étude. Il n'existe d'ailleurs actuellement aucun argument en faveur de l'utilisation d'autres agents biologiques que les anti-TNF α selon les recommandations de l'ASAS.

Les médicaments anti-TNF peuvent commencer à contrôler les symptômes de la maladie dès la deuxième semaine après le début de ces biothérapies. L'atteinte axiale (douleur rachidienne), l'atteinte périphérique, les capacités fonctionnelles des patients, l'atteinte extra-articulaire (psoriasis, uvéite, etc.) et les marqueurs de l'inflammation ont été significativement améliorés grâce à ces traitements. De plus, ils améliorent la qualité de vie des patients et les symptômes généraux comme la fatigue(48). Cependant, il semble que leur efficacité dans le traitement de l'enthésite soit moins large.

Après 12 semaines de traitement, le suivi par IRM de trois molécules (adalimumab, l'éтанercept et l'infliximab) a montré une rémission quasi complète des lésions inflammatoires de la colonne dorsale et lombaire. La formation d'ossifications vertébrales n'a cependant pas été affectée. Selon les rapports, l'adalimumab est plus efficace que les deux autres médicaments pour traiter les lésions inflammatoires de l'articulation sacro-iliaque.(48) Seule l'utilisation continue d'un traitement anti-TNF permet d'obtenir une efficacité durable. La majorité des patients qui arrêtent de prendre des anti-TNF voient leur état se rétablir, même après trois ans de traitement régulier. L'éтанercept et l'infliximab sont réputés pour maintenir la réponse clinique pendant au moins deux et trois ans, respectivement.

6. Inhibiteurs d'interleukines

Comme indiqué précédemment, la spondylarthrite est fortement influencée par la voie de l'interleukine-17. En cas d'échec, de réponse inadéquate ou de contre-indication aux AINS, deux inhibiteurs de l'interleukine (ixekizumab, secukinumab) qui ciblent spécifiquement l'interleukine-17A sont recommandés pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante, au même niveau que les anti-TNF (50)

Ces inhibiteurs réduisent l'impact de l'interleukine-17A dans les maladies auto-immunes et inflammatoires comme la spondylarthrite en l'empêchant de se fixer à son récepteur.

Ces médicaments pourraient constituer une alternative aux anti-TNF en raison de leurs divers mécanismes d'action. Cependant, leur expérience d'utilisation et leur tolérance démontrée sont moins importantes que celles des anti-TNF. Les infections, les réactions allergiques et les réactions au point d'injection sont leurs principaux effets secondaires.

7. Inhibiteur des Janus-kinases (JAK)

L'upadacitinib (Rinvoq®) est un inhibiteur oral des janus kinase (enzymes jouant un rôle-clé dans la production de cytokines intervenant dans l'inflammation et l'immunité), il est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).(51)

Rinvoq® est indiqué après échec d'un ou plusieurs traitements de fond soit en 2^{ème} ligne (après échec d'un traitement de fond classique type méthotrexate) ou en 3^{ème} ligne (échec d'une biothérapie) voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biothérapies).

Une étude réalisée en 2021 avait pour objectif d'étudier le lien entre une amélioration significative des rachialgies et la qualité de vie, l'activité de la maladie, la capacité fonctionnelle, la fatigue, le sommeil et la productivité au travail chez des patients ayant une SA traités par upadacitinib (UPA) ou placebo (PBO). (52)

L'upadacitinib 15 mg 1x/j ou le placebo ont été administré à des patients souffrant de SA active et ne répondant pas de manière satisfaisante aux AINS pendant 14 semaines.

Un score <4 et un changement par rapport à l'inclusion de ≥ 2 ont été considérés comme des améliorations cliniquement significatives de la douleur rachidienne évaluée par le patient sur une échelle numérique (0-10) à chaque visite et à la S52.

Ont été évalués la proportion de patients présentant une amélioration significative de la douleur rachidienne à S4 et maintenue à S14.

Une proportion significativement supérieure de patients atteints de SA a obtenu une amélioration importante des douleurs rachidiennes à partir de S2 dans le groupe UPA par rapport au placebo, poursuivie jusqu'à S52 sous UPA. Une amélioration significative des douleurs rachidiennes était associée à une amélioration importante des résultats rapportés par les patients et de meilleures réponses en termes d'activité de la SA.

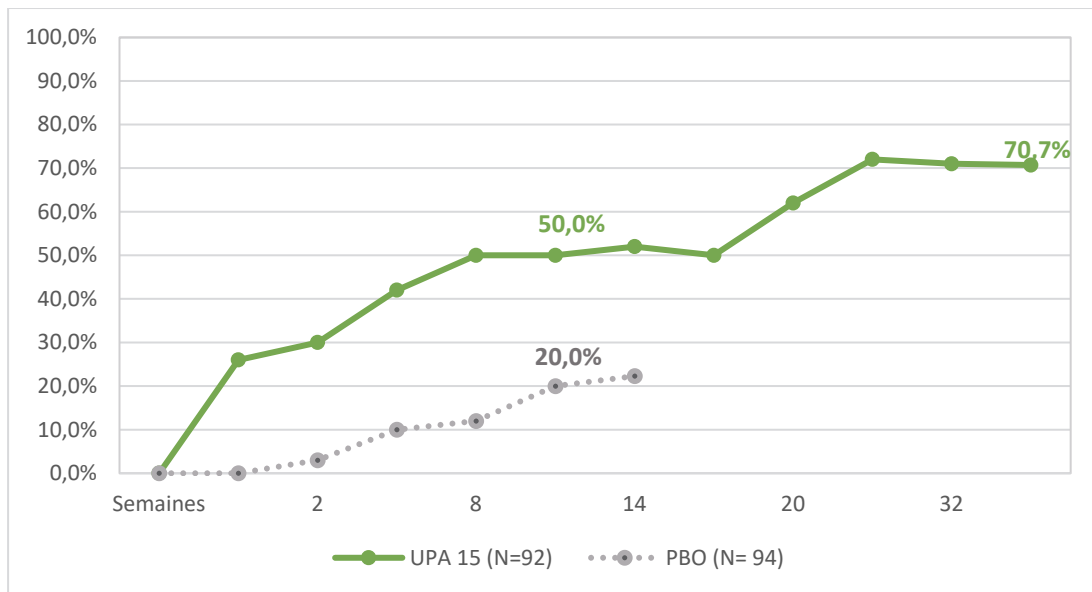


Figure 24 : taux de patients ayant une amélioration significative des douleurs rachidiennes au cours des 52 semaines de traitement.

* $p < 0,0001$ vs placebo † $p < 0,001$ vs placebo. PBO : placebo ; UPA : upadacitinib

B. TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX

1. Pratique d'une activité physique régulière

Plusieurs études ont tenté de se pencher sur les effets d'un traitement non médicamenteux en ce qui concerne la prise en charge des symptômes de la SA.

Une étude de 2010 a été réalisée et avait pour sujet les effets du Pilate sur les patients souffrant de SA. (53)

Cette étude a été réalisée sur 55 patients. Ceux-ci ont été séparés et assignés à deux groupes différents : un groupe avec une séance de pilates d'une heure 3 fois par semaine durant 12 semaines ; et un autre groupe contrôle.

Une évaluation a été mise en place à la fin des 12 semaines, ainsi qu'à 24 semaines, utilisant les critères BASFI.

		SEMAINE 0	SEMAINE 12	SEMAINE 24	p (semaine 12)	p (semaine 24)
BASFI	Groupe 1	2.4	1.7	1.7	0.031	0.007
	Groupe 2	2.2	2.3	2.3	0.702	0.626
BASMI	Groupe 1	8.8	8.4	8.4	0.005	0.009
	Groupe 2	8.9	8.7	9.1	0.317	0.371
BASDAI	Groupe 1	2.8	2.1	2.4	0.036	0.374
	Groupe 2	2.6	3.1	3.1	0.059	0.028
ASQoL	Groupe 1	3.7	4	4	0.843	0.920
	Groupe 2	3.5	3.2	3	0.399	0.272
EXPANSION THORACIQUE (cm)	Groupe 1	3.9	4.5	4.2	0.002	0.072
	Groupe 2	3.6	4	3.7	0.102	0.745

Figure 25 : Résultats et comparaisons statistiques des paramètres d'évaluation avant pilate (semaine 0) et après pilate (semaine 12 et semaine 24) dans les groupes I et II

Les résultats de cette étude ont montré une amélioration pendant une période allant jusqu'à 6 mois de la capacité fonctionnelle, chez les patients atteints de SA qui ont suivi un programme d'exercices de pilate, alors qu'aucun changement de la capacité fonctionnelle n'a été observé dans le groupe contrôle. La comparaison de ces deux groupes a montré une amélioration significative dans le groupe pilate à 24 semaines, mais aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes à 12 semaines, ce qui suggère que l'effet bénéfique des exercices de pilate s'est manifesté à plus long terme.

D'autres études ont été réalisées afin de déterminer la fréquence de la pratique de l'activité sportive au cours de la SA.

Une étude de 2007 a été mise en place dans une population tunisienne afin de voir les répercussions de la pratique d'un sport sur les paramètres cliniques et évolutifs de la maladie, les avantages et les inconvénients.(54)

Il y avait 52 cas au total dans une série de 9 femmes et 43 hommes.

Les moyennes du BASDAI et du BASFI étaient respectivement de 45,19 % et 44,7 %.

25 patients (48,1%) pratiquaient régulièrement un sport (football : 12 cas, basket-ball : 1 cas, handball : 2 cas, aérobic : 2 cas, natation : 4 cas, marche : 3 cas, boxe américaine : 1 cas). La pratique sportive a duré en moyenne 4,8 ans. Par rapport aux patients inactifs, les maladies des athlètes étaient plus récentes. Ils ont connu moins de rechutes que les participants sédentaires, ce qui est statistiquement significatif ($p < 0,05$). Le score BASFI, la mobilité de la colonne lombaire, les réveils nocturnes et la prise de médicaments ont été améliorés dans ce même groupe (analgésiques, anti-inflammatoires). Les patients qui pratiquaient le basket-ball et le football ont cependant cessé de jouer après deux ans en raison de l'augmentation des douleurs et des difficultés fonctionnelles. La douleur et la raideur de la colonne vertébrale ont été réduites chez ceux qui pratiquaient la natation et la gymnastique (amélioration de l'EVA de la douleur).

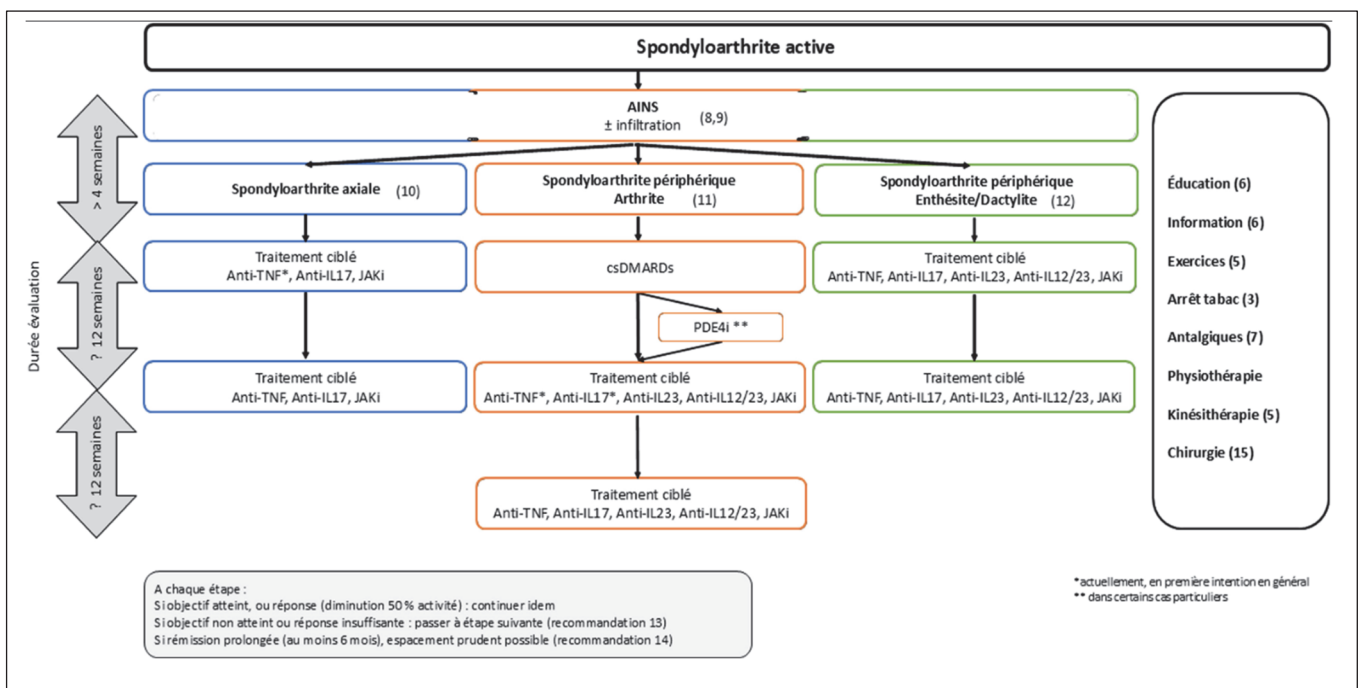


Figure 26 : Recommandation de stratégie thérapeutique globale de la spondylarthrite incluant le rhumatisme psoriasique de la Société française de Rhumatologie en 2022.

2. Séances de kinésithérapie et balnéothérapie

Ces traitements font partie des références de la prise en charge rééducative de la HAS. (55)

Cependant certaines études tendent à montrer que la kinésithérapie aurait peu d'effet sur la SA. Une étude de 2016 a été réalisée sur 708 patients présentant une spondylarthrite axiale débutante. (56)

De la kinésithérapie précoce (au moins 8 séances de kinésithérapie supervisée au cours des 6 premiers mois) de suivi a été mise en place. Le critère de jugement principal était une amélioration fonctionnelle définie par une amélioration relative d'au moins 20 % du BASFI à 6 mois.

Après 6 mois, il n'y avait pas d'amélioration fonctionnelle chez les patients traités précocement par kinésithérapie et aucune différence n'était observée sur les critères de jugement secondaires.

Les prises en charge de la HAS recommandent également la recherche d'une amplitude thoracique maximale lors des phases douloureuses et de rémission, et un maintien de la capacité vitale respiratoire lors de l'ankylose. (55)

Une étude de 2008 s'est intéressée à l'efficacité de deux programmes d'exercices individuels sur la fonction pulmonaire des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. (57)

3 groupes thérapeutiques composés de 51 patients ont été créés. Les patients du groupe 1 (n = 19) ont participé à un programme d'exercices traditionnels. Les patients du groupe 2 (n = 19) ont effectué des exercices basés sur la rééducation de la posture globale (RPG). Le groupe 3 était le groupe de contrôle (n = 13). L'indice fonctionnel de la spondylarthrite ankylosante de Bath (Basfi), l'indice d'activité de la maladie de la spondylarthrite ankylosante de Bath (Basdai), l'agrandissement du thorax, les mesures de la fonction pulmonaire et le test de marche de six minutes ont été utilisés pour évaluer la douleur (EVA), la fonction et l'activité de la maladie (test de marche de six minutes) des patients.

Malgré des améliorations significatives des scores Basdai et Basfi dans les trois groupes, seuls les deux groupes pratiquant des exercices physiques ont montré une amélioration plus importante que le groupe témoin en termes de douleur, de capacité fonctionnelle, d'activité de la maladie, d'amplitude thoracique, de fonction pulmonaire et de test 6MWD. Certaines mesures de la fonction pulmonaire, telles que la capacité vitale forcée, le volume expiratoire forcé par seconde et le débit expiratoire maximal, ont montré une plus grande amélioration avec la RPG qu'avec l'exercice traditionnel.

En ce qui concerne la balnéothérapie, la HAS la recommande en technique active ou passive en cas de phase douloureuse, de rémission ou bien d'ankylose.

Une étude de 2004 a mis en lumière l'efficacité de la balnéothérapie et de l'association balnéothérapie et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients atteints de SA. (58)

L'efficacité de la balnéothérapie, des AINS et de leur combinaison chez 61 patients atteints de SA a été étudié en utilisant les variables proposées par le groupe ASAS. Pendant trois semaines, les patients du groupe balnéothérapie ont reçu uniquement de la balnéothérapie pendant 20 minutes par jour, cinq jours par semaine (G1). La même forme de balnéothérapie a été administrée aux patients du groupe combinant AINS et balnéothérapie (G2), pour 1000 mg de naproxène par jour.

Les patients du groupe AINS (G3) ont été traités seulement par naproxène 1000 mg par jour. Pendant toute la durée de l'étude, tous les participants ont effectué des exercices posturaux et respiratoires pendant 20 minutes chaque jour.

Chaque patient a été évalué avant le début du traitement, à la fin de la période de traitement et six mois après l'intervention.

Les groupes thérapeutiques ont tous montré des améliorations statistiquement significatives de tous les paramètres cliniques à la fin du traitement. Cette amélioration clinique et symptomatique a persisté pendant six mois après l'intervention chirurgicale. La durée de la raideur matinale (RM) et l'ampliation thoracique ont été les seules différences évolutives entre les groupes G1 et G2 (AT). En fait, le groupe G1 a connu une plus grande amélioration de la AT mais le groupe G2 a connu une plus grande amélioration pour la RM. Pour les paramètres suivants : douleur matinale, douleur nocturne, durée de la raideur matinale, état de santé général du patient, distance occiput-mur, AT, distance doigt-sol et indice fonctionnel, l'amélioration observée dans les groupes G1 et G2 était supérieure à celle observée dans le groupe G3.

3. Alimentation

La nutrition peut induire une dysbiose et ainsi augmenter la perméabilité de la barrière intestinale. Le passage de certains aliments à travers la barrière pourrait déclencher une réponse immune locale et amplifier l'inflammation systémique.

Une étude ayant inclus de février 2018 à février 2020 des patients suivis en CHU et des patients de « l'Association France Spondylarthrite » a recueilli des données relatives à la SA (ASDAS, BASDAI, CRP), ainsi qu'une évaluation de la qualité de vie, de la fatigue, de l'activité physique et des symptômes digestifs. Pour identifier un profil nutritionnel, un score nutritionnel composite a été calculé en soustrayant les indices des nutriments défavorables (sucres raffinés et ultra-transformés) des indices de nutriments favorables (vitamine C, fibres et Oméga3).(59)

Une augmentation de la consommation de fibres et oméga 3 était associée à une activité moindre de la SA mesurée, alors que la consommation d'aliments ultra-transformés était associée à une augmentation de l'activité de la SA mesurée par le BASDAI.

Dans cette population de SA, l'activité de la maladie était associée à un score nutritionnel composite plus faible, c'est-à-dire avec une proportion plus importante de sucres raffinés et ultra-transformés comparativement à la proportion de fibres, Oméga3 et vitamine C.

4. Éducation thérapeutique

Une étude italienne de 2011, randomisée et contrôlée chez 62 patients atteints de spondylarthrite ankylosante a tenté de montrer l'impact de l'éducation thérapeutique chez les patients. (60)

Un programme éducatif et comportemental comprenant 2 réunions éducatives et 12 séances d'exercices de rééducation (étirements, renforcement, exercices pour le thorax et exercices de flexibilité de la colonne vertébrale et des articulations de la hanche) a été mis en place.

Les patients ont été divisés en 3 programmes : un programme de réadaptation et un programme éducatif comportemental, un programme éducatif et comportemental uniquement ou un groupe témoin.

Les 3 groupes étaient comparables au départ. Lors de la comparaison intragroupe à T1, le groupe de réadaptation a montré une amélioration significative du BASMI et du BASDAI, de l'expansion thoracique et de la plupart des mesures de l'amplitude active des mouvements de la colonne vertébrale. Le BASFI et les scores cervicaux et lombaires se sont améliorés à la fois dans le groupe de réadaptation et dans le groupe éducatif et comportemental. Les résultats positifs obtenus dans le groupe de rééducation ont été maintenus au cours du suivi à 6 mois.

C. ENCADREMENT DU TRAITEMENT PAR LE PHARMACIEN

Les poussées de spondylarthrite ankylosante entraînent au fil du temps un enraidissement de la colonne vertébrale dû à l'ossification des espaces intervertébraux, qui finit par provoquer une fusion des vertèbres en position de courbure vers l'avant et a un impact fonctionnel important. En conséquence, le patient doit restructurer son quotidien et modifier ses activités en fonction de ses capacités, ce qui peut être difficile à accepter pour lui et sa famille. Pour bien vivre les répercussions psychologiques de la maladie, il est indispensable d'avoir un soutien solide. Le pharmacien joue donc un rôle essentiel dans l'éducation thérapeutique et le suivi du patient. Il doit également s'assurer que le patient connaît et comprend sa maladie et ses traitements.

En France, le pharmacien d'officine a la possibilité d'utiliser un questionnaire de diagnostic éducatif concernant l'accompagnement des patients.

Diverses questions sont posées au patient par le pharmacien. Il doit laisser le patient répondre et, le cas échéant, revoir ses réponses.

Au niveau du traitement, voici les questions qui peuvent être demandées au patient : (61)

- Quel(s) médicament(s) prend-il ?
- Sait-il pourquoi ce médicament lui a été prescrit ?
- Comment doit-il le prendre ?
- Quels sont les effets indésirables liés à ce médicament ?
- Est-il possible de voyager avec ?
- Quelles sont les interactions médicamenteuses ?
- Y a-t-il besoin de contraception associée ?
- Est-il possible d'allaiter sous ce traitement ?
- Y a-t-il un bilan sanguin à réaliser durant la prise de ce traitement ?

Toutes ces questions permettent de cibler et de visualiser où en est le patient dans la compréhension et l'observance de son traitement, elles pourront mettre en lumière les points à modifier ou à éclaircir. Le pharmacien pourra également rappeler au patient les bénéfices de ce traitement ; mais aussi évoquer les risques sans les minimiser mais en dédramatisant.

Le pharmacien pourra en plus du traitement médicamenteux rappeler au patient les règles hygiéno-diététiques à mettre en place : (61)

- La pratique fréquente d'un exercice physique en dehors de la période de poussée ralentit la progression de la maladie, préserve la souplesse de la colonne vertébrale et atténue la douleur, la raideur et l'ankylose. Il est toutefois préférable de l'adapter en fonction de son niveau de forme physique et de ses capacités. Néanmoins, tous les sports ne peuvent pas être pratiqués. Les sports qui sollicitent trop les articulations et ceux qui impliquent un contact sont déconseillés.
- Ne pas forcer, écouter les signes d'alarmes envoyés par le corps.
- Porter une ceinture de soutien lombaire temporairement en période de crise pour limiter la douleur ou préventivement lors des efforts physiques.
- Avoir recourt à des talonnettes ou des semelles orthopédiques en cas de talalgies.
- Demander à voir un kinésithérapeute qui fera travailler les muscles, le rachis, la respiration, etc.
- Surveiller l'alimentation (variée et équilibrée) pour réduire le risque de surcharge pondérale qui solliciterait trop les articulations
- Surveiller tout symptôme évocateur d'une complication ou d'une pathologie associée (problèmes respiratoires, cardiaques, plaques de psoriasis, diarrhées, uvéites...).
- Se rapprocher des associations de malades, afin de s'informer et de se sentir moins isolé.

IV. PARTIE III :

**MICROBIOTE ET ROLE DANS LA
SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE**

A. GENERALITES SUR LE MICROBIOTE

1. Définition

L'ensemble des micro-organismes, qui vivent dans un certain habitat, y compris les bactéries, les virus, les parasites et les champignons non pathogènes, est connu sous le nom de microbiote. Il existe de nombreux microbiotes dans l'ensemble du corps, notamment dans la peau, la bouche, le vagin et les poumons. Le microbiote intestinal, qui contient entre 10^{12} et 10^{14} micro-organismes, est le plus "peuplé" de tous. Il se trouve principalement dans l'intestin grêle et le côlon, où il est dispersé entre la lumière du tube digestif et le biofilm protecteur constitué par le mucus intestinal qui recouvre la paroi interne de l'organe. La plupart des micro-organismes ne peuvent pas survivre en présence d'acide gastrique, et l'estomac contient 100 millions de fois moins de bactéries commensales que le côlon.(62)

On sait aujourd'hui qu'il est impliqué dans les processus neurologiques, immunologiques, métaboliques et digestifs. La dysbiose, ou modification de la qualité et/ou de la fonction du microbiote intestinal, est un candidat potentiel pour expliquer certaines maladies, en particulier celles qui sont sous-tendues par des processus auto-immuns ou inflammatoires.

Un millier d'espèces distinctes, dont la plupart sont des bactéries, ont été identifiées grâce à la caractérisation du métagénome intestinal, qui comprend l'ensemble des génomes microbiens présents dans le côlon. Il semble que, à l'instar d'une empreinte digitale, le microbiote intestinal de chaque personne soit distinctif, à la fois en termes de qualité et de quantité. Sur les 160 espèces de bactéries qui composent le microbiote d'une personne en bonne santé, seule la moitié est partagée par tous les individus. Néanmoins, tous les humains partagent une base de 15 à 20 espèces responsables des fonctions fondamentales du microbiote. (62)

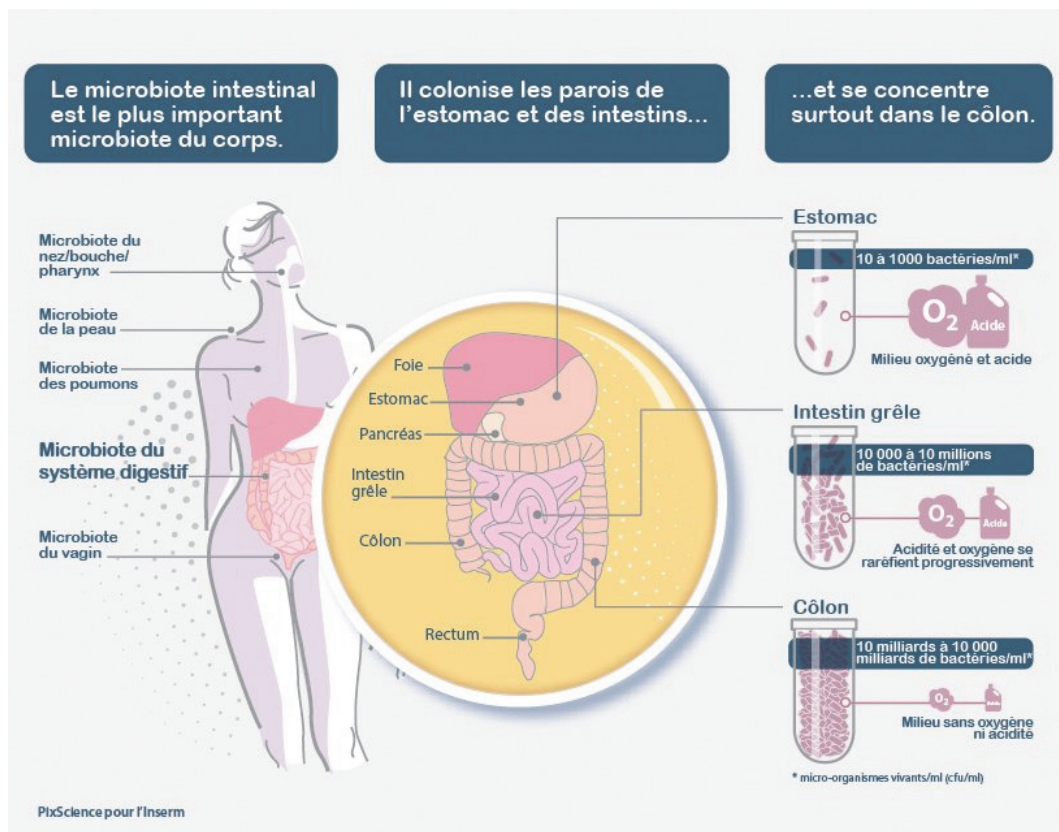


Figure 27 : Le microbiote intestinal et sa place (62)

Le microbiote a un impact direct sur la capacité de l'enfant à se développer normalement. On pense actuellement que le microbiote de la mère affecte le développement du fœtus. À la naissance, le microbiote de l'enfant se constitue progressivement, d'abord par interaction avec la flore vaginale et fécale en cas d'accouchement par voie basse, ou par contact avec les microbes ambiants en cas d'accouchement par césarienne.

2. Composition

Les 10^{14} bactéries qui composent le microbiote sont réparties en 4 phyla bactériens : firmicutes, bacteroidetes, actinobacteria, et proteobacteria. Les firmicutes et les bacteroidetes constituent les deux phyla dominants du microbiote avec une représentativité respective de 60–80 % et 15–30 %. (63)

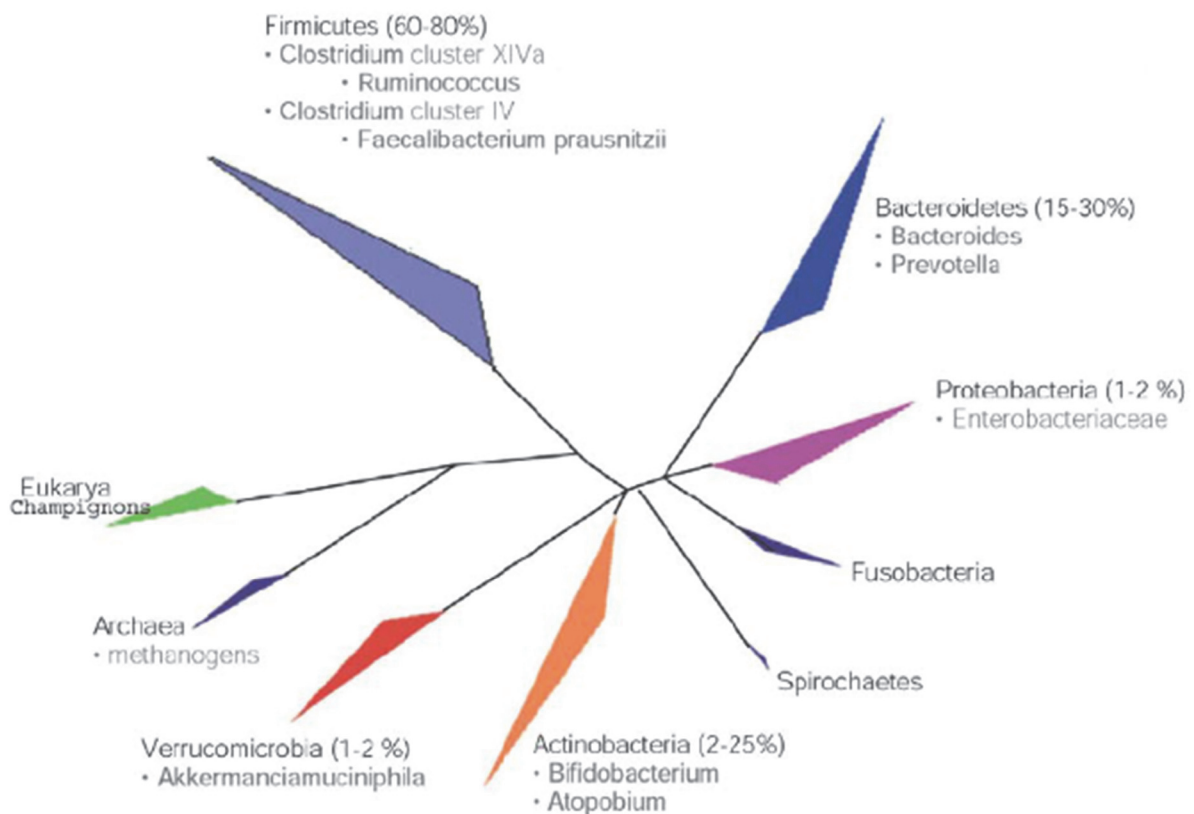


Figure 28 : Représentation schématisée de l'arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon montrant l'abondance relative des phyla majoritaires du microbiote intestinal humain (64)

La colonisation bactérienne se fait progressivement et selon une séquence bien précise ; les premières bactéries intestinales ont besoin d'oxygène pour se développer. Elles favorisent ensuite l'implantation de bactéries qui ne prospèrent qu'en l'absence de ce gaz en dévorant l'oxygène déjà présent dans l'intestin.(62)

La composition du microbiote intestinal évolue qualitativement et quantitativement au cours des premières années de vie sous l'effet de la variété alimentaire, de l'hérédité, du niveau d'hygiène, des traitements médicamenteux reçus et de l'environnement. Cette composition reste donc relativement stable, même si cette stabilité semble différer d'une personne à l'autre.

Une étude de 2018 a analysé les microbiomes intestinaux humains sains de 495 ensembles de jeux de données disponibles dans la base de données de l'European Nucleotide Archive (ENA) provenant de quinze pays de quatre continents.(65)

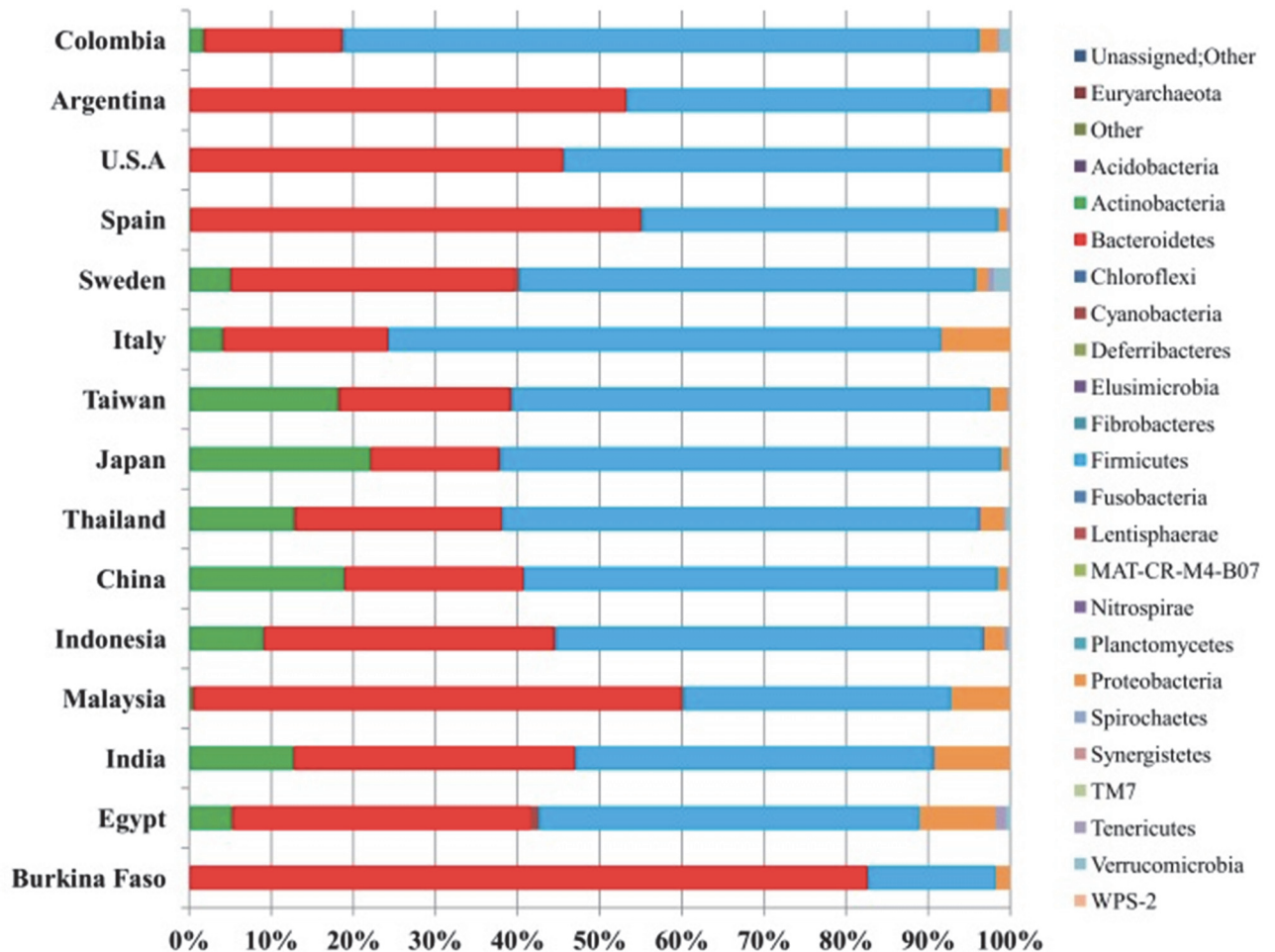


Figure 29 : Diagramme à barres de l'abondance relative des différents phylums identifiés dans les microbiomes intestinaux de quinze pays. L'axe X indique la contribution (%) de chaque phylum et l'axe Y indique les pays utilisés dans cette étude (65)

L'étude a mis en évidence des différences significatives entre les microbiomes intestinaux humains sains de différents pays, en termes de composition, de diversité et d'entérotypes. Trois groupes d'entérotypes dominants, dirigés par les taxons *Bifidobacterium*, *Prevotella* et *Bacteroides*, ont été identifiés dans l'ensemble de la population mondiale. Les genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides* ont été identifiés comme les principaux taxons entérotypes des populations asiatiques, américaines et européennes, tandis que les ensembles de données africains étaient répartis entre *Prevotella* et *Bacteroides*.

Outre ces distinctions dans les microbiomes intestinaux, des taxons centraux conservés à travers les continents ont été identifiés avec des implications prédominantes dans le processus de métabolisme et de production d'énergie.

3. Rôle

a) *Rôle immunitaire*

Le microbiote intestinal est essentiel à la croissance et à la maturité du système immunitaire. La distinction entre les souris conventionnelles (élevées dans des animaleries typiques) et les souris axéniques (élevées dans un environnement stérile et donc dépourvues de microbiote) a conduit à la découverte de cette fonction cruciale. Les défauts du système immunitaire intestinal chez les souris axéniques comprennent une hypoplasie des plaques de Peyer, une réduction des lymphocytes intra-épithéliaux, un manque de populations de cellules T spécifiques, une baisse de la sécrétion intestinale d'IgA, une diminution de la concentration sérique d'immunoglobulines et une augmentation de la production de cytokines.

L'aspect le plus intrigant, cependant, est que des régions lymphocytaires atrophiées ont également été trouvées dans la rate et les ganglions lymphatiques, indiquant que ces anomalies n'étaient pas seulement présentes dans le système immunitaire intestinal. En outre, toutes ces anomalies ont disparu quelques semaines après que les souris axéniques aient reçu le microbiote de souris conventionnelles. (63)

b) *Rôle barrière*

Les pathogènes et bactéries commensales sont en compétition pour les nutriments et les sites d'adhésion épithéliale dans la lumière intestinale. Le microbiote crée des bactériocines et a le pouvoir de stimuler les cellules épithéliales afin qu'elles produisent des peptides antimicrobiens. De plus, il augmente la fonction des jonctions serrées entre les cellules épithéliales et stimule la synthèse d'IgA sécrétoires, ce qui réduit l'invasion de bactéries pathogènes. (63)

c) *Rôle métabolique*

L'activité métabolique et l'énergie bactérienne du microbiote ont le plus grand impact sur le métabolisme de l'hôte. Ces bactéries dépendent principalement des protéines et des glucides d'origine alimentaire pour leur énergie. Ces protéines proviennent de fibres alimentaires qui n'ont pas encore été digérées dans le tube digestif supérieur. D'ailleurs, les sources d'énergie de ces bactéries proviennent de sécrétions endogènes telles que les mucopolysaccharides, les déchets cellulaires, les enzymes et les stérols.

Le type et la quantité de substrats disponibles dépendent des personnes qui les utilisent et de leur régime alimentaire. Le régime alimentaire est une composante environnementale qui peut influencer l'équilibre du microbiote.

En plus de fournir aux bactéries l'énergie nécessaire à leur croissance, la biotransformation de ces différents substrats par le microbiote colique aboutit à la synthèse d'une variété de métabolites, dont la plupart sont absorbés et utilisés par l'hôte. (63)

La quantité totale de glucides fermentescibles qui passe par le côlon chaque jour varie de 10 à 60 g, en fonction de la personne et de son régime alimentaire.

La digestion anaérobie des glucides fermentescibles a lieu et de nombreuses espèces bactériennes du microbiote colique humain sont impliquées. Ces communautés bactériennes travaillent ensemble pour générer une chaîne trophique qui convertit les glucides en métabolites fermentaires grâce à leurs actions complémentaires.

La deuxième étape de la glycolyse, au cours de laquelle ces petits fragments d'hydrates de carbone sont transformés en pyruvate, est l'occasion pour les bactéries glycolytiques d'intervenir. Le pyruvate est le principal métabolite de ces réactions fermentaires. (66)

Le microbiote a aussi un rôle dans la métabolisation des gaz, lipides et protéines, ainsi que dans la synthèse des protéines. (66)

d) Rôle dans les pathologies humaines

Le microbiote intestinal a attiré l'attention des chercheurs en tant que facteur environnemental potentiel influençant l'obésité. Plusieurs études ont examiné son influence sur l'obésité et le stockage des graisses. Le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans la capacité de l'hôte à absorber les glucides et les lipides et à contrôler le stockage des graisses. Ces effets seraient liés à la promotion par le microbiote de la lipogenèse hépatique et du stockage des triglycérides dans les adipocytes. Or, cette même recherche a également démontré que des souris obèses, invalidées par le gène de la leptine (hormone de la satiété), présentaient dans leur microbiote un nombre anormalement élevé de firmicutes et une proportion anormalement faible de bactéroïdètes. (67)

De plus, le transfert du microbiote de ces souris obèses à des souris axéniques a augmenté la quantité d'énergie extraite de la nourriture consommée plus que le transfert du microbiote de souris minces. Par rapport aux personnes minces, les personnes obèses ont une proportion plus élevée de firmicutes et une proportion plus faible de bactéroïdètes dans leur microbiote fécal, et la perte de poids semble être corrélée à une proportion plus élevée de bactéroïdètes. (63)

B. DYSBIOSE ET PATHOLOGIES ASSOCIEES

Bien que le lien entre l'hôte et le microbiote soit symbiotique, la charge microbienne élevée sur la muqueuse intestinale constitue incontestablement un danger durable pour l'hôte. Le système immunitaire intestinal a été façonné pour accepter le microbiote intestinal en réduisant les réponses inflammatoires afin de faire face à ce danger. Cependant, des altérations significatives du phylum ou de l'ordre bactérien du microbiote intestinal, ont un impact sur la fonctionnalité du microbiote. (64)

Cette dysbiose peut entraîner une réaction immunologique défavorable de l'hôte. Par conséquent, il est actuellement proposé que les bactéries que nous contenons puissent causer, ou du moins aggraver, des maladies liées à des désordres immunologiques ou à des désordres métaboliques.

En conséquence, des modifications du microbiote intestinal ont été associées de manière plus ou moins convaincante à plus de 25 maladies ou problèmes fonctionnels au cours des dernières années.

La figure ci-dessous énumère les 10 troubles pour lesquels il existe des preuves irréfutables d'interactions entre le microbiote et la pathologie.

Pathologies	Observations les plus pertinentes et corrélations potentielles
Maladie de Crohn	Diminution de la diversité du microbiote Réduction de <i>F.prausnitzii</i>
Rectocolite hémorragique	Diminution de la cavité du microbiote Réduction de <i>A.muciniphila</i>
Syndrome de l'intestin irritable	Augmentation de <i>Dorea</i> et de <i>Ruminococcus</i>
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	Forte diminution de la diversité du microbiote Présence de <i>C.difficile</i>
Cancer colorectal	Variation de <i>Bacteroides</i> Augmentation des <i>Fusobacteria</i>
Allergie / Atopie	Diversité altérée Signatures microbiennes spécifiques
Maladie cœliaque	Composition altérée particulièrement dans l'intestin grêle
Diabète de type 1	Signature microbienne particulière
Diabète de type 2	Signature microbienne particulière
Obésité	Rapport <i>Bacteroides/Firmicutes</i> spécifique

Figure 30 : Pathologies ou troubles fonctionnels associés à des dysbioses du microbiote intestinal (De Vos, 2012)

Une étude de 2021 vise à évaluer la composition du microbiote intestinal et à caractériser la dysbiose intestinale chez 92 patients atteints de MICI et de SA. (68)

La quantité totale de bactéries était plus faible dans tous les groupes étudiés par rapport au groupe témoin. Dans les groupes étudiés, nous avons remarqué une augmentation du pourcentage de *Bacteroides* et d'*Escherichia coli* (E.coli) et une diminution du pourcentage de *Clostridium coccoides*, *Clostridium leptum* et *Faecalibacterium prausnitzii* par rapport au groupe témoin.

Chez les patients atteints de SA, des corrélations significatives ont été observées uniquement pour les espèces de *Bifidobacterium*, significativement plus nombreuses dans la forme axiale que dans la forme périphérique (p=0,035).

Nous pouvons donc affirmer qu'il y a un lien entre SA et microbiote. D'ailleurs, *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* sont couramment utilisés comme probiotiques.

C. DECLENCHEMENT DE L'ARTHRITE REACTIVE PAR EXPOSITION MICROBIENNE

1. Infection uro-génitale

Une étude de 1987 du Lancet avait déjà tenté de faire le lien entre arthrite réactive et infection par *C. trachomatis*. (69)

8 patients ont été classés comme atteints d'arthrite réactive sexuellement acquise sur la base d'une oligoarthrite typique, prédominant dans les membres inférieurs, associée à des signes d'inflammation du tractus génital et à des antécédents de contacts sexuels dans les quatre semaines précédant l'apparition de l'arthrite

5 patients testés étaient positifs pour le HLA B27.

Le matériel de contrôle a été obtenu auprès de huit patients (cinq hommes) ; parmi eux, trois présentaient une polyarthrite rhumatoïde séropositive classique et un patient souffrait d'arthrite psoriasique, d'arthrite entéropathique associée à la maladie de Crohn, de goutte, d'arthropathie au pyrophosphate et de lupus érythémateux disséminé. Aucun de ces 8 patients n'avait d'antécédents de symptômes urogénitaux récents.

Tous les patients présentaient des épanchements dans au moins un genou. Des échantillons de biopsie synoviale ont été prélevés et la présence de *C. trachomatis* dans les voies génitales ont été détectées chez cinq des huit patients.

Une colonisation du col de l'utérus ou de l'urètre masculin par des chlamydiae a été détectée chez trois patients. De plus, des anticorps IgG ont été trouvés dans le sérum de sept des huit patients atteints d'arthrite réactive sexuellement acquise.

Il est ainsi probable que la synovite de l'arthrite réactive sexuellement acquise résulte directement de la présence de corps élémentaires de chlamydia dans l'articulation.

Une autre étude (70) mise en place sur 30 patients de sexe masculin atteints d'arthrite réactive d'origine sexuelle a révélé la présence de *Chlamydia trachomatis* chez 9 (36%) des 25 patients dans l'exsudat urétral et des titres élevés d'IgM de *C. trachomatis* ont été détectés dans 11 (36,6 %) des 30 sérums initiaux. 13 (43,3 %) des patients ont une culture urétrale positive et/ou un titre élevé d'anticorps IgM, et il est donc suggéré que 43,3 % de ces patients ont souffert d'une infection chlamydienne aiguë au moment de l'apparition de leur maladie articulaire ou à une date proche.

Une étude bien plus récente permet une rétrospective du pronostic arthrites réactionnelles vues sur une période de 26 années. (71)

L'hypothèse proposée était que l'incidence de l'arthrite réactionnelle pourrait diminuer en raison de l'amélioration des pratiques d'hygiène, ainsi que de la prévention et du traitement des infections sexuellement transmissibles.

Vingt-sept patients ont été inclus entre 2002 et 2012.

L'incidence globale des AR chez les patients hospitalisés dans le service de rhumatologie n'a pas changé ; l'arthrite réactionnelle existe toujours et son incidence est plutôt stable sur ces 26 années. Cependant, l'AR évolue actuellement plus souvent vers une spondylarthrite.

2. Infection gastro-intestinale

Il est rare qu'une infection à *Clostridium difficile* provoque une arthrite réactive, et seuls une cinquantaine de cas ont été décrits.(72)

Intéressons-nous à 2 cas d'arthrite réactive liés à une infection à *C. difficile*. (73)

Une femme de 40 ans, sans antécédents, a été admise à l'hôpital pour une polyarthralgie inflammatoire. Interrogée, la patiente a révélé que deux semaines auparavant, elle avait subi des soins dentaires pour traiter un abcès, tout en recevant un traitement antibiotique à base d'amoxicilline-acide clavulanique pendant huit jours. Une semaine après le début du traitement, la patiente a eu des diarrhées. La même nuit, des gonalgies inflammatoires bilatérales et une arthrite de la cheville droite sont apparues. Des arthralgies inflammatoires des petites articulations des mains sont ensuite apparues. Une coproculture a révélé la présence d'une simple CD (culture et toxine B), et une antibiothérapie orale a été mise en place. L'apparition de diarrhées, de douleurs aux mains, aux genoux et à la cheville droite, ainsi que la régression de l'état inflammatoire sans qu'il soit nécessaire de recourir à des médicaments anti-inflammatoires, ont été les signes de l'évolution.

Un homme de 47 ans a été admis pour une coxalgie droite fébrile. Il avait déjà été traité par carbamazépine pour un syndrome dépressif. Une semaine auparavant, il avait subi une extraction dentaire tout en prenant de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique. La diarrhée s'est installée trois jours après le début du traitement, et l'impotence fonctionnelle de la jambe inférieure droite avec des symptômes de fièvre a suivi quatre jours plus tard. Un épanchement intra-articulaire évoquant une arthrite était visible à l'échographie de la hanche droite. La coproculture était uniquement CD positive (culture et toxine B). En raison de la réapparition de la diarrhée, un traitement antibiotique a été instauré. En conséquence, l'épanchement intra-articulaire et la diarrhée ont disparu, l'hyperleucocytose s'est atténuée et le syndrome inflammatoire s'est résorbé sans qu'aucun médicament anti-inflammatoire ne soit nécessaire.

D. IMPACT DIRECT DE LA CHARGE BACTERIENNE DU METABOLOME INTESTINAL SUR L'INFLAMMATION

Les relations entre les atteintes articulaires et l'inflammation intestinale chronique ne sont pas entièrement comprises, bien qu'elles soient souvent associées l'une à l'autre. On retrouve souvent une atteinte articulaire chez les patients atteints de MICI, et à l'inverse une inflammation intestinale chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

Le lien potentiel entre l'arthrite périphérique et l'inflammation du système immunitaire des muqueuses a fait l'objet de deux hypothèses principales. La première théorie propose que les bactéries intestinales jouent un rôle dans l'apparition de l'inflammation articulaire, tandis que la seconde postule que les lymphocytes ou les macrophages CD163+ de l'intestin peuvent être attirés vers les sites articulaires. (74)

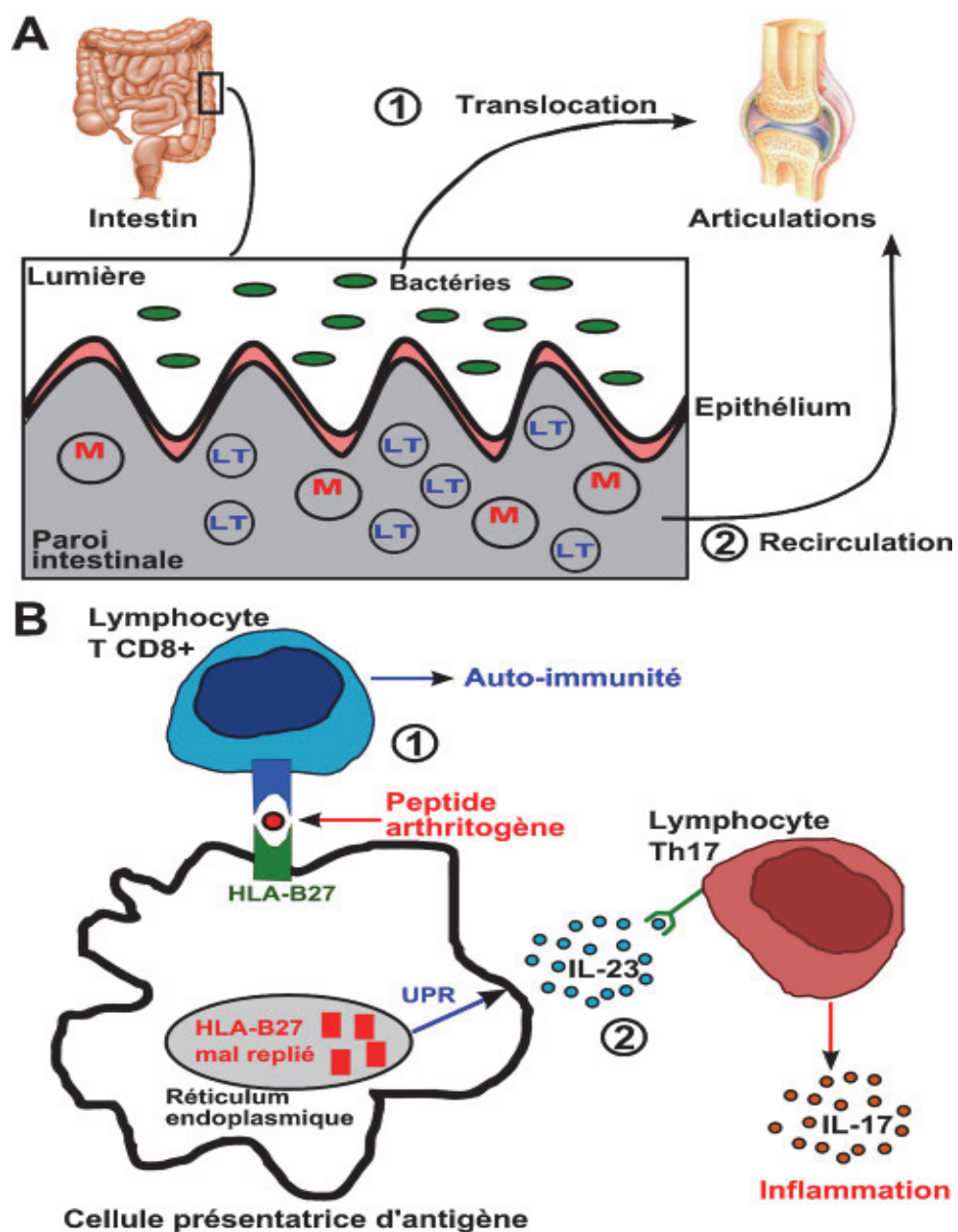


Figure 31 : Hypothèses physiopathologiques liant l'inflammation intestinale et articulaire

A. Lien entre intestin et articulation. La lumière de l'intestin abrite une flore essentiellement composée de bactéries. L'épithélium sert de barrière entre cette flore et le reste de l'organisme. Si cette barrière est rompue (par exemple, à la suite d'une inflammation), les bactéries peuvent se déplacer dans l'ensemble de l'organisme. Une théorie expliquant l'émergence de l'inflammation articulaire est centrée sur le transfert des bactéries intestinales vers les articulations. L'autre théorie propose que les lymphocytes T et les macrophages, qui ont été activés au niveau de l'intestin, re-circulent vers les articulations.(74)

B. Concernant le rôle de la molécule du CMH de classe 1, HLA-B27, plusieurs hypothèses sont avancées. La première implique un peptide arthritogène qui serait pris en charge par le HLA-B27 de cellules présentatrices d'antigène et présenté à une population de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques possédant des récepteurs spécifiques du HLA-B27. Cette activation conduirait au déclenchement d'une réponse auto-immune dirigée contre les articulations. La deuxième hypothèse suggère un mauvais repliement de la protéine HLA-B27 qui s'accumule dans le réticulum endoplasmique et déclenche l'activation de la réponse UPR. Cette réponse déclencherait la surproduction d'IL-23, un important activateur des lymphocytes Th17. Ces derniers sont à leur tour capable de déclencher et entretenir une réaction inflammatoire.(74)

E. ROLE DE HLA-B27

L'antigène HLA B27, que l'on trouve chez 90 % des patients atteints de SA, est présent chez environ 75 % des personnes atteintes d'arthrite réactive.

Selon la théorie du mimétisme moléculaire, certaines recherches soutiennent que les anticorps dirigés contre les antigènes produits à la surface d'espèces bactériennes spécifiques, telles que *Shigella flexneri*, *Klebsiella pneumoniae* ou *Yersinia enterocolitica*, identifient également l'antigène HLA B27.(75)

Les enzymes nitrogénase réductase et pullulanase pul-D de la bactérie *Klebsiella* possèdent des séquences similaires à la protéine HLA B27(76).

D'ailleurs, par rapport aux témoins, les patients atteints de SA présentent des anticorps anti-*Klebsiella Pneumoniae* plus élevés (77). C'est dans le jéjunum de l'intestin grêle que ces anticorps sont principalement fabriqués. Par conséquent, des anticorps capables de lier les protéines de *Klebsiella* sont produits lorsque des lymphocytes porteurs de l'antigène HLA B27 sont injectés à des lapins. De même, les anticorps produits par des lapins auxquels on a inoculé des *Klebsiella* lient les lymphocytes de patients porteurs du gène HLA B27, mais pas ceux de personnes qui n'ont pas ce gène.(78)

La SA et la colite se développent spontanément chez des rats transgéniques pour l'allèle HLA B27 et/ou la bêta-2-microglobuline humaine. Le microbiote de ces rats est distinct de celui des rats de type sauvage. En effet, le microbiote des rats HLA B27h/2m et des rats h/2m est plus riche en bactéries du genre *Paraprevotella* et montre une diminution des bactéries d'une espèce non identifiée de la famille des *Rikenellaceae*, que ce soit dans la lumière ou dans la muqueuse cœcale. De plus, les rats HLA B27h/2m et h/2m ont des niveaux plus élevés de *Bacteroides vulgatus* dans leur microbiote caecal. (79)

L'élevage des rats transgéniques HLA B27 en conditions stériles empêche le développement des inflammations articulaire et intestinale.

L'épithélium intestinal de ces rats présente une perméabilité plus de cinq fois supérieure à celle des rats de type sauvage.

De faibles doses de bactéries *M.tuberculosis* inactivées ont été administrées à des rats transgéniques B27 TG1, et ces animaux ont développé une spondylarthrite et une arthrite sans irritation intestinale. La lamina propria et la PP de leur intestin grêle, ainsi que leurs articulations inflammatoires, sont les endroits où les rats B27 TG1, contrairement aux rats Lewis sains, expriment une version inhabituelle de la protéine HLA B27. Les souris transgéniques exprimant l'allèle HLA B27 et la β -2-microglobuline humains développent une enthésite au niveau des chevilles et des tarses.

Cependant, ces animaux ne présentent pas d'inflammation à d'autres endroits, et la SA doit être génétiquement prédisposée à se développer.

Chez ces souris, la maladie articulaire semble être principalement influencée par la flore intestinale. Il est vrai que le fait de les élever dans un environnement stérile fait disparaître le phénotype articulaire, mais un traitement oral d'un cocktail d'au moins deux bactéries suffit à développer la SA. La protéine ZAP-70 (Zeta chain of T cell receptor associated protein kinase 70), une molécule facilitant la transmission du signal dans les cellules T, présente une mutation ponctuelle chez la souris SKG. Ces souris développent d'elles-mêmes une arthrite semblable à la PR. En revanche, l'arthrite ne se développe pas chez les souris SKG élevées dans un environnement exempt d'infections.

Dans ces conditions, l'injection de polymères de glucose présents dans certaines levures, dont *Candida* et *Saccharomyces*, dans des champignons, comme *Aspergillus* et *Pneumocystis*, ou dans certaines bactéries, entraîne l'apparition de symptômes typiques de la MC et de la SA, en particulier l'inflammation des articulations axiales et périphériques. Le microbiote intestinal des souris SKG ayant reçu des polymères de glucose diffère de celui des souris SKG n'ayant pas reçu de traitement.

F. INFLUENCES DE CERTAINS FACTEURS SUR LES CELLULES EPITHELIALES INTESTINALES

1. Tryptophane

Le tryptophane (Trp) fait partie des acides aminés essentiels chez les mammifères. Il est nécessaire à la synthèse de la sérotonine et de la mélatonine. Le Trp est à l'origine de la synthèse des indoles lorsqu'il est métabolisé par le microbiote intestinal.

Il n'est pas synthétisé par l'organisme mais provient de la digestion des protéines apportées par l'alimentation. On en trouve dans la viande rouge, le poisson, les œufs mais aussi dans certains légumes.

Le Trp apporté par l'alimentation est absorbé au niveau intestinal grâce à la présence de transporteurs d'acides aminés à la surface des cellules épithéliales.

Le métabolisme du Trp apparaît maintenant comme un modulateur clé du microbiote intestinal. Après avoir été absorbé par les transporteurs entérocytaires dans le gros intestin, le Trp traverse le système porte hépatique et est ensuite utilisé par le foie. Le Trp qui n'est pas utilisé est ensuite libéré dans la circulation où il peut être utilisé par les tissus périphériques.

Dans le tractus gastro-intestinal, le métabolisme du Trp a des effets majeurs sur l'hôte et notamment sur l'immunité et le métabolisme, sur le microbiote, sur la barrière intestinale et sur le transit intestinal(80). Chez la souris, le manque de Trp dans l'alimentation entraîne une altération de l'immunité intestinale et favorise la dysbiose intestinale(81).

En outre, les patients avec une maladie inflammatoire intestinale présentent une augmentation de l'activité IDO1, ce qui illustre l'importance du catabolisme du Trp dans le maintien de l'homéostasie intestinale (82)

D'autres études démontrent que la barrière intestinale peut être régulée par des dérivés indoles, qui inhibent localement l'inflammation et régulent positivement l'expression des jonctions serrées (83).

2. Vitamines B

Des études sur les bactéries intestinales et des bactéries isolées spécifiques, en particulier les espèces *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, ont montré que les bactéries intestinales produisent 7 des 8 vitamines B(84). Les vitamines B sont des précurseurs biosynthétiques de cofacteurs universellement essentiels utilisés dans de nombreux processus métaboliques. Elles sont indispensables à l'hôte et au microbiote intestinal. De nombreux transporteurs de vitamines B sont exprimés dans le côlon, bien que l'on pense souvent que les vitamines B sont absorbées dans l'intestin grêle.

Selon les analyses, 20 à 30 % du microbiote intestinal sont incapables de fabriquer les vitamines B nécessaires(84).

Étant donné que la production de vitamines B est sous le contrôle des substrats alimentaires, certaines bactéries intestinales peuvent influencer les choix alimentaires de l'hôte. En outre, un hôte souffrant de "dysbiose", ou d'un équilibre défavorable des bactéries intestinales, peut avoir un métabolisme des vitamines B altéré.

VITAMINES	RELATION ENTRE LES VITAMINES B ET LES BACTERIES INTESTINALES
B1 ; Thiamine	<ul style="list-style-type: none"> - La voie de biosynthèse de la thiamine est surreprésentée dans l'entérotype Prevotella - Critique pour la croissance de <i>B. thetaiotaomicron</i> in vitro
B2 ; Riboflavine	<ul style="list-style-type: none"> - La supplémentation alimentaire en riboflavine a augmenté <i>F. prausnitzii</i>
B3 ; Niacine	<ul style="list-style-type: none"> - Une microcapsule de niacine (900-3000 mg) a entraîné une augmentation significative de la population de Bacteroidetes - Une supplémentation en nicotinamide avec de la boisson a amélioré la composition du microbiote intestinal chez les souris Ace2 (-/-)
B5 ; Acide pantothénique	<ul style="list-style-type: none"> - L'augmentation de l'apport en acide pantothénique est liée à une augmentation de l'abondance relative des actinobactéries - <i>Lactobacillus spp</i>, <i>Streptococcus spp</i> et <i>Enterococcus spp</i> ont besoin d'acide pantothénique pour leur croissance in vitro
B6 ; Pyridoxine	<ul style="list-style-type: none"> - L'abondance relative de Blautia, Coprococcus et Roseburia était en corrélation négative avec les gènes liés au métabolisme de la vitamine B6 - Les échantillons de bactéries intestinales distales provenant d'individus maigres semblent être plus impliqués dans la synthèse de la vitamine B6, en même temps que le rapport Firmicutes/Bacteroides est plus faible
B8 ; Biotine	<ul style="list-style-type: none"> - La voie de biosynthèse de la biotine est surexprimée chez Bacteroides enterotype - Critique pour la croissance de <i>Lactobacillus murinus</i>
B9 ; Acide folique	<ul style="list-style-type: none"> - L'abondance de Bifidobacterium et de Lactobacillus a été positivement associée au statut en folate - L'augmentation du nombre total de bactéries aérobies était liée à une augmentation de la quantité totale de folate dans le contenu intestinal
B12 ; Cobalamine	<ul style="list-style-type: none"> - Fournit des nutriments à <i>B. thetaiotaomicron</i> in vitro - La supplémentation en cyanocobalamine a augmenté la cobalamine fécale en même temps qu'une plus faible abondance de Bacteroides

Figure 32 : Influence des vitamines B sur les bactéries intestinales (84)

3. Acides gras

L'acide eicosapentaénoïque (EPA, C20:5) et l'acide docosahexaénoïque (DHA, C22:6) sont les deux principales formes bioactives des acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga-3 chez l'homme. Le précurseur alimentaire étant un acide gras essentiel, l'acide linoléique (ALA, C18:3), peut être utilisé pour fabriquer ces acides gras. La conversion des deux formes actives chez les mammifères est moins efficace que l'apport alimentaire car la voie de synthèse nécessite de nombreux événements chimiques d'élongation et de désaturation. Pour cette raison, il est conseillé de consommer des repas riches en EPA et en DHA. Cependant, comme il n'existe pas beaucoup d'aliments contenant ces acides gras, l'EPA et le DHA sont souvent utilisés comme compléments alimentaires. La relation entre les AGPI oméga-3 et la réponse inflammatoire a été démontrée dans un certain nombre d'articles.

Les résultats d'une autre étude menée (85) sur le modèle de souris adulte stressée par l'isolement social ont démontré que le stress environnemental peut provoquer des changements significatifs dans le microbiote intestinal de l'adulte, et que ces changements peuvent être contrôlés par l'introduction de DHA dans le régime alimentaire, ce qui prouve la capacité des AGPI oméga-3 à moduler positivement la composition du microbiote intestinal.

Selon des recherches préliminaires, les AGPI oméga-3 peuvent réduire l'inflammation en augmentant le taxon des Lachnospiraceae et en rétablissant le rapport Firmicutes/Bacteroidetes. En outre, la recherche sur les animaux a démontré que les AGPI oméga-3 peuvent augmenter le nombre de bifidobactéries, qui suppriment la production de lipopolysaccharide (LPS), et diminuer le nombre d'entérobactéries, qui produisent du LPS. Les AGPI oméga-3 peuvent être considérés comme des prébiotiques pour tous ces effets et sont capables de restaurer l'eubiose intestinale dans certaines circonstances pathologiques. (86)

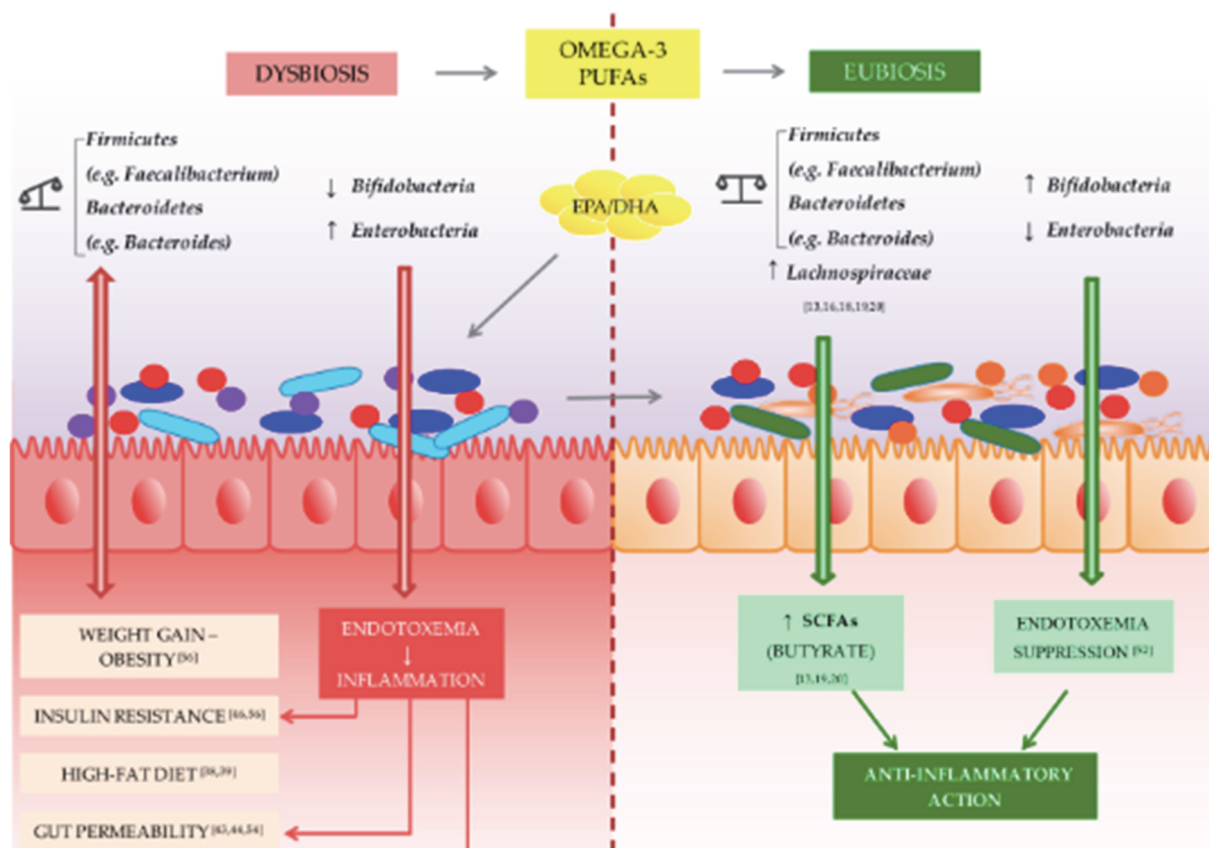


Figure 33 : Action potentielle des acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI) dans la restauration de l'eubiose dans le microbiote intestinal (86)

4. Supplémentation alimentaire en butyrate ou acides gras à chaîne courte

Les acides gras à chaîne courte (AGCC) sont les produits de la fermentation anaérobie bactérienne des glucides et protéines et sont une source importante d'énergie pour les cellules coliques. La majorité des AGCC sont absorbés par les colonocytes, et environ 5 % seulement sont éliminés dans les fèces. La partie non consommée par les colonocytes est transportée par la veine porte jusqu'au foie. Les AGCC affectent le microbiote intestinal, la solubilité des acides biliaires et l'absorption de l'ammoniaque, en plus d'abaisser le pH.

En effet, l'organisme ne possède pas les enzymes nécessaires pour hydrolyser des glucides complexes comme l'amidon ou les fibres. Par conséquent, ils sont principalement digérés en acides gras saturés dans le côlon et le cæcum par le microbiote intestinal.

La quantité d'AGCC produit est influencée par les fibres alimentaires ainsi que par les types de bactéries vivant dans le côlon. (87)

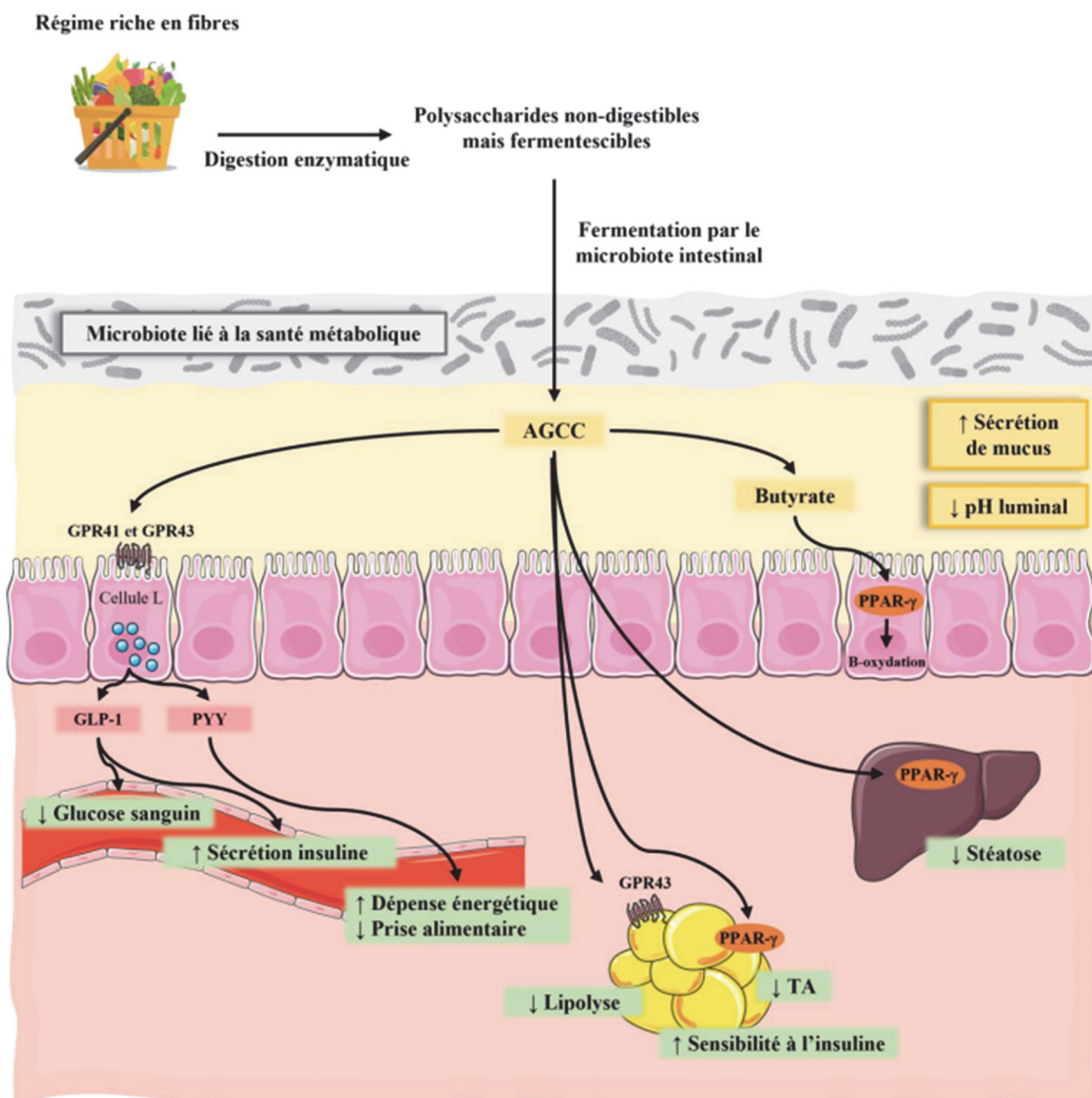


Figure 34 : Impact d'un régime riche en fibres sur le métabolisme de l'hôte.

Les principaux AGCC produits sont l'acétate, le butyrate et le propionate.

Les AGCC participent au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale, améliorent le métabolisme des glucides et lipides, le contrôle de la dépense énergétique et la régulation du système immunitaire et de la réponse inflammatoire.

Les acides gras saturés ont des rôles physiologiques et immunologiques étendus dans l'organisme. Ils ont un impact local sur les entérocytes de l'hôte et sur l'activité digestive. Par exemple, le butyrate, substrat métabolique majeur des colonocytes, fournit au moins 60 à 70 % de l'énergie nécessaire à la différenciation et à la prolifération du côlon (88).

En plus de fournir de l'énergie aux colonocytes, les AGCS présents dans l'intestin influencent la mobilité colique, le flux sanguin colique et le pH de l'environnement gastro-intestinal, ce qui affecte l'absorption des électrolytes et des nutriments.

Le butyrate affecte les monocytes humains en augmentant la production d'IL-10 et en diminuant celle d'IL-12, inhibant ainsi la production de molécules pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale α (TNF α). (89).

Les AGCC pourraient renforcer l'intégrité de la barrière intestinale en favorisant la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires, de peptides anti-microbiens et de mucus, en promouvant un phénotype de macrophages M2 et en augmentant l'expression des protéines de jonctions serrées.

Outre ses propriétés sur les processus inflammatoires, le butyrate joue un rôle bénéfique sur la barrière intestinale de manière dose-dépendante. Il serait capable de stimuler l'expression de la mucine 2 (MUC2) induisant l'amélioration de la protection contre les pathogènes. Le butyrate permettrait de moduler l'expression des protéines de jonction. (90)

Une étude de 2021 sur des souris a démontré les effets de la supplémentation en butyrate de sodium sur l'inflammation, le microbiote intestinal et les acides gras à chaîne courte chez les souris infectées par *Helicobacter pylori*. (91)

Le butyrate a été ajoutée à la coculture de *H. pylori* et administrée à des souris infectées par *H. pylori*. Les effets de la consommation de SB sur l'inflammation, la composition du microbiote intestinal et les acides gras à chaîne courte chez les souris infectées par *H. pylori* ont été évalués.

La consommation de butyrate a réduit la production de facteurs de virulence chez les souris infectées par *H. pylori* et a réduit la production de TNF- α et d'IL-8. Une analyse plus poussée a démontré que l'infection par *H. pylori* modifiait l'abondance relative de la communauté microbienne intestinale chez les souris. Le niveau d'AGCS dans les fèces des souris infectées par *H. pylori* a été modifié, bien que l'ingestion de butyrate n'ait pas changé de manière évidente le niveau d'AGCS.

G. PLACE DU MYCOBIOTE

Le terme "mycobiote" décrit les champignons qui composent le microbiote dans un habitat spécifique. Par conséquent, le mycobiote humain et les bactéries font tous deux partis du microbiote humain.

Le mycobiote est un groupe qui comprend tous les champignons répandus dans le corps humain sous forme de levure ou de filament, dont la masse primaire (située dans le tractus digestif) est estimée à 10^{14} cellules.

Une analyse chronologique du mycobiote sanguin et fécal chez l'homme avant, pendant et après une greffe de moelle allogénique a révélé que les infections à *Candida* étaient précédées d'une augmentation de cette levure dans l'intestin, associée à une diminution du nombre et de la variété des bactéries dans le microbiote. Cela implique qu'une dysbiose bactérienne peut également favoriser la migration des levures et peut-être le point de départ d'infections à *Candida*. Ces dysbioses bactériennes pourraient vraisemblablement faciliter la migration des antigènes de levure à travers la muqueuse.(92)

On a découvert que les nombreux éléments du mycobiote humain pouvaient interagir. C'est ainsi que des liens entre le mycobiote intestinal et le mycobiote respiratoire ont été mis en évidence : L'expansion de *Candida albicans* dans le microbiote intestinal à la suite d'une antibiothérapie modifie le microbiote respiratoire et augmente la probabilité de développer des maladies allergiques respiratoires provoquées par *Aspergillus fumigatus*, selon une étude menée sur un modèle de souris. (93)

Ce type d'interaction pourrait résulter de la translocation intestinale de molécules fongiques, qui déclencherait une réponse du système immunitaire de l'organisme et favoriserait la colonisation et/ou une infection à distance. (94)

On a également signalé des interactions entre le mycobiome et certaines bactéries du microbiote, qui peuvent contribuer à certaines maladies. Par conséquent, certains germes bactériens et fongiques peuvent interagir de manière bénéfique.

La composition et la variabilité du mycobiote sont influencées par un certain nombre de facteurs liés à l'hôte, notamment la génétique, l'environnement, le mode de vie et l'alimentation.

La littérature fait état de diverses corrélations entre les maladies et le mycobiome, mais ces associations doivent encore être confirmées.

Si la pathogénicité de nombreuses espèces fongiques a fait l'objet de recherches approfondies, on en sait moins sur la relation entre la diversité du mycobiome et la manière dont elle affecte le développement de maladies spécifiques.

La variété des champignons présents est en corrélation avec l'évolution de divers troubles, notamment les MICI, la dermatite atopique et l'hépatite B chronique ou cirrhotique (95).

Une abondance marquée d'Ascomycota et décline de Basidiomycota ont été observées lors de l'analyse du mycobiote de 22 SA humaines. (92)

Globalement, la diversité du mycobiote était plus faible que chez les témoins ; elle présentait également une corrélation avec les anomalies du microbiote bactérien et le degré de lésion radiologique. Plus qu'avec les AINS, l'utilisation de biomédicaments a modifié la composition du mycobiote, et les changements observés étaient étroitement associés à l'activité de la SA. Chez 25% des patients, l'utilisation d'inhibiteurs de l'IL-17A entraîne une amplification du mycobiote digestif de la SA, qui peut évoluer vers le développement d'une candidose digestive "clinique". Cette amplification est cependant moins prononcée que celle provoquée par les anti-TNF. (92)

Les échantillons de sang des personnes atteintes de SA contiennent des anticorps anti-*S. cerevisiae* (ASCA), plus fréquents que chez les témoins (25,5 % contre 7,4 %, $p = 0,004$) et liés aux maladies rhumatismales périphériques, aux MICI, à l'uvéite actuelle ou antérieure et à l'arthrite. (92)

Dans un modèle murin, la Dectine-2 reconnaît le sucre -mannan de *S. cerevisiae* et provoque la production de TNF et d'IL-1 β par les cellules dendritiques qui l'expriment. Cependant, *S. cerevisiae* et les cellules épithéliales intestinales ne provoquent pas la libération de cytokines ou de chimiokines qui favorisent l'inflammation. En raison de la perméabilité accrue de l'intestin, la présence d'ASCA reflète donc probablement la translocation de *S. cerevisiae* dans l'intestin ; cette levure commensale n'est pas à l'origine de l'augmentation de la perméabilité (qui pourrait, par contre, être induite par des levures plus pathogènes, et/ou la dysbiose bactérienne).

H. ROLE DES TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX

1. Pro-biotiques

Une étude de 2020 a souhaité mettre en lumière les preuves des effets spécifiques de la formulation et des réponses spécifiques de la population des probiotiques dans l'arthrite inflammatoire.(96)

Plusieurs bases de données ont été interrogées sur les études utilisant des probiotiques dans des populations souffrant d'arthrite inflammatoire.

Cette recherche a permis d'identifier 5 876 articles uniques, dont 154 articles intégraux potentiellement pertinents. Douze études répondaient aux critères d'inclusion et ont été incluses dans l'examen, dont dix (83 %) étaient des essais contrôlés randomisés et deux (17 %) des études quasi-expérimentales. Quatre études portaient sur diverses spondylarthropathies et huit sur la polyarthrite rhumatoïde. Les probiotiques ont été administrés pendant une durée médiane de 60 jours et une durée modale de 56 jours dans toutes les études incluses (intervalle de 7 à 365 jours). Dans l'ensemble, 17 probiotiques différents ont été administrés en unités formatrices de colonies par 24 heures, allant de 1×10^8 à $2,25 \times 10^{11}$. L'ordre des probiotiques fournis au plus grand nombre de participants et dans le plus grand nombre d'études était Lactobacillales.

Il n'y avait pas de différence statistique dans le risque relatif (RR) d'événements indésirables mineurs entre le groupe probiotique et le groupe témoin (RR 1,02, IC à 95 % 0,69 à 1,51) lorsque l'on inclut les études sans événement. La méta-analyse a identifié un bénéfice statistiquement significatif des probiotiques sur la qualité de vie avec une différence moyenne standard de -0,37 (95% CI -0,59,-0,15) avec une analyse de sous-groupe favorisant les formulations à base de Lactobacillales uniquement. Des réductions faibles mais statistiquement significatives de la douleur ont été identifiées, avec une différence moyenne (DM) de -8,97 (IC à 95 %-15,38, -2,56) sur une échelle visuelle analogique de 100 mm, indépendamment de la formulation. La méta-analyse a confirmé le bénéfice statistiquement significatif connu des probiotiques sur le marqueur inflammatoire protéine C-réactive (CRP) concentration MD (mg/L) -2,33 (95% CI -4,26, -0,41), avec une analyse de sous-groupe démontrant un effet plus important dans la PR et des formulations combinées de Bifidobactériales et de Lactobacillales.

Il faut cependant rappeler qu'une inflammation de l'intestin est retrouvée chez 50 à 60 % des sujets atteints de SA. Un traitement de cette inflammation par utilisation de probiotiques pourrait également avoir son importance dans la thérapeutique de la maladie. Une étude de 2020 a évalué l'effet d'une souche probiotique *Bacillus clausii* sur le microbiote intestinal et les cytokines chez les patients atteints de MICI. (97)

Les patients ont été répartis de manière aléatoire entre un placebo et le probiotique *Bacillus clausii* pendant quatre semaines, parallèlement au traitement médical standard. La souche probiotique *Bacillus clausii* a montré une bonne survie chez les patients atteints de MICI dans le groupe de traitement ($p < 0,01$) sans aucun effet indésirable signalé. L'analyse métagénomique a montré que la souche probiotique donnée était capable de moduler le microbiote intestinal dans le groupe traité. Le phylum Firmicutes a augmenté et le phylum Bacteroidetes a diminué dans le groupe traité au probiotique. Une augmentation significative a été observée dans l'abondance des genres bactériens anaérobies *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Faecalibacterium* dans le groupe traité au probiotique ($p < 0,01$) par rapport au groupe placebo. Une augmentation significative a été observée dans l'IL-10 ($p < 0,05$) et une diminution variable de la sécrétion d'IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL -17 et IL -23 dans le groupe traité par probiotiques. Dans le groupe traité, une diminution significative des symptômes des MICI et une amélioration des paramètres psychologiques à différents degrés ont été notées.

2. Alimentation riche en fibres

La barrière intestinale représente une unité fonctionnelle responsable de deux tâches principales qui sont cruciales pour la survie de l'individu : permettre l'absorption des nutriments et défendre l'organisme contre la pénétration de macromolécules indésirables, souvent dangereuses.

Les composants alimentaires peuvent jouer un rôle crucial dans la composition du microbiote intestinal. (98)

Les glucides indigestibles, également appelés "fibres alimentaires", résistent à la digestion dans l'intestin grêle et atteignent le gros intestin. Les fibres alimentaires peuvent être classées en fonction de leur fermentabilité dans le côlon ou de leur solubilité dans l'eau. Les fibres fermentescibles sont facilement fermentées par les bactéries du côlon, tandis que les fibres non fermentescibles ne le sont pas.

Les fibres alimentaires fermentescibles subissent une fermentation saccharolytique, essentiellement sous l'action des bactéries intestinales, qui produisent à leur tour des monosaccharides, des acides gras saturés (AGCS) et des gaz.

Les AGCS sont également impliqués dans l'homéostasie colique, stimulant la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales, l'absorption des sels et de l'eau, le maintien de l'intégrité de la muqueuse et la diminution de l'inflammation. En outre, les AGCS peuvent exercer d'autres effets bénéfiques, en jouant un rôle crucial dans la régulation épigénétique et en agissant comme agents anticancéreux ; et en augmentant le temps de transit et la satiété en activant des hormones telles que le peptide 1 de type glucagon, le peptide YY et la leptine. Les types et les quantités d'acides gras saturés sont principalement déterminés par la composition du microbiote intestinal et par la quantité d'hydrates de carbone consommés. Par conséquent, les changements dans le type et la quantité de glucides non digestibles dans le régime alimentaire humain influencent les populations bactériennes détectées dans les fèces.

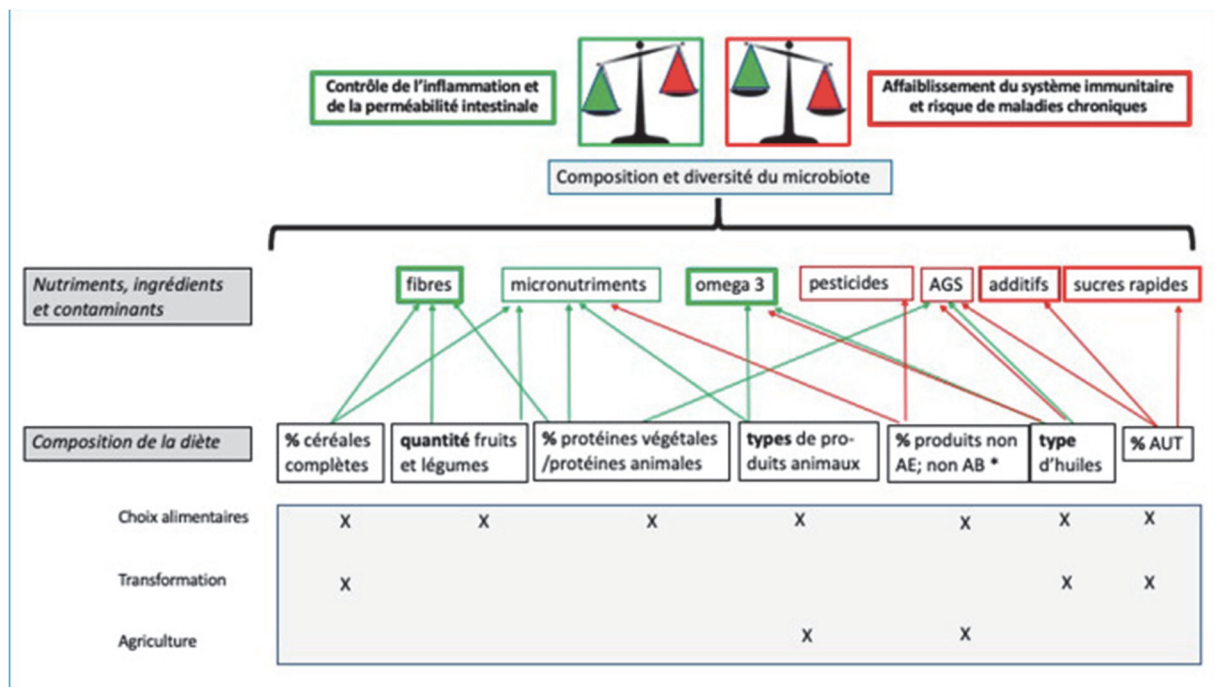


Figure 35 : Principaux nutriments et contaminants ou ingrédients affectant la composition du microbiote intestinal (partie haute), relations avec la composition de la diète et les facteurs la déterminant (partie basse). Flèches vertes et rouges : facteurs favorables et défavorables. (99)

3. Transfert de flore

Dans les situations d'infections récurrentes à *Clostridium difficile* ou dans la thérapie de problèmes intestinaux après un traitement antibiotique, cette méthode a donné de bons résultats (100). Selon l'Agence nationale française de sécurité du médicament et des produits de santé, la transplantation de flore fécale ne doit être utilisée que dans les cas graves où les autres thérapies ont échoué.

Des professionnels de la santé néerlandais ont récemment passé en revue les essais de transplantation de microbiote fécal dans plusieurs maladies digestives (101). La transplantation de microbiote s'est avérée efficace à 90 % chez les patients souffrant d'infections récurrentes à *C. difficile*. Les résultats pour la rectocolite hémorragique (RCH) sont encourageants, avec jusqu'à 68 % de patients en rémission après la transplantation. Les études sur la maladie de Crohn, la constipation chronique et le syndrome du côlon irritable comptent encore trop peu d'individus pour donner des résultats compréhensibles.

Un rapport de cas de février 2023 fait l'état d'une transplantation de microbiote fécal dans une spondylarthrite ankylosante réfractaire chez un jeune homme de 24 ans. (102)

Ce dernier souffrait de douleurs au bas du dos et à la hanche depuis six mois et avait des antécédents de SA et de RCH. Sa mère avait reçu un diagnostic de RCH il y a longtemps, et son père s'était déjà plaint de douleurs lombaires au début de la vingtaine. Il avait également un résultat positif à HLA-B27. Il y a encore trois ans, les symptômes étaient sous contrôle, puis des douleurs abdominales et des diarrhées sont apparues. Une coloscopie a révélé que le patient souffrait de RCH, qui a été traitée avec de la mésalazine pour en atténuer les symptômes.

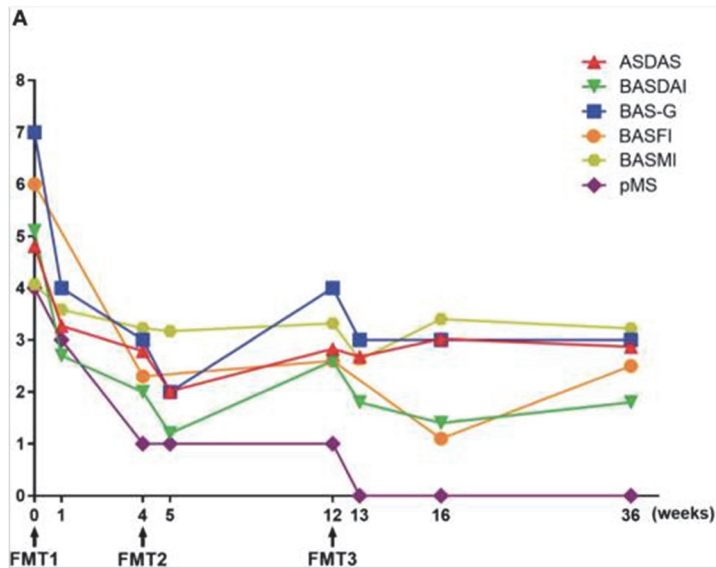
L'interruption des médicaments pendant près d'un mois a entraîné une poussée de la maladie inactive il y a un an. Par la suite, l'adalimumab ou l'étanercept associés à l'acémétacine et à la mésalazine ont été utilisés pendant plus de 3 mois, mais sans parvenir à une réponse adéquate.

Les selles pour les transplantations de microbiote fécal (TMF) ont été obtenues d'un homme sain de 26 ans (TMF1 et TMF2) et d'une femme saine de 36 ans (TMF3).

Au départ, les évaluations de la SA ont montré une activité élevée de la maladie, dont le score d'activité de la maladie de SA basé sur la protéine C-réactive (ASDAS-CRP) et l'indice d'activité de la maladie de la spondylarthrite ankylosante de Bath (BASDAI) étaient respectivement de 4,81 et de 5,1. Des douleurs dorsales sévères accompagnées d'une limitation de la mobilité axiale ont conduit le patient à se déplacer en fauteuil roulant. De plus, il présentait une activité modérée de la RCH avec une diarrhée sanglante accompagnée d'un faible taux d'hémoglobine (85 g/L).

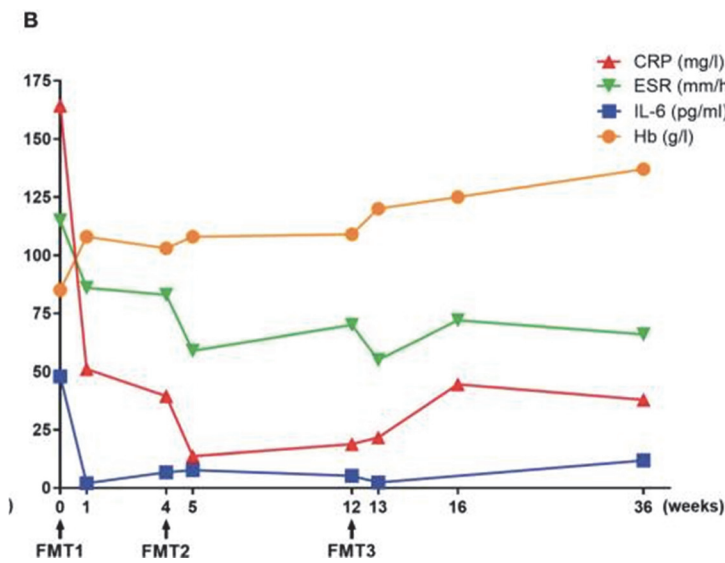
Trois jours après la TMF1, le patient a signalé un soulagement des douleurs lombaires. Une semaine après la TMF1, des améliorations spectaculaires de la SA ainsi qu'une réduction des selles et des douleurs abdominales ont été enregistrées. La CRP est passée de 164,3 à 51,15 mg/l. La vitesse de sédimentation des érythrocytes est passée de 115 à 86 mm/h et l'interleukine (IL)-6 de 47,95 à 2 pg/ml. L'hémoglobine est passée d'une valeur initiale de 85 à 108 g/L.

La coloscopie effectuée lors de la TMF2 a révélé une colite plus légère. Les symptômes de la SA ont été à nouveau contrôlés après la TMF3. Au cours de la période de, l'état de la SA s'est maintenu.



ASDAS, score d'activité de la maladie de SA ;
 BASDAI, indice d'activité de la maladie de SA de Bath ;
 BAS-G, score global du patient de SA de Bath ;
 BASFI, indice fonctionnel de SA de Bath ;
 BASMI, indice métrologique de SA de Bath ;
 pMS, Score partiel de Mayo

Figure 36 : Évaluation thérapeutique de la transplantation de microbiote fécal. Évaluation clinique (A)



CRP, Protéine C réactive
 ESR, vitesse de sédimentation
 IL-6, interleukine 6
 HB, hémoglobine

Figure 37 : Évaluation thérapeutique de la transplantation de microbiote fécal. Résultats de laboratoires (B)

V. CONCLUSION

Au terme de cette étude approfondie sur le rôle du microbiote dans la spondylarthrite ankylosante, il est désormais clair que cet écosystème complexe joue un rôle essentiel dans la pathogenèse et la progression de cette maladie inflammatoire chronique. Les découvertes scientifiques récentes ont démontré l'importance du microbiote dans le maintien de l'équilibre immunitaire, la barrière intestinale, le métabolisme et son implication dans de nombreuses pathologies humaines, dont la SA.

La première partie de cette thèse nous a permis de mieux comprendre les différents aspects de la SA, de sa physiopathologie à ses manifestations cliniques en passant par les facteurs de risque, le diagnostic, l'évolution et les complications de la maladie. Cette connaissance approfondie de la SA constitue la base nécessaire pour aborder la question du rôle du microbiote dans cette pathologie.

La deuxième partie de cette thèse a mis en évidence les traitements principaux de la SA, qu'ils soient médicamenteux ou non médicamenteux. Les médicaments utilisés en phase aiguë ainsi que les traitements de fond ont montré leur efficacité dans le soulagement des symptômes et la prévention des complications. Parallèlement, les traitements non médicamenteux, jouent un rôle complémentaire important dans la prise en charge globale de la maladie.

La troisième partie de cette thèse a exploré en profondeur le rôle du microbiote dans la SA. Nous avons mis en évidence la relation étroite entre la dysbiose du microbiote et le déclenchement de l'arthrite réactive par une exposition microbienne. De plus, nous avons identifié l'impact direct de la charge bactérienne du métabolome intestinal sur l'inflammation et le rôle clé de HLA-B27, en particulier l'association entre certains allèles HLA et la composition du microbiote intestinal. Enfin, nous avons étudié les influences de certains facteurs et les bénéfices potentiels des traitements non médicamenteux sur le microbiote, notamment les probiotiques, une alimentation riche en fibres et le transfert de flore.

En conclusion, cette thèse a mis en évidence l'importance du microbiote dans la spondylarthrite ankylosante, tant en termes de prédisposition à la maladie que de son impact sur son développement et sa progression. Comprendre le rôle du microbiote ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques, avec la possibilité de cibler spécifiquement cette composante pour améliorer la prise en charge des patients atteints de SA.

Le pharmacien, en tant que professionnel de santé de première ligne, a un rôle clé à jouer dans l'encadrement du traitement, l'éducation thérapeutique et l'accompagnement personnalisé des patients, en tenant compte du microbiote et de ses interactions avec la maladie.

Cette thèse contribue à la compréhension de la spondylarthrite ankylosante et du rôle du microbiote, et met en lumière des perspectives de recherche et d'interventions thérapeutiques pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de cette maladie complexe. Il est essentiel de poursuivre les études pour approfondir nos connaissances sur le microbiote et explorer de nouvelles approches thérapeutiques fondées sur ces avancées scientifiques.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. HAS prévalence spondylarthrite argumentaire [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/spondylarthrites_-_diagnostic_-_argumentaire.pdf
2. Zochling J, Smith EUR. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1 déc 2010;24(6):747-56.
3. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *The Lancet*. 21 avr 2007;369(9570):1379-90.
4. Claudepierre P, Voisin MC. The entheses: histology, pathology, and pathophysiology. *Joint Bone Spine*. 1 janv 2005;72(1):32-7.
5. Astier F, Guillot X, Cook-Moreau J. Épidémiologie, étiologie et physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante. *Actual Pharm*. 1 juin 2013;52:1-5.
6. Mansour M, Cheema GS, Naguwa SM, Greenspan A, Borchers AT, Keen CL, et al. Ankylosing Spondylitis: A Contemporary Perspective on Diagnosis and Treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 1 févr 2007;36(4):210-23.
7. Toussiroit E, Wendling D. Immunogénétique de la spondylarthrite ankylosante. *Rev Médecine Interne*. 1 oct 2006;27(10):762-71.
8. Samson M, Lakomy D, Audia S, Bonnotte B. Les lymphocytes TH17 : différenciation, phénotype, fonctions, et implications en pathologie et thérapeutique humaine. *Rev Médecine Interne*. 1 mai 2011;32(5):292-301.
9. Schett G, Rudwaleit M. Can we stop progression of ankylosing spondylitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1 juin 2010;24(3):363-71.
10. Evolution de la mobilité rachidienne avec risque de perte de la lordose et la cyphose - Spondyloarthrite en 100 questions [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=143
11. Breban M. La spondylarthrite. John Libbey Eurotext; 2004. 236 p.
12. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med*. 1 déc 2011;22(6):554-60.
13. Will R, Bhalla AshokK, Palmer R, Ring F, Calin A. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *The Lancet*. 30 déc 1989;334(8678):1483-5.
14. Sibilia J, Pham T, Sordet C, Jaulhac B, Claudepierre P. Spondylarthrite ankylosante et autres spondylarthropathies. *EMC - Médecine*. 1 oct 2005;2(5):488-511.
15. Uchanska-Ziegler B, Loll B, Fabian H, Hee CS, Saenger W, Ziegler A. HLA class I-associated diseases with a suspected autoimmune etiology: HLA-B27 subtypes as a model system. *Eur J Cell Biol*. 1 avr 2012;91(4):274-86.
16. Hacquard-Bouder C, Ittah M, Breban M. Modèles animaux de spondylarthropathies liés au HLA-B27 : où en est la recherche ? *Rev Rhum*. 1 mars 2006;73(3):215-21.
17. Miceli-Richard C. HLA B27 et spondylarthropathies. *Rev Rhum Monogr*. 1 août 2010;77(4):288-92.
18. Thao Pham. Pathophysiology of ankylosing spondylitis: What's new? - ScienceDirect [Internet]. 2008 [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S1297319X08002637>
19. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A. Pathophysiology of Psoriasis: Recent Advances on IL-23 and Th17 Cytokines. *Curr Rheumatol Rep*. déc 2007;9(6):461-7.

20. Alivernini S, Firestein GS, McInnes IB. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 13 déc 2022;55(12):2255-70.
21. Ciurea A, Finckh A. Tabac et spondylarthrite. *Rev Rhum*. 1 mai 2013;80(3):201-3.
22. Kaan U, Ferda Ö. Evaluation of clinical activity and functional impairment in smokers with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 1 juill 2005;25(5):357-60.
23. Doran MF, Brophy S, Mackay K, Taylor G, Calin A. Predictors of Longterm Outcome in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*.
24. Bodur H, Ataman Ş, Rezvani A, Buğdaycı DS, Çevik R, Birtane M, et al. Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Qual Life Res*. 1 mai 2011;20(4):543-9.
25. Ward MM, Hendrey MR, Malley JD, Learch TJ, Davis Jr. JC, Reveille JD, et al. Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res*. 2009;61(7):859-66.
26. Gaber W, Hassen AS, Abouleyoun II, Nawito ZO. Impact of smoking on disease outcome in ankylosing spondylitis patients. *Egypt Rheumatol*. 1 oct 2015;37(4):185-9.
27. Chislari L, Groppa L, Russu E, Cazac V, Nistor A. Chlamydia trachomatis et spondylarthrite séronégative. *Rev Rhum*. 1 déc 2022;89:A189-90.
28. Mermerci Başkan B, Pekin Doğan Y, Sivas F, Bodur H, Özoran K. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 1 janv 2010;30(3):375-81.
29. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. 1 févr 2014;48-49:128-33.
30. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1000-8.
31. Spondylarthrites Recommendations. 2008;
32. Marhoffer W, Stracke H, Masoud I, Scheja M, Graef V, Bolten W, et al. Evidence of impaired cartilage/bone turnover in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1 juill 1995;54(7):556-9.
33. Ardizzone M, Javier RM, Kuntz JL. Spondylarthrite ankylosante et ostéoporose. *Rev Médecine Interne*. 1 mai 2006;27(5):392-9.
34. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 13 juin 1977;237(24):2613-4.
35. J S, D van der H, R L, J B, R BV, E CE, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis [Internet]*. juin 2009 [cité 11 avr 2023];68(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19147614/>
36. MichaelEhrenfeld. Geoepidemiology: The environment and spondyloarthropathies. *Autoimmun Rev*. 1 mars 2010;9(5):A325-9.
37. Dagfinrud H, Hagen KB, Kvien TK. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2008 [cité 28 févr 2023];(1). Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.lama.univ-amu.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002822.pub3/full>
38. Gossec L, Dougados M, d'Agostino MA, Fautrel B. La fatigue au cours de la spondyloarthrite axiale débutante. Résultats de la cohorte française DESIR. *Rev Rhum [Internet]*. 2017 [cité 27 févr 2023]; Disponible sur: <https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01527226>
39. Breban M, Chalès G, Claudepierre P, Diebolt V, Guillemin F, Roch M, et al. Enquête: « Regards sur la spondylarthrite: approche qualitative du vécu et des retentissements de la spondylarthrite sur la vie des patients ». *Rev Rhum*. 1 nov 2006;73(10):1249-50.
40. 2020_fiche_spondylarthrite-ankylosante-et-maladies-apparentees.pdf [Internet]. [cité 28

- févr 2023]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/2020_fiche_spondylarthrite-ankylosante-et-maladies-apparentees.pdf
41. Azouz DH, Daoud L, Hamdi W, Saadallaoui-Ben Hamida K, Kochbati S, Benhamida A, et al. Caractéristiques socioprofessionnelles et qualité de vie des patients atteints de spondylarthrite ankylosante: à propos de 100 cas. *Rev Rhum.* 1 nov 2006;73(10):1029.
 42. Astrid Wanders, Désirée Van der Heijde. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. juin 2005 [cité 7 oct 2022]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21054>
 43. Lavie F, Pavy S, Dernis E, Goupille P, Cantagrel A, Tebib J, et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: Development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 1 juill 2007;74(4):346-52.
 44. Les médicaments prescrits contre la spondylarthrite [Internet]. VIDAL. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/spondylarthrite/medicaments.html>
 45. Spondylarthrites Recommandations HAS. 2008;
 46. Sulfasalazine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/sulfasalazine-3390.html>
 47. Astier F, Guillot X. Les traitements de la spondylarthrite ankylosante. *Actual Pharm.* 1 juin 2013;52(527, Supplement):10-5.
 48. Lanfant-Weybel K, Lequerré T, Vittecoq O. Anti-TNF alpha dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. *Presse Médicale.* mai 2009;38(5):774-87.
 49. Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemin F, Le Loët X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour l'utilisation des agents anti-TNF dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique: mise à jour 2007. *Rev Rhum.* 1 déc 2007;74(12):1312-22.
 50. Wendling D, Prati C. Traitements biologiques dans la spondylarthrite : au-delà des anti-TNF. *Rev Rhum.* 1 oct 2011;78(5):404-6.
 51. [rinvoq-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_fr.pdf
 52. Goupille P, Baraliakos X, Bessette L, Salvarani C, Chen N, Lippe R, et al. Association entre une amélioration cliniquement significative des douleurs rachidiennes, les résultats rapportés par les patients et l'activité de la maladie, chez des patients ayant une spondylarthrite ankylosante : résultats d'une étude de phase 2/3. *Rev Rhum.* 1 déc 2021;88:A262-4.
 53. Altan L, Korkmaz N, Dizdar M, Yurtkuran M. Effect of Pilates training on people with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 1 juill 2012;32(7):2093-9.
 54. Daoud L, Kochbati S, Saadellaoui K, Hamdi W, Ghanchi MM, Azzouz DH, et al. Activité sportive et spondylarthrite ankylosante. *Rev Rhum.* 1 nov 2007;74(10):1163.
 55. [spondylarthrites_-_synthese_des_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/spondylarthrites_-_synthese_des_recommandations.pdf) [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/spondylarthrites_-_synthese_des_recommandations.pdf
 56. Escalas C, Dalichampt M, Dougados M, Poiraudéau S. Évaluation de l'effet de la kinésithérapie dans une cohorte de patients atteints de spondyloarthrite axiale débutante. Données de la cohorte DESIR. *Rev Rhum.* 1 oct 2016;83(5):352-7.

57. Dilek Durmuş, Gamze Alayli. Efficacité de deux programmes d'exercices individuels sur la fonction pulmonaire des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. *Rev Rhum.* 1 mars 2009;76(3):239-44.
58. Yurtkuran MM, Ay A, Karakoç Y. Effet bénéfique de la balnéothérapie sur l'évolution clinique dans la spondylarthrite ankylosante. *Rev Rhum.* 1 juill 2005;72(7):621-7.
59. Vergne-Salle P, Fressinaud AC, Lemaçon C, Bonnet C, Deplas A, De Pouilly Lachâtre A, et al. Nutrition et activité de la maladie : une étude transversale chez 382 patients atteints de spondyloarthrite. *Rev Rhum.* 1 déc 2021;88:A49-50.
60. Masiero S, Bonaldo L, Pigatto M, Nigro AL, Ramonda R, Punzi L. Rehabilitation Treatment in Patients with Ankylosing Spondylitis Stabilized with Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy. A Randomized Controlled Trial. *J Rheumatol.* 1 juill 2011;38(7):1335-42.
61. Astier F, Blondel-Charoy A. L'accompagnement du patient souffrant d'une spondylarthrite ankylosante. *Actual Pharm.* 1 juin 2013;52(527, Supplement):16-9.
62. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
63. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2016;37(6):418-23.
64. Cherbuy C, Thomas M, Langella P. Le microbiote intestinal: une composante santé qui évolue avec l'âge. In 2013.
65. Mobeen F, Sharma V, Tulika P. Enterotype Variations of the Healthy Human Gut Microbiome in Different Geographical Regions. *Bioinformation.* 29 déc 2018;14(9):560-73.
66. chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf [Internet]. [cité 21 avr 2023]. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
67. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* déc 2006;444(7122):1027-31.
68. Cardoneanu A, Mihai C, Rezus E, Burlui A, Popa I, Cijevschi Prelipcean C. Gut microbiota changes in inflammatory bowel diseases and ankylosing spondylitis. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* 12 mars 2021;30(1):46-54.
69. Andrew Keat, Josh Dixey, Chris Sonne , Brenda Thomas, Mary Osborn, David Taylor-Robinson. Chlamydia trachomatis and reactive arthritis: the missing link. *The Lancet.* 10 janv 1987;329(8524):72-4.
70. Keat AC, Thomas BJ, Taylor-Robinson D, Pegrum GD, Maini RN, Scott JT. Evidence of Chlamydia trachomatis infection in sexually acquired reactive arthritis. *Ann Rheum Dis.* oct 1980;39(5):431-7.
71. Courcoul A, Brinster A, Decullier E, Larbre JP, Piperno M, Pradat E, et al. Étude bicentrique rétrospective du pronostic arthrites réactionnelles vues sur une période de 26 années. *Rev Rhum.* 1 oct 2018;85(5):460-4.
72. Glanowski C, Bialé L, Régnault J, Banal F, Lechevalier D. Arthrite réactionnelle à Clostridium difficile. *Presse Médicale.* 1 nov 2018;47(11, Part 1):1025-7.
73. Garrigues P, de Roux T, Georgilopoulos E, Wanono E, Mathieu A. Arthrite réactionnelle à Clostridium difficile : à propos de deux observations et revue de la littérature. *Rev Médecine Interne.* août 2017;38(8):551-4.
74. Specca S, Dubuquoy L. Inflammation chronique de l'intestin et rhumatismes inflammatoires : physiopathologie. *Rev Rhum Monogr.* 1 sept 2016;83(4):197-202.
75. Lack of serologically defined arthritogenic shigella flexneri cell envelope antigens in

- post-dysenteric arthritis. *Immunol Lett.* 1 oct 1986;13(4):197-201.
76. Schwimmbeck PL, Oldstone MBA. Molecular mimicry between human leukocyte antigen B27 and klebsiella: Consequences for spondyloarthropathies. *Am J Med.* 23 déc 1988;85(6, Supplement 1):51-3.
 77. Ebringer A, Rashid T. Rheumatoid arthritis is caused by a Proteus urinary tract infection. *APMIS.* 2014;122(5):363-8.
 78. Maki-Ikola O, Leirisalo-Repo M, Turunen U, Granfors K. Association of gut inflammation with increased serum IgA class Klebsiella antibody concentrations in patients with axial ankylosing spondylitis (AS): implication for different aetiopathogenetic mechanisms for axial and peripheral AS? *Ann Rheum Dis.* mars 1997;56(3):180-3.
 79. HABLOT. Liens entre inflammations articulaire et digestive : étude expérimentale chez la souris et contribution de l'immunité mucosale.
 80. Gao J, Xu K, Liu H, Liu G, Bai M, Peng C, et al. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2018 [cité 1 juin 2023];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2018.00013>
 81. W.R. Wikoff, A.T. Anfora,. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites | *PNAS* [Internet]. 2009 [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.0812874106>
 82. Bruno Lamas, Mathias L Richard,. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands | *Nature Medicine* [Internet]. 2016 [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nm.4102>
 83. Madhukumar Venkatesh, Subhajit Mukherjee. Symbiotic Bacterial Metabolites Regulate Gastrointestinal Barrier Function via the Xenobiotic Sensor PXR and Toll-like Receptor 4 - *ScienceDirect* [Internet]. 2014 [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761314002362>
 84. Uebanso T, Shimohata T, Mawatari K, Takahashi A. Functional Roles of B-Vitamins in the Gut and Gut Microbiome. *Mol Nutr Food Res.* 1 sept 2020;64(18):2000426.
 85. Sex-specific effects of docosahexaenoic acid (DHA) on the microbiome and behavior of socially-isolated mice - *ScienceDirect* [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889159116304123>
 86. Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *Int J Mol Sci.* déc 2017;18(12):2645.
 87. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell.* 2 juin 2016;165(6):1332-45.
 88. Suzuki T, Yoshida S, Hara H. Physiological concentrations of short-chain fatty acids immediately suppress colonic epithelial permeability. *Br J Nutr.* août 2008;100(2):297-305.
 89. Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production - Säemann - 2000 - *The FASEB Journal* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fj.00-0359fje>
 90. Rasouli-Saravani A, Jahankhani K, Moradi S, Gorgani M, Shafaghat Z, Mirsanei Z, et al. Role of microbiota short-chain fatty acids in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Biomed Pharmacother.* 1 juin 2023;162:114620.
 91. Huang Y, Ding Y, Xu H, Shen C, Chen X, Li C. Effects of sodium butyrate supplementation on inflammation, gut microbiota, and short-chain fatty acids in

- Helicobacter pylori*-infected mice. *Helicobacter*. 2021;26(2):e12785.
92. Contribution du mycobiotte à la pathogénie des spondyloarthrites - ScienceDirect [Internet]. [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S1169833022000503>
 93. Development of Allergic Airway Disease in Mice following Antibiotic Therapy and Fungal Microbiota Increase: Role of Host Genetics, Antigen, and Interleukin-13 [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/IAI.73.1.30-38.2005?src=getftr>
 94. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. déc 2006;12(12):1365-71.
 95. Chen Y, Chen Z, Guo R, Chen N, Lu H, Huang S, et al. Correlation between gastrointestinal fungi and varying degrees of chronic hepatitis B virus infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1 août 2011;70(4):492-8.
 96. Lowe JR, Briggs AM, Whittle S, Stephenson MD. A systematic review of the effects of probiotic administration in inflammatory arthritis. *Complement Ther Clin Pract*. 1 août 2020;40:101207.
 97. Bamola VD, Dubey D, Samanta P, Kedia S, Ahuja V, Madempudi RS, et al. Role of a probiotic strain in the modulation of gut microbiota and cytokines in inflammatory bowel disease. *Anaerobe*. 1 déc 2022;78:102652.
 98. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. oct 2019;11(10):2393.
 99. Duru M. Microbiote intestinale et santé : une nécessaire refonte de notre système agro-alimentaire. *Cah Nutr Diététique*. 1 févr 2022;57(1):18-27.
 100. Dinh A, Bouchand F, Le Monnier A. Actualités épidémiologiques et thérapeutiques des infections à *Clostridium difficile*. *Rev Médecine Interne*. 1 sept 2015;36(9):596-602.
 101. Rossen NG, MacDonald JK, de Vries EM, D'Haens GR, de Vos WM, Zoetendal EG, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review. *World J Gastroenterol WJG*. 7 mai 2015;21(17):5359-71.
 102. Wang L, Wei Z, Pan F, Song C, Peng L, Yang Y, et al. Case report: Fecal microbiota transplantation in refractory ankylosing spondylitis. *Front Immunol*. 23 févr 2023;14:1093233.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

