

Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

Comité de travail :

Pr. Abdellah El Maghraoui (Professeur de rhumatologie, Médecin-chef du Centre de rhumatologie et rééducation fonctionnelle, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat), Pr. Karima Benbouzza (Professeur de rhumatologie, Médecin-chef de l'Hôpital El Ayachi, Salé), Pr. Ahmed Bezza (Professeur de rhumatologie, Centre de rhumatologie et rééducation fonctionnelle, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat), Pr. Lahsen Achemlal (Professeur de rhumatologie, Centre de rhumatologie et rééducation fonctionnelle, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat), Pr. Jalal Hassoun (Service de Traumatologie-Orthopédie, Hôpital Ibn Rochd, Casablanca), Pr. Abdeljalil El Quessar (Service de Radiologie, Hôpital Sheikh Zaid), Dr. El Mostapha El Abbassi (Spécialiste de Médecine physique et réadaptation, Centre de rhumatologie et rééducation fonctionnelle, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat), Dr. Jamaledine Taghrif (Médecin généraliste libéral), Dr. Mohamz Adnane Tazi (Médecin statisticien, Département d'épidémiologie, Ministère de la Santé Publique).

Comité de validation :

Pr. N. Hajjaj-Hassouni (Chef de service de Rhumatologie, Hôpital El ayachi, Salé), Dr. Noufissa Lazrak (Présidente de la Société Marocaine de Rhumatologie), Dr. Saloua Laghrissi (rhumatologue libéral, Rabat), Dr. Boubker Sedrati (rhumatologue libéral, Rabat), Dr. Aicha Khalil (rhumatologue libéral, Rabat), Pr. Noufissa Ettaouil (Service de rhumatologie, Hôpital Ibn Rochd), Dr. Mohamed Saleh Bennouna (rhumatologue libéral, Casablanca), Pr. Selma El Hassani (Chef de service de rhumatologie, Hôpital Ibn Tofail, Marrackech), Pr. Redouane Niamane (Professeur de rhumatologie, Service de Médecine Interne, Hôpital Militaire Avicenne, Marrackech), Dr. Taoufik Harzy (Professeur Assistant de rhumatologie, Service de Médecine Interne, Hôpital Ghassani, Fès), Pr. Rachid Bahiri (Professeur de rhumatologie, Hôpital El ayachi, Salé), Pr. Fadoua Allali (Professeur de rhumatologie, Hôpital El ayachi, Salé), Dr. Khenine Miloud (rhumatologue libéral, Kénitra).

1. Introduction

a. Objet :

Il s'agit ici d'établir les recommandations de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

(PR) dans le contexte marocain.

b. Contexte :

Ce travail s'articule dans l'élaboration des référentiels thérapeutiques établis par les sociétés savantes pour les affections de longue durée.

Les avancées majeures dans la compréhension des mécanismes immunopathologiques de la PR et l'apparition de nouveaux traitements très actifs sur la progression de la maladie ont complètement modifié les objectifs et les recommandations de prise en charge de la PR [1]. Les données scientifiques actuelles permettent d'insister sur la nécessité d'une prise en charge très précoce, en dépit des difficultés de diagnostic et sur la nécessité d'un traitement efficace et « agressif » adapté individuellement à chaque risque évolutif [2-4]. D'un objectif autrefois visant à améliorer les symptômes, il est actuellement possible de viser des objectifs beaucoup plus ambitieux de rémission complète et de prévention des lésions articulaires (et donc du handicap) ou au moins l'obtention d'une activité minimale («low disease activity») associée à un ralentissement voire une inhibition de la progression radiographique.

Processus d'élaboration :

Les recommandations de bonne pratique et références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, ou éventuellement dangereux de faire dans une situation clinique donnée.

Les recommandations de bonne pratique et références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) concernés, apprécier le service médical rendu et élaborer les fiches de transparence.

Le groupe de travail de la Société Marocaine de rhumatologie (SMR) a regroupé des experts de compétence, de mode d'exercice (hospitalo-universitaires, hospitaliers ou libéraux) et d'origine géographique divers, et des représentants de la SMR. Le groupe de travail comprenait un président qui a dirigé le groupe et collecté les avis de l'ensemble des membres, un chargé de projet qui, conjointement avec le président, a analysé la littérature et rédigé le document.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation des banques de données Medline,

Pascal, Healthstar et Cochrane. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les métaanalyses, les analyses de décisions et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise de 1996 à 2007.

Le comité de validation a apprécié la validité scientifique des propositions, la qualité méthodologique du contenu ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte. Leurs remarques ont été transmises à l'ensemble du groupe de travail qui a pu modifier son texte et a validé le document final.

2. Présentation de la maladie

a. Définition :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Elle fait partie des maladies systémiques....

b. Description clinique :

Elle se traduit cliniquement le plus souvent par une polyarthrite, fixe, symétrique, additive à prédominance distale et peut être responsable de déformations. Une atteinte du rachis cervical est possible. Des manifestations extra-articulaires sont possibles en premier lieu cutanées (nodules rhumatoïdes) et pulmonaires.

La traduction biologique la plus fréquente est un syndrome inflammatoire et une sérologie rhumatoïde positive dans 85 % des cas.

c. Situation épidémiologique

Il s'agit d'une affection relativement fréquente, sa prévalence étant d'environ 0,7% de la population. Il existe une nette prédominance féminine avec un sex ratio de 3/1, mais cette différence semble s'atténuer avec l'âge. Le pic de fréquence se situe autour de la quarantaine, cependant la maladie peut débuter à tout âge y compris chez l'enfant.

d. Evolution naturelle de la maladie

C'est une affection qui peut être à l'origine d'un handicap important, notamment dans les formes sévères, et qui peut également mettre en jeu le pronostic vital. Elle retentit globalement sur la qualité de vie et même à long terme sur l'espérance de vie [1].

3. Diagnostic

a. Diagnostic positif :

Se base sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. Les critères de

l'ACR 87 (annexe 1) aident au diagnostic des PR mais leur positivité est, en elle même, un critère de sévérité. Ces critères sont plus utiles pour les études épidémiologiques que pour leur utilisation en pratique quotidienne car ils ne peuvent pas être utilisés pour le diagnostic d'une PR débutante.

Des recommandations européennes ont été proposées pour inciter les médecins généralistes à envoyer le malade au Rhumatologue à un stade précoce.

Recommandations pour le diagnostic précoce de la PR (recommandations européennes) :

Il est conseillé d'adresser les malades suspects de PR à un Rhumatologue devant l'un des signes suivants :

3 ou plus de 3 articulations gonflées

Atteintes des MCP et MTP (pression douloureuse de l'ensemble des MTP ou MCP : squeeze test positif

Durée de la raideur matinale supérieure à 30 mn

Les recommandations européennes soulignent à partir de l'analyse des données de la littérature les points suivants :

Les patients suivis par les rhumatologues ont une meilleure évolution à long terme.

Un retard de 12 semaines dans le début du traitement rate l'opportunité d'une bonne évolution à long terme.

La positivité du facteur rhumatoïde, VS et CRP élevées et les érosions à la RX sont associées à une mauvaise évolution. Leur absence au début ne doit pas écarter le diagnostic de PR.

Les AINS peuvent masquer les symptômes au début.

Les corticoïdes ne devraient pas être prescrits sans diagnostic précis.

Il n'est pas nécessaire d'avoir la certitude de polyarthrite rhumatoïde (selon les critères ACR) mais c'est indispensable de démarrer précocement un traitement de fond devant une polyarthrite récente persistante après avoir éliminé les autres étiologies.

Sur le plan biologique, les anticorps CCP peuvent aider au diagnostic. Leur spécificité est supérieure à 95 % mais leur sensibilité est faible (55%).

Examens paracliniques à demander devant une polyarthrite récente :

- VS, CRP
- Hémogramme

- Transaminases
- Bilan rénal
- Facteur rhumatoïde
- Anticorps antinucléaires
- Anticorps antiCCP

Analyse du liquide articulaire

Radiographie des poumons, des mains et des avant-pieds et des articulations touchées

Echographie articulaire

D'autres examens peuvent être demandés par le rhumatologue en fonction de la présentation clinique et des résultats des premiers bilans.

Diagnostic différentiel :

Polyarthrites infectieuses : virales, bactériennes, parasitaires ou mycotiques

Polyarthrites post-infectieuses : rhumatisme articulaire aigu, arthrites réactionnelles

Polyarthrites métaboliques : goutte, chondrocalcinose articulaire

Spondylarthropathies

Connectivites : Lupus érythémateux disséminé, Polymyosite, sclérodermie, péri-artérite noueuse, Pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR)

Polyarthrites paranéoplasiques

4- Recommandations thérapeutiques :

A. Moyens

Le traitement médicamenteux général :

* Les traitements symptomatiques sont nombreux: antalgiques et Anti-inflammatoires non stéroïdiens principalement. Les corticoïdes sont utilisés à la posologie initiale de 10 à 15 mg/j de prednisone ou de prednisolone en monoprise matinale, posologie ensuite réduite progressivement en-dessous de 10 mg. Dans les formes particulièrement inflammatoires, des bolus de Solumédrol peuvent être prescrits.

* Les traitements de fond doivent être employés très précocement, dès le diagnostic établi.

- Les antipaludéens de synthèse sont représentés par la chloroquine ou l'hydroxychloroquine prescrite à la dose de 200 à 400mg/j. Ils entraînent rarement une rétinopathie ou une kératopathie et nécessitent une surveillance ophtalmologique.

- La Sulfasalazine est intéressante dans les PR peu évolutives à la posologie de 500mg/j au début pour atteindre 3g/j par la suite. Ce traitement

nécessite une surveillance particulière, sur les plans hématologique et hépatique.

- Le méthotrexate est actuellement le traitement de référence de la PR depuis une dizaine d'années :

• La dose est de 10 à 25 mg / semaine par voie orale ou intra-musculaire.

Les contre-indications sont un âge trop avancé, les hépatopathies chroniques, l'éthylisme, les affections respiratoires et l'insuffisance rénale chronique. Le seul accident vraiment grave est la survenue d'une pneumopathie d'hypersensibilité dans 3% des cas avec toux, dyspnée et fièvre qui indique une radiographie pulmonaire et des épreuves fonctionnelles respiratoires avant traitement.

• La grossesse est formellement contre-indiquée mais est possible après 6 mois après l'arrêt du traitement.

- Les sels d'or sont de moins en moins utilisés.

- le Léflunomide prescrit à une dose de charge de 100 mg/jour durant 3 jours puis 10 à 20 mg/jour en traitement d'entretien. Surveillance : comme le Méthotrexate.

- Les immunosupresseurs, que ce soit l'Endoxan, l'Imurel, le Chloraminophène ou la ciclosporine, ne sont utilisés qu'à titre exceptionnel.

- Les biothérapies : seront détaillées plus loin.

b) Le traitement local :

• IL faut évacuer les épanchements et réaliser des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes. Si plusieurs infiltrations ne sont pas efficaces, il faut avoir recours à la synoviorthèse isotopique ou chimique. En dernier recours, c'est la synoviectomie sous arthroscopie qui est indiquée.

La réadaptation fonctionnelle

Les appareillages de repos sont utilisés pour prévenir les déformations des mains et le flexum du genou. En cas de déformation, un plâtre, une minerve, une semelle plantaire permettent dans une certaine mesure de la corriger.

o La rééducation des patients est un élément majeur de la prise en charge. Elle mobilise les articulations évitant ainsi leur enraidissement, lutte contre l'amyotrophie et permet l'éducation gestuelle du patient. Elle est indiquée à tous les stades de la maladie.

Les méthodes chirurgicales :

Le traitement chirurgical a transformé le pronostic fonctionnel (prothèses des grosses articulations). Les indications chirurgicales sont discutées au mieux au cours de consultations médico-chirurgicales. Il faut privilégier une chirurgie plus précoce et gagnante.

- chirurgie précoce:
 - libération du canal carpien
 - ténosynovectomie des extenseurs ou des fléchisseurs des doigts (prévention des ruptures);
 - synovectomie de l'épaule;
 - synovectomie du poignet associée à une résection de la tête cubitale.
- o chirurgie tardive:
 - arthroplasties de la hanche ou du genou;
 - arthroplasties de l'épaule, du coude, des métacarpophalangiennes;
 - réalignement des avant-pieds avec arthrodèse;
 - arthrodèse métacarpo-phalangienne du pouce ou du poignet;
 - arthrodèse occipito-C1 C2 en cas de luxation atloïdo-axoïdienne avec risque médullaire ou douleurs chroniques.

La prise en charge de la PR doit être personnalisée. Les indications d'une éventuelle hospitalisation dépend de plusieurs facteurs : difficulté diagnostique, poussée inflammatoire, complication de la maladie ou du traitement...etc

B. Principes de traitement

Les patients à risque de développer une arthrite persistante et/ou érosive devraient recevoir un traitement de fond aussi précocement que possible, même s'ils ne remplissent pas encore les critères de classification d'une PR.

L'information du patient sur la maladie, son traitement et son évolution est importante. Les programmes d'éducation visant à enseigner, à faire face à la douleur, au handicap et au maintien de l'activité professionnelle peuvent être utilisés en intervention complémentaire.

Les AINS doivent être envisagés chez les patients symptomatiques après évaluation de l'état gastro-intestinal, rénal et cardiovasculaire.

Les glucocorticoïdes par voie générale réduisent la douleur et le gonflement et doivent être considérés comme un traitement complémentaire (surtout temporaire) dans le

cadre du traitement de fond.

Les injections intra-articulaires de glucocorticoïdes doivent être envisagées pour le soulagement des symptômes inflammatoires locaux.

Parmi les traitements de fond, le méthotrexate est considéré comme la "pierre angulaire" et doit être utilisé en premier chez les patients à risque de développer une arthrite persistante.

L'objectif principal du traitement de fond est d'obtenir la rémission. Le suivi régulier de l'activité de la maladie et des effets indésirables doit guider les décisions de choix et d'adaptation des stratégies thérapeutiques (traitements de fond y compris les biothérapies).

Les interventions non pharmacologiques, comme la balnéothérapie, l'ergothérapie et les exercices dynamiques peuvent être utilisées en complément des traitements pharmacologiques chez les patients atteints d'arthrite débutante.

La chirurgie à visée préventive ou palliative peut être envisagée.

C. Indications d'une hospitalisation

Polyarthrite à étiqueter

PR en poussée inflammatoire,

Complication de la maladie ou du traitement

Bolus de corticoïdes

Infiltration radioguidée

PR maligne (vascularite)

Biothérapie : anti-TNF et rituximab

Intervention chirurgicale

D. En ambulatoire

Initiation d'un traitement de fond

Infiltration d'une articulation périphérique

Adaptation thérapeutique et suivi régulier non compliqué

E. Recommandations pour la prescription des biothérapies:

I. Eligibilité pour un traitement par biothérapie:

1. PR certaine répondant aux critères de l'ACR 1987, diagnostiquée par un médecin spécialiste ayant une expertise dans la prise en charge de la PR.

2. PR active ou évolutive sur le plan structural :

Activité inflammatoire, persistante depuis au moins 1 mois, définie par :

Un DAS28 > 5,1 ou DAS28 ≥ 3,2 avec une

corticodépendance ET Des signes objectifs d'inflammation, cliniques (synovites) ou biologiques (VS ou CRP)

Evolutivité structurale, définie par l'apparition et/ou l'aggravation des lésions sur 2 examens radiographiques successifs.

3. PR en échec des traitements classiques :

PR en échec du MTX, pris pendant au moins 3 mois à dose optimale tolérée (0,3 mg/kg/sem sans dépasser 25 mg/semaine).

En cas d'intolérance ou de contre indication au MTX, échec à un autre traitement de fond ayant une efficacité structurale (léflunomide ou sulfasalazine), maintenu(s) pendant au moins 3 mois à dose optimale tolérée (léflunomide 20 mg/j – sulfasalazine 40 mg/kg/j)

Exceptionnellement, PR vierge de traitement de fond ayant une atteinte structurale précoce et sévère.

4. Comorbidités à rechercher : les contre-indications absolues ou relatives sont:

Infections aiguës ou chroniques, qu'elles soient bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires (en particulier la tuberculose, le VIH et l'infection chronique par le VHB)

Situation à haut risque d'infection :

- Ulcère cutané
- Antécédent de tuberculose non traitée
- Sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois
- Cathétérisme urinaire à demeure

Néoplasie ou hémopathie, sauf carcinomes basocellulaires et des cancers traités depuis plus de 5 ans et considérés comme guéris.

Lésion précancéreuse (polypes coliques ou vésicaux, dysplasie du col de l'utérus,

gammopathie monoclonal, myélodysplasie) en l'absence de l'avis d'un cancérologue ou d'un hématologue.

Maladie démyélinisante

Insuffisance cardiaque sévère

Grossesse ou allaitement

II – INITIATION

1. Bilan pré- aseptique : Examens complémentaires à demander :

Hémogramme

Electrophorèse des protéides sériques

Transaminases

Sérologie des hépatites B et C,

sérologie VIH (après accord patient)

Ac anti-nucléaires ; si significativement positifs, Ac anti-ADN natifs

Radiographie de thorax

Intradermoréaction à la tuberculine (5 Unités)

Contrôle et mise à jour des vaccinations

2. Choix de la molécule

Il n'y a pas de hiérarchie des molécules anti-TNF fondée sur l'efficacité. Les avantages du rituximab par rapport aux anti-TNF sont:

Des modalités d'utilisation plus pratiques (2 perfusions à 15 jours d'intervalle avec une efficacité prolongée jusqu'à un an),

une bonne tolérance avec des effets secondaires notamment infectieux plus rares (et particulièrement la tuberculose).

et un coût moins élevé (le coût direct est de presque la moitié et les coûts indirects sont moindres : hospitalisations moins fréquentes, surveillance...)

Le choix se fera sur :

la disponibilité du produit (rappelons que pour le moment seuls l'infliximab et le rituximab sont commercialisés au Maroc).

les caractéristiques du patient et sa préférence

les modalités de prescription et de délivrance

les données de tolérance disponibles.

3. Traitement associé :

L'association au méthotrexate est recommandée, quel que soit l'anti-TNF et pour le rituximab. En cas d'impossibilité d'utilisation du MTX, il est recommandé de recourir à un autre traitement de fond en association avec l'adalimumab et l'infliximab (léflunomide ou salazopyrine).

4. Surveillance

Le suivi des patients, la surveillance de l'efficacité des traitements et de l'apparition d'éventuels effets secondaires doit comprendre:

Cliniquement : le recueil des éléments nécessaires au calcul du DAS28.

Biologiquement : une VS, une CRP, un hémogramme, des transaminases, les paramètres de surveillance du traitement conventionnel associé.

Radiologiquement : des radios des mains et poignets de F, des radios des pieds de F, des radios

des articulations symptomatiques.

La surveillance clinique et biologique se fera :

Infliximab : lors des perfusions

Etanercept, adalimumab : à 1 mois, 3 mois, puis tous les 3 mois

Rituximab : lors des perfusions et à 1 mois, 3 mois, puis tous les 3 mois

La surveillance radiographique sera annuelle, voire plus espacée si la PR est ancienne.

III – ADAPTATION

1. Objectif thérapeutique :

L'objectif thérapeutique est la réponse EULAR

DAS 28 < 3,2

Ou DAS 28 < 5,1 et une baisse d'au moins 1,2 points du DAS28

En cas de non réponse EULAR à 12 semaines, il est recommandé de modifier la stratégie thérapeutique. La progression structurale doit également faire envisager une modification de la stratégie thérapeutique.

2. En cas de non réponse :

aux anti-TNF :

Si l'anti-TNF est utilisé en monothérapie, il est recommandé de considérer la réintroduction d'un traitement de fond conventionnel, en privilégiant le méthotrexate à dose optimale tolérée, même en cas d'échec préalable.

Si l'anti-TNF est utilisé en association, une modification de la fréquence d'injection (pour l'infliximab ou l'adalimumab) ou des doses d'anti-TNF (pour l'infliximab) peut être envisagée.

Le remplacement d'un anti-TNF par un autre anti-TNF est possible. Le remplacement d'un anti-TNF par le rituximab est possible.

au rituximab : une 2ème cure à 6 mois ou à 9 mois peut être efficace. Il n'y a pas de données pour recommander le remplacement du rituximab par les anti-TNF.

3. En cas d'intolérance :

La reprise ou le changement de la biothérapie doit être discuté en fonction de la nature de l'effet indésirable.

4. En cas de rémission :

En cas de rémission clinique et biologique, il est recommandé d'envisager une réduction, voire un arrêt, du traitement AINS et de la corticothérapie. En cas de rémission prolongée, il est possible

d'envisager une réduction de la biothérapie ou du traitement de fond conventionnel associé (méthotrexate ou autre).

5- Modalités de suivi

a- Etapes de prise en charge

Devant une polyarthrite débutante, il semble logique avec une démarche diagnostique rigoureuse, de chercher à identifier précocement les patients ayant un risque d'évolution vers une PR sévère, grâce à des facteurs pronostiques actuellement connus [7,8]: niveau d'activité clinique, VS et CRP, présence de facteur rhumatoïde et d'anti-CCP, présence des gènes HLA DRB1*04 et mise en évidence d'érosions précoces. Aucun de ces paramètres isolé n'est suffisant, mais leur association est bien corrélée avec l'évolution de la maladie.

En dehors des PR très sévères qui peuvent justifier un traitement très agressif d'emblée, les recommandations actuelles sont de commencer le traitement, par une monothérapie comportant généralement du méthotrexate ou comme alternative, du léflunomide ou de la salazopyrine. Les corticoïdes sont justifiés dans les premiers mois de la maladie en association à ce traitement de fond si le niveau d'activité et le potentiel de sévérité le justifient. Dans tous les cas, un contrôle très étroit de l'activité clinique est indispensable (suivi de paramètres objectifs : nombre d'articulations gonflées et nombre d'articulations douloureuses, VS, CRP et DAS pour Disease Activity Index). Une réévaluation complète est nécessaire à trois mois et s'il n'y a pas de réponse clinique suffisante, proche de l'état de rémission ou s'il existe de nouveaux signes de gravité, un traitement plus agressif par association thérapeutique ou par biothérapie doit être envisagé. L'évaluation radiographique dans une PR débutante doit de même être réalisée à six mois et à un an et une progression radiographique devra là aussi faire réviser la stratégie thérapeutique. Celle-ci ne doit jamais être figée et doit toujours avoir comme objectifs la rémission clinique et la prévention de la dégradation articulaire.

b- Rythme des consultations

Au début de l'évolution de la maladie, le malade peut être vu toutes les 2 semaines pendant le premier mois, puis 1 fois par mois les 3 premiers mois puis tous les 3 mois. Le rythme de consultations peut être plus rapproché en cas de complications ou d'évènement urgent.

c- Suivi clinique et para-clinique

Evaluation de l'activité et de la sévérité de la PR: il

est important d'évaluer l'évolutivité de la polyarthrite rhumatoïde et de rechercher des facteurs de sévérité pour adapter le traitement. L'activité de la PR sera évaluée par le DAS 28.

Evaluation initiale de l'activité et des lésions des patients atteints de PR

Clinique :

- Activité de la maladie :
 - Degré de la douleur articulaire
 - Durée de la raideur matinale
 - Durée de la fatigue
 - Limitation fonctionnelle
 - nombre des articulations douloureuses et gonflées
- Problèmes mécaniques articulaires : perte de la mobilité, craquement, instabilité, desaxation et / ou déformation.
- Les manifestations extra-articulaires

Biologique :

- VS, CRP
 - Facteur rhumatoïde (FR)*
 - Anticorps anti-CCP*
 - NFS**
 - Ionogramme**
 - Créatinine**
 - Bilan hépatique (ALAT, ASAT albumine)**
 - Bilan urinaire **
 - Analyse du liquide articulaire***
 - Radiographies ****
 - Radiographies des articulations atteintes
- * A faire uniquement lors du bilan initial, à refaire 6 à 12 mois après le début de la maladie s'il est négatif.
- ** Bilan pré-thérapeutique et pour rechercher une maladie concomitante
- *** Bilan initial et à répéter au cours des poussées pour éliminer une arthrite septique.
- **** Pour établir un bilan lésionnel initial dans le but d'évaluer la progression radiologique et la réponse au traitement.

Quelques définitions permettant l'ajustement thérapeutique

Définition d'une PR active : un patient est considéré comme ayant une PR active s'il répond à 3 des 4 paramètres suivants :

nombre d'articulations douloureuses supérieurs ou égal à 6.

nombre d'articulations tuméfiées supérieur ou égal à 3.

Durée de dérouillage matinal supérieure ou égale à 45 mn.

VS > 28 mm à la 1 ère H.

Evaluation de l'activité par un indice composite : DAS 28 (Disease Activity Score 28)

$DAS = 0,55 \times (\text{Indice articulaire} : 28) + 0,284 \times (\text{synovites} : 28) + 0,33 \times \log VS + 0,0142 \times \text{appréciation globale du patient}$

Interprétation

$DAS \leq 2,6 \Leftrightarrow$ PR en rémission

$2,6 < DAS \leq 3,2 \Leftrightarrow$ PR faiblement active

$3,2 < DAS \leq 5,1 \Leftrightarrow$ PR modérément active

$DAS > 5,1 \Leftrightarrow$ PR très active

Les éléments de mauvais pronostic

Age précoce au début de la maladie

FR positif et/ou taux élevé du FR

VS élevée – CRP élevée

Atteinte d'une grosse articulation

Erosions précoces

Manifestations extra-articulaires (nodules rhumatoïdes, SGS, épisclérite et sclérite, atteinte pulmonaire interstitielle, la péricardite, la vascularite, le syndrome de Felty) peuvent être des éléments de mauvais pronostic.

HLA DR4.

Recommandations aux patients (IEC)

- Nécessité d'un suivi régulier chez son rhumatologue selon le rythme défini par ce dernier, et ce sauf évènement clinique nouveau ou urgent.

- Nécessité de prendre son traitement en respectant scrupuleusement la durée et les modalités des prescriptions

Cadre de présentation des recommandations de PEC des ALD (option 2)

Situation clinique	Recommandations thérapeutiques			Recommandations de Suivi				Recommandations Aux patients
	Prescription recommandée	Prescription Optionnelle	Prescription contre-indiquée	Consultation	Examens complémentaires recommandés	Examens complémentaires optionnels	Examens contre-indiqués	
PR débutante	MTX APS SZP Léflunomide AINS + IPP ou coxibs Corticoïdes	Antalgiques Rééducation fonctionnelle Orthèses		1 x 15 j (mois 1) 1 x/mois (3 premiers mois) 1 x / 3 mois	VS, CRP Facteur rhumatoïde Anticorps anti-CCP NFS Ionogramme Créatinine Bilan hépatique (ALAT, ASAT albumine) Bilan urinaire Analyse du liquide articulaire Radiographies ECG Echographie ostéo-articulaire	Ostéodensitométrie Examen ophtalmologique EFR Echocardiographie		
PR bénigne	AINS + IPP ou coxibs APS MTX SZP	Antalgiques Rééducation fonctionnelle Orthèses		1 x / 3 mois	VS, CRP, NFS, ASAT, ALAT, créatinine ECG	Ostéodensitométrie Examen ophtalmologique		
PR sévère	AINS + IPP ou coxibs MTX Corticoïdes Léflunomide SZP Biothérapies	Chirurgie		1 x / 3 mois ou plus si complication ou Hospitalisation	VS, CRP, NFS, ASAT, ALAT, créatinine ECG	Ostéodensitométrie Examen ophtalmologique EFR Echocardiographie		
PR maligne (vasculaire)	Corticoïdes Immunosuppresseurs Biothérapie	plasmaphèreses		Hospitalisation				

APS : anti-paludéens de synthèse, MTX : méthotrexate, SZP : salazopyrine

Références

- 1- Wolfe F, Hawley DJ. The long-term outcome of rheumatoid arthritis: work disability: a prospective 18-year study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998;25:2108-17.
- 2- Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S154-S157.
- 3- Bredveld F, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:627-33.
- 4- Smolen J, Aletaha D, Machold K. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Bailleres Clini Rheum* 2004; (in press).
- 5- Morel J, Miossec P, Combe B. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Encyclopédie Médicochirurgicale 2004 EMC-Rhumatologie Orthopédie 1, 2004 ; 218-30.*
- 6- Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:22-9.
- 7- Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis : a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1736-43.
- 8- Visser H, Le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-65.
- 9- Breedveld FC, Emery P, Keystone E, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:149-55.
- 10- Keystone EC, Haraoui B, Bykerk VP. Role of Infliximab in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21 (5 Suppl 31):S200-2.
- 11- Keystone EC, Haraoui B, Bykerk VP. Role of adalimumab in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(5 Suppl 31):S198-9.
- 12- Bathon JM, Genovese MC. The Early Rheumatoid Arthritis (ERA) trial comparing the efficacy and safety of etanercept and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(5 Suppl 31):S195-7.
- 13- Emery P, Seto Y. Role of biologics in early arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(5 Suppl 31):S191-4.
- 14- Markham A, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2000;59:1341-59.
- 15- BSR guidelines for prescribing TNF · blockers in adults with Rheumatoid Arthritis Updated July 2004
- 16- Kavanaugh AF. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:593-614.
- 17- Jones RE, Moreland LW. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1999;48:1-4.
- 18- Harriman G, Harper LK, Schaible TF. Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using Infliximab, an anti-TNFalpha treatment. *Ann Rheum Dis* 1999;58 (suppl 1):161-4.
- 19- Garrison L, McDonnell ND. Etanercept: therapeutic use in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58 (suppl 1):165-9.
- 20- Furst DE, Keystone E, Maini RN, Smolen JS. Recapitulation of the round-table discussion – assessing the role of anti-tumor necrosis factor therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999;38 (suppl 2):50-3.
- 21- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993;36:1681-90.
- 22- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1125-7.
- 23- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
- 24- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
- 25- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.

- 26- Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):319-24.
- 27- De Rosa FG, Shaz D, Campagna AC, Dellaripa PE, Khettry U, Craven DE. Invasive pulmonary aspergillosis soon after therapy with Infliximab, a tumor necrosis factor-alpha-neutralizing antibody: a possible healthcare-associated case? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(7):477-82.
- 28- Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology* 2003 May;42(5):617-21.
- 29- Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, Fischkoff SA, Chartash EK. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol.* 2003;30(12):2563-71.
- 30- Hanauer SB. Review article: safety of Infliximab in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(suppl 4):16-22.
- 31- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287-93.
- 32- Doran MR, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2294-300.
- 33- Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, Plevy S. The incidence and management of infusion reactions to Infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(6):1315-24.
- 34- Edwards KR, Mowad CM, Tyler WB. Worsening injection site reactions with continued use of etanercept. *J Drugs Dermatol.* 2003;2(2):184-7.
- 35- Weisman MH, Moreland LW, Furst DE, et al. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *Clin Ther.* 2003;25(6):1700-21.
- 36- Jarvis B, Faulds D. Etanercept: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999;57:945-66.
- Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumor necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept and Infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62 Suppl 2:ii13-6.
- 37- Flendrie M, Creemers MC, Welsing PM, den Broeder AA, van Riel PL. Survival during treatment with tumor necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62 Suppl 2:ii30-3.
- 38- van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumor necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1195-8.
- 39- Ang HT, Helfgott S. Do the clinical responses and complications following etanercept or infliximab therapy predict similar outcomes with the other tumor necrosis factor-alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol.* 2003;30(11):2315-8.
- 40- Kiely PDW & Johnson DM. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open label study. *Rheumatology* 2003; 41:631-7.
- 41- Durez P, et al. Treatment of severe refractory Ra with a combination of infliximab and azathioprine: one year results of an open label pilot study. *Ann.Rheum.Dis* 2002;61:Abstract FRI0120
- 42- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-59.
- 43- Lars Klareskog, Désirée van der Heijde, Julien P de Jager, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-81.
- 44- J D Cohen, S Zaltini, M J Kaiser, MC Bozonnat, C Jorgensen, J P Daurés, J Sany. Secondary addition of methotrexate to partial responders to etanercept alone is effective in severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:209-210.
- 45- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis

factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.

46- Moreland LW, Margolies G, Heck LW Jr, Saway A, Blosch C, Hanna R, et al. Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:1849-55.

47- Sidiropoulos P, Bertsias G, Kritikos HD, Kouroumalis H, Voudouris K, Boumpas DT. Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(2):144-8.

48- Den Broeder AA, Creemers MC, van Gestel AM, van Riel PL. Dose titration using the Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF-alpha. *Rheumatology*. 2002;41(6):638-42.

49- De Rosa FG, Shaz D, Campagna AC, Dellaripa PE, Khettry U, Craven DE. Invasive pulmonary aspergillosis soon after therapy with Infliximab, a tumor necrosis factor-alpha-neutralizing antibody: a possible healthcare-associated case? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(7):477-82.

50- Gottlieb GS, Lesser CF, Holmes KK, Wald A. Disseminated sporotrichosis associated with treatment with immunosuppressants and tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis*. 2003 Sep 15;37(6):838-40.

51- Bowie VL, Snella KA, Gopalachar AS, Bharadwaj P. *Listeria meningitis associated with Infliximab*. *Ann Pharmacother*. 2004;38(1): 58-61.

52- Hage CA, Wood KL, Winer-Muram HT, Wilson SJ, Sarosi G, Knox KS. Pulmonary cryptococcosis after initiation of anti-tumor necrosis factor- alpha therapy. *Chest*. 2003;124(6):2395-7.

53- Netea MG, Radstake T, Joosten LA, van der Meer JW, Barrera P, Kullberg BJ. Salmonella septicemia in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: association with decreased interferon-gamma production and Toll-like receptor 4 expression. *Arthritis Rheum*. 2003;48(7):1853-7.

54- Cairns AP, Taggart AJ. Anti-tumour necrosis factor therapy for severe inflammatory arthritis: two years of experience in Northern Ireland. *Ulster Med J*. 2002;71(2):101-5.

55- Gayliss N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol*. 2003;30(2):407-11.

56- Walker RE, Spooner KM, Kelly G. Inhibition of immunoreactive tumor necrosis factor- by a chimeric antibody in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Inf Dis* 1996; 174:63-8.

57- Mantry PS, De Cross AJ, Ryan CK, Berg MJ. An interesting case of Crohn's disease in a patient with HIV infection treated with REMICADE (abstract). American College of Gastroenterology 66th Annual Scientific Meeting; Las Vegas, NV; October 22-24, 2001. Abstract no. P497.

58- Tessnow K, Chiao L, Jamjian C, et al. Safety and efficacy of infliximab therapy in HIV patients with crohn's disease. *Digestive Disease Week*; San Francisco, CA; May 19-22, 2002. Abstract no 107000.

59- Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after Infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol*. 2003;30(7):1624-5.

60- Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with Infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(7):686-7.

61- Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol*. 2004;31(1):107-9.

62- Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(11):1078-82.

63- Khanna M, Shirodkar MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy in patients with autoimmunity and hepatitis C. *J Dermatolog Treat*. 2003 Dec;14(4):229-32.

64- Pritchard C. Etanercept and hepatitis C. *J Clin Rheumatol* 1999;5:179-180.

65- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with Infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.

66- Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of Infliximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):372-9

67- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR,

- Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2122-7.
- 68- Manadan AM, Block JA, Sequeira W. Mycobacteria tuberculosis peritonitis associated with etanercept therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2003 Jul-Aug;21(4):526.
- 69- HUMIRA prescribing information: Issues December 2002, Abbott Laboratories, North Chicago, IL 600064, USA.
- 70- Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The Effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(4):283-8.
- 71- British Society for Rheumatology. Guidelines for vaccination in patients on immunosuppressive therapy. London: British Society for Rheumatology, 2004.
- 72- Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum.* 2002;46(12):3151-8.
- 73- Prior P, Symmons DP, Hawkins CF, Scott DL, Brown R. Cancer morbidity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984;43:128-31.
- 74- Isomaki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis* 1978;31:691-6.
- 75- Baecklund E, Ekbohm A, Sparen P, Feltelius N, Klareskog L. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ* 1998;317:180-1.
- 76- 69. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of Infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
- 77- Debandt M, Vittecoq O, Descamps V, Le Loet X, Meyer O. Anti-TNF-alpha-induced systemic lupus syndrome. *Clin Rheumatol.* 2003;22(1):56-61.
- 78- De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, et al. Antinuclear antibodies following Infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):1015-23.
- 79- Louis M, Rauch J, Armstrong M, Fitzcharles MA. Induction of autoantibodies during prolonged treatment with Infliximab. *J Rheumatol.* 2003;30(12):2557-62.
- 80- Lepore L, Marchetti F, Facchini S, Leone V, Ventura A. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy in a child with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(2):276-7.
- 81- Swale VJ, Perrett CM, Denton CP, Black CM, Rustin MH. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28(6):604-7.
- 82- Carlson E, Rothfield N. Etanercept-induced lupus-like syndrome in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:1165-1166.
- 83- Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med.* 2003;20;138(10):807-11.
- 84- Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of Infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107(25):3133-40.
- 85- Anker SD, Coats AJ. How to recover from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002;86:123-30.
- 86- Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med.* 2004 Mar 1;116(5):305-11. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-9.
- 87- Sicotte NL, Voskuhl RR. Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. *Neurology.* 2001;27;57(10):1885-8.
- 88- Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor antagonist. *Arthritis Rheum* 2001;44:1977-83
- 89- Vidal F, Fontova R, Richart C. Severe neutropenia and thrombocytopenia associated with Infliximab. *Ann Intern Med.* 2003;139(3):W-63.

- 90- Aouba A, De Bandt M, Aslangul E, Atkhen N, Patri B. Haemophagocytic syndrome in a rheumatoid arthritis patient treated with Infliximab. *Rheumatology*. 2003;42(6):800-2.
- 91- Alcain G, Andrade RJ, Queipo de Llano MP, Moreno MJ, Garcia-Corte M, Franquelo EI Acute leukemia after Infliximab therapy. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(11):2577.
- 92- Baklane G, Nossent H. Acute myelogenous leukaemia following etanercept therapy. *Rheumatology*. 2003;42(7):900-1.
- 93- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
- 94- Kuruvilla J, Leitch HA, Vickars LM, Galbraith PF, Li CH, Al-Saab S, Naiman SC. Aplastic anemia following administration of a tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *Eur J Haematol*. 2003;71(5):396-8.
- 95- Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2003 Apr 30 [Epub ahead of print].
- 96- Burt MJ, Frizelle FA, Barbezat GO. Pregnancy and exposure to Infliximab (anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody). *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(4):465-6.
- 97- Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol*. 2003;30(2):241-6.
- 98- Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350:2167—2179.
- 99- Singh R, Robinson DB, El-Gabalawy HS. Emerging biologic therapies in rheumatoid arthritis: cell targets and cytokines. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:274—279.
- 100- Kramm H, Hansen KE, Gowing E, et al. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab: renewed interest in the role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2004; 10:28—32.
- 101- Silverman GJ, Carson DA. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(Suppl 4):S1—S6.
- 102- Oligino TJ, Dalrymple SA. Targeting B cells for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(Suppl 4):S7—S11.
- 103- Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:205—211.
- 104- Kneitz C, Wilhelm M, Tony H-P. Improvement of refractory rheumatoid arthritis after depletion of B cells. *Scand J Rheumatol* 2004; 33:82—86.
- 105- Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:863—866.
- 106- Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, et al. Serological changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2146—2154.
- 107- Edwards Jonathan CW, Szczepanski L, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350:2572—2581.
- 108- Emery P, Sheeran T, Lehane PB, et al. Efficacy and safety of rituximab at 2 years following a single treatment in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:S659.
- 109- Kimby E: Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev*. 2005 Jul 27; [Epub ahead of print].
- 110- Hainsworth JD. Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(Suppl 4): S12—S16.

ANNEXES

Annexe I : classification de l'American College of Rheumatology pour le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde. Pour être classé « Polyarthrite Rhumatoïde », le rhumatisme doit satisfaire à 4 des 7 items

Raideur matinale*

Dérouillage matinal articulaire ou périarticulaire, d'au moins 1 h.

Arthrites d'au moins 3 articulations*

Gonflement simultané d'au moins 3 articulations, observé par un médecin, par hypertrophie des tissus mous ou par épanchement (et non par hypertrophie osseuse) Les 14 sites articulaires possibles sont les IPP, MCP, poignets, coudes, genoux, chevilles et MTP.

Arthrites touchant la main*

Gonflement (selon la définition ci-dessus) d'au moins 1 articulation parmi les poignets, les MCP et les IPP.

Arthrites symétriques*

Atteinte bilatérale simultanée des articulations. L'atteinte bilatérale des IPP, MCP et MTP est acceptable, même en l'absence de symétrie parfaite.

Nodules rhumatoïdes

Nodules sous-cutanés constatés par un médecin, sur les crêtes osseuses, les faces d'extension, ou périarticulaires.

Facteur rhumatoïde dans le sérum

Présence d'un facteur rhumatoïde à titre élevé, par toute technique donnant un résultat positif chez moins de 5% de la population normale.

Lésions radiologiques

Lésions typiques de la PR sur des radios des mains et des poignets, paume contre plaque : érosions osseuses, déminéralisation en bande indiscutable.

* Ces critères doivent être présents depuis au moins 6 semaines.

Annexe II : Recommandations de l'EULAR 2006 pour le diagnostic et la prise en charge des arthrites débutantes : Libellé des 12 recommandations

1. Une arthrite est caractérisée par la présence d'un gonflement articulaire associé à une douleur ou une raideur. Les patients présentant

une arthrite de plus d'une articulation devraient être adressés à un rhumatologue idéalement dans les 6 semaines après le début des symptômes.

2. L'examen clinique est la méthode de choix pour détecter les synovites. En cas de doute, l'échographie, le doppler couleur et l'IRM pourraient être utiles pour détecter les synovites.

3. L'exclusion d'autres maladies que la polyarthrite rhumatoïde nécessite un interrogatoire et un examen clinique précis et doit inclure au moins les examens biologiques suivants : hémogramme complet, analyse d'urine, transaminases, anticorps anti-nucléaires.

4. Chez tout patient se présentant avec une arthrite débutante chez le rhumatologue, les facteurs prédictifs d'une maladie persistante et érosive suivants devraient être mesurés : Nombre d'Articulations Gonflées, Nombre d'Articulations Douloureuses, VS ou CRP, facteur rhumatoïde, anticorps anti-CCP et érosions radiographiques.

5. Les patients à risque de développer une arthrite persistante et/ou érosive devraient recevoir un traitement de fond aussi précocement que possible, même s'ils ne remplissent pas encore les critères de classification d'un rhumatisme défini.

6. L'information du patient sur la maladie, son traitement et son évolution est importante. Les programmes d'éducation visant à enseigner, à faire face à la douleur, au handicap et au maintien de l'activité professionnelle peuvent être utilisés en intervention complémentaire.

7. Les AINS doivent être envisagés chez les patients symptomatiques après évaluation de l'état gastro-intestinal, rénal et cardiovasculaire.

8. Les glucocorticoïdes par voie générale réduisent la douleur et le gonflement et doivent être considérés comme un traitement complémentaire (surtout temporaire) dans le cadre du traitement de fond. Les injections intra-articulaires de glucocorticoïdes doivent être envisagées pour le soulagement des symptômes inflammatoires locaux.

9. Parmi les traitements de fond, le méthotrexate est considéré comme la "pierre angulaire" et doit être utilisé en premier chez les patients à risque de développer une arthrite persistante.

10. L'objectif principal du traitement de fond est d'obtenir la rémission. Le suivi régulier de l'activité de la maladie et des effets indésirables doit guider les décisions de choix et d'adaptation des stratégies thérapeutiques

(traitements de fond y compris les biothérapies).

11. Les interventions non pharmacologiques, comme la balnéothérapie, l'ergothérapie et les exercices dynamiques peuvent être utilisées en complément des traitements pharmacologiques chez les patients atteintes d'arthrite débutante.

12. La surveillance de l'activité de la maladie doit inclure le compte des articulations douloureuses et gonflées, l'évaluation globale du patient et du médecin, la VS et la CRP.

L'activité des arthrites doit être évaluée tous les 1 à 3 mois tant que la rémission n'a pas été obtenue.

Les lésions structurales doivent être évaluées par radiographies tous les 6 à 12 mois pendant les premières années. L'évaluation fonctionnelle (telle le HAQ) peut être utilisée en complément de la surveillance de l'activité de la maladie et des dommages structuraux.

Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour la prise en charge des Spondylarthropathies

GRUPE DE TRAVAIL

Pr Redouane Abouqal (Directeur du Laboratoire de biostatistique et recherche clinique. Faculté de Medecine Rabat

Pr Bahiri Rachid : Professeur en Rhumatologie, Hôpital El Ayachi CHU Rabat-Salé

Pr El idrissi Lamghari A : Professeur de Gastro-entérologie, Service de médecine E, CHU rabat-Salé

Dr Guennoune Abderrezak : rhumatologue libéral, Rabat

Pr harmouche Hicham : Professeur en médecine Interne, Service de Médecine A CHU Rabat-Salé

Pr Wahid Karim : Professeur d'ophtalmologie, Hôpital des spécialités, CHU Rabat-Salé

Dr. Aicha Khalil : rhumatologue libéral, Rabat

Pr Lahlou Abdou : Professeur de chirurgie orthopédique, CHU Rabat-Salé

Dr Saloua Laghrissi : rhumatologue libéral, Rabat

Pr. Abdeljalil El Quessar : Professeur de Radiologie (Service de Radiologie, Hôpital Sheikh Zaid),

Dr. Boubker Sedrati : rhumatologue libéral, Rabat

COMITE DE VALIDATION

Pr. Lahsen Achemlal (Professeur de rhumatologie, Centre de rhumatologie et rééducation fonctionnelle, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat),

Pr. Fadoua Allali (Professeur de rhumatologie, Hôpital El ayachi, Salé

Pr. Karima Benbouzza (Professeur de rhumatologie, Médecin-chef de l'Hôpital El Ayachi, Salé),

Dr Mohamed Saleh Bennouna (rhumatologue libéral, Casablanca),

Pr. Ahmed Bezza (Professeur de rhumatologie, Centre de rhumatologie et rééducation fonctionnelle, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat),

Dr. El Mostapha El Abbassi (Spécialiste de Médecine physique et réadaptation, Centre de rhumatologie et rééducation fonctionnelle, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat),

Pr. Selma El Hassani (Chef de service de rhumatologie, Hôpital Ibn Tofail, Marrackech),

Pr. Abdellah El Maghraoui (Professeur de rhumatologie, Médecin-chef du Centre de rhumatologie et rééducation fonctionnelle, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat),

Pr. Noufissa Ettaouil (Service de rhumatologie, Hôpital Ibn Rochd),

Dr. Taoufik Harzy (Professeur Assistant de rhumatologie, Service de Médecine Interne, Hôpital Ghassani, Fès),

Pr. Jalal Hassoun (Service de Traumatologie-Orthopédie, Hôpital Ibn Rochd, Casablanca),

Pr. N. Hajjaj-Hassouni (Chef de service de Rhumatologie, Hôpital El ayachi, Salé Doyen de la faculté de Médecine, Présidente de l'Association Marocaine contre l'ostéoporose),

Dr Noufissa Lazrak : Présidente de la société Marocaine de Rhumatologie

Dr. Khenine Miloud (rhumatologue libéral, Kénitra).

Pr. Redouane Niamane (Professeur de rhumatologie, Service de Médecine Interne, Hôpital Militaire Avicenne, Marrackech), ,

Dr. Jamaledine Taghrid (Médecin généraliste libéral),

INTRODUCTION

Objet : Proposer des recommandations nationales marocaines consensuelles pour la prise en charge des spondylarthropathies (Spa).

Contexte : Elaboration des recommandations nationales marocaines de prise en charge des affections de longue durée (ALD) dans le cadre de la mise en place de l'assurance maladie obligatoire (AMO).

Processus d'élaboration : Ce document résulte d'un travail de consensus d'experts marocains réunis à l'initiative de la Société Marocaine de Rhumatologie. Le groupe d'experts a réuni des praticiens représentant les différents secteurs de l'exercice médical (universitaire, libéral, public...) dans un souci de multidisciplinarité avec des rhumatologues seniors ayant une expérience prouvée dans le suivi et la prise en charge des spondylarthropathies ainsi que des praticiens experts d'autres spécialités (médecine interne, traumatologie-orthopédistes, rééducateurs, généralistes, épidémiologistes) ainsi que d'autres professionnels de santé (kinésithérapeutes, podologues, ergothérapeutes et orthoprothésistes).

Le document a été élaboré en plusieurs temps. La première étape a été le recueil consensuel par les experts des domaines de priorité dans ces maladies. Ensuite, le groupe de travail a réalisé une analyse exhaustive des données de la littérature relatives à ces domaines avec une évaluation du niveau de preuve de la qualité méthodologique ainsi que de l'applicabilité de chaque publication. La recherche bibliographique a été interrogée les banques de données Medline, Pascal et Cochrane. Ont été analysés les guidelines et recommandations, les métaanalyses, les essais thérapeutiques ainsi que les revues de synthèse. Le temps ultérieur a été l'élaboration proprement dite des recommandations dans la prise en charge des spondylarthropathies. Le dernier temps est la validation finale par un groupe de lecture et de validation.

PRÉSENTATION DE LA MALADIE

Définition :

Les spondylarthropathies (SpA) représentent un groupe de maladies rhumatismales caractérisées par une atteinte inflammatoire polymorphe à la fois des enthèses et des articulations axiales et/ou périphériques [1]. L'association avec l'antigène d'histocompatibilité de classe I HLA-B27 est fréquente.

Les SpA incluent : - la spondylarthrite ankylosante (SA) qui en représente le prototype, - le rhumatisme psoriasique (RP), - les manifestations articulaires des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), - les arthrites réactionnelles, - Les manifestations articulaires associées à la pustulose palmo-plantaire et à l'acné (appelées syndrome SAPHO), - un sous groupe des arthrites idiopathiques juvéniles et les spondylarthropathies indifférenciées [2].

Description clinique

Les spondylarthropathies présentent un certain nombre de caractéristiques cliniques communes qui sont à l'origine du développement de critères diagnostiques particulièrement utiles au diagnostic des formes débutantes ou indifférenciées.

a- Les atteintes périphériques :

- Les enthésopathies inflammatoires sont très évocatrices. La plus fréquente est l'enthésopathie calcanéenne, qui se traduit par une talalgie inflammatoire.
- La dactylite (orteil ou doigt "en saucisse") est également très caractéristique des Spa : elle correspond au gonflement global d'un orteil ou d'un doigt qui témoigne de l'association d'une ténosynovite et d'arthrites métaphalangienne et inter-phalangiennes.
- Les arthrites et synovites se limitent le plus souvent à une mono-arthrite ou une oligo-arthrite asymétrique, affectant préférentiellement les membres inférieurs.

b- Les atteintes axiales :

- La sacro-iliite : elle se traduit par des fessalgies inflammatoires pouvant irradier à la face postérieure des cuisses. Elle est fréquemment bilatérale. Elle peut être aussi peu symptomatique, ce qui justifie des clichés radiographiques systématiques des sacro-iliaques en cas de suspicion de spondylarthropathie.
- L'atteinte rachidienne : elle se traduit par des rachialgies de rythme inflammatoire, le plus souvent lombaires ou dorso-lombaires. Elles s'accompagnent d'une raideur vertébrale.
- L'atteinte thoracique antérieure: elle peut se traduire par des douleurs intercostales, des arthrites sterno-claviculaires ou manubrio-sternales.
- La sensibilité des symptômes aux anti-inflammatoires non stéroïdiens :

L'atténuation ou la disparition des douleurs en 24 à 48 heures sous anti-inflammatoire non stéroïdien, leur réapparition rapide à l'arrêt du traitement sont habituels dans les Spa.

· L'uvéïte antérieure :

Elle peut s'associer à toutes les formes de spondylarthropathie surtout dans les formes HLA B27.

Situation épidémiologique :

La prévalence des spondylarthropathies est mal cernée. Elle a été récemment évaluée en France, où elle serait globalement superposable à celle de la polyarthrite rhumatoïde (PR) [0,3 à 0,5 % de la population générale] [3]. Ces maladies semblent prévalentes au Maghreb bien que la prévalence exacte est encore inconnue.

Les études d'incidence normalement réalisées lors de l'installation initiale de la maladie sont plus difficiles à mener du fait de la grande hétérogénéité des formes de début des Spa.

Les facteurs de risque de survenue des Spa sont représentés d'une part par des facteurs génétiques et d'autre part par des facteurs environnementaux. Le terrain génétique est déterminant comme l'atteste la très forte association avec l'antigène HLA-B27 présent chez 90 % des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Le rôle d'autres facteurs génétiques intervient car le risque de spondylarthropathie n'est que de 1,5 et 3,5% chez un sujet HLA B27 sans antécédent familial de spondylarthrite alors qu'il est de 15 à 20 % si le sujet à des antécédents familiaux. Les facteurs environnementaux sont dominés par les agents infectieux particulièrement évidents lors des arthrites réactionnelles. Ces arthrites se définissent comme des arthrites aseptiques survenant dans les suites d'une infection digestive ou génitale. Dans environ 50 % des arthrites réactionnelles, il est possible d'identifier la nature de la bactérie en cause : Chlamydia trachomatis, Yersinia enterocolitica, Salmonelle enteridis, Shigella flexneri le plus souvent. Différentes hypothèses ont été émises (parenté de structure antigénique-ou théorie de mimétisme moléculaire-, infection synoviale chronique...). Dans la plupart des autres spondylarthropathies, le rôle de différentes bactéries a été exploré : Propionibacterium acnes dans le syndrome SAPHO ou les manifestations cutanées associées à l'acné, entérobactéries dans les entérocopopathies inflammatoires. Le rôle joué par l'exposition chronique à un éventuel antigène microbien

dans le déterminisme de ces pathologies explique la prévalence augmentée et la plus grande gravité des Spa en cas de faible niveau socio-économique.

Evolution naturelle de la maladie :

Les Spa débutent le plus souvent au cours de la troisième et quatrième décade de la vie, mais elles peuvent parfois commencer dès l'enfance. Certains travaux ont suggéré un début plus précoce dans nos contrées [4]. Les possibilités évolutives de ces pathologies sont très variables. Certains facteurs pronostiques prédictifs de la sévérité semblent actuellement bien individualisés (voir annexe). L'évolution peut se faire vers une atteinte ankylosante du rachis, une atteinte articulaire périphérique sévère, une coxite invalidante, des atteintes extra-articulaires dominées par l'uvéïte et l'atteinte respiratoire. Ces atteintes peuvent être d'intrication et de gravité plus ou moins variables chez le même malade. Les conséquences à long terme de ces affections (handicap, altération de la qualité de vie, augmentation de la mortalité) induisent des coûts directs et indirects considérables pour la société [5-6].

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE

Diagnostic positif

La prise en charge initiale du patient devra comporter :

a/ Sur le plan clinique, la prise en compte :

- du type de présentation de la maladie (axiale, périphérique, enthésitique, atteinte extra articulaire)

- du niveau d'intensité des symptômes, des signes cliniques présents et des facteurs pronostiques

- du statut général du patient (âge, sexe, comorbidités, traitements associés)

- des souhaits et attentes du patient

b/ Sur le plan biologique : NFS, VS, CRP, ASAT, ALAT, urée, créatinine. La recherche de l'antigène HLA B27 peut s'avérer nécessaire.

c/ Sur le plan radiologique : grand cliché de De Sèze, radiographie du rachis dorso-lombaire de face et de profil, radiographies du rachis cervical ou d'une articulation périphérique ou enthésitique. Dans certains cas, l'échographie, la TDM et/ou l'IRM peuvent s'avérer utiles.

Elle suppose une étape antérieure de diagnostic positif de la maladie. Plusieurs sets de critères diagnostiques des Spa ont été proposés. Les plus

utilisés sont les critères d'Amor et les critères de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG), qui permettent d'inclure l'ensemble du spectre des SpA [7-8]. Il existe des critères propres à certains sous groupes. Les critères de New York modifiés sont les plus utilisés pour la spondylarthrite ankylosante [9]. Pour le rhumatisme psoriasique, plusieurs sets de critères ont été proposés sans réel consensus international, les critères de Moll et Wright sont les plus souvent utilisés, des critères récents ont été validés par un groupe international d'étude du rhumatisme psoriasique [10]. Le principal reproche à ces systèmes de critères est qu'ils sont plus des critères de classification et donc non validés pour une utilisation par le rhumatologue en pratique clinique.

L'établissement du diagnostic positif des SpA peut imposer une hospitalisation.

Diagnostic différentiel

Les modes de révélation des SpA sont très variés. Ces rhumatismes peuvent ainsi débiter par une oligoarthritis, une lombalgie inflammatoire, une sacroiliite unilatérale, une uvéite voire une maladie ankylosante axiale. En fonction de la présentation initiale, l'expert rhumatologue jugera nécessaire de prescrire des examens paracliniques dans le cadre de l'enquête initiale. Leur nature dépendra du tableau rhumatologique. En effet, du fait de la grande diversité des modes d'installation de ces maladies, les tableaux rhumatologiques peuvent donner le change avec un rhumatisme infectieux ou post-infectieux, une affection néoplasique, un rhumatisme microcristallin, un autre rhumatisme inflammatoire chronique ou une autre maladie générale.

RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES

ITEM 1

La prise en charge optimale d'une spondylarthropathie nécessite la combinaison de traitements non pharmacologiques et de traitements pharmacologiques.

ITEM 2

Les traitements non pharmacologiques des spondylarthropathies devraient comporter l'éducation du patient et la pratique régulière d'exercices.

La kinésithérapie sera toujours prescrite tôt après le diagnostic. Elle sera envisagée à l'échelon

individuel ou en groupe, Le nombre de séances et leur rythme de même que le lieu (milieu hospitalier ou en ambulatoire) seront adaptés à l'état du malade.

Les appareillages (orthèses axiales ou périphériques, aides techniques...) complètent la prise en charge dans bien des cas.

Les associations de malades peuvent être utiles.

ITEM 3

Les AINS sont recommandés comme traitement de première intention en dehors des contre-indications pour les patients ayant une spondylarthropathie. Chez les sujets ayant un risque gastro-intestinal élevé, l'association AINS et agents gastroprotecteurs ou un inhibiteur sélectif de Cox2 devraient être utilisés.

Le traitement par les AINS peut être envisagé au long cours et la dose modulée en fonction de l'état clinique.

ITEM 4

Les antalgiques comme le paracétamol et les opioïdes pourraient être envisagés dans le traitement de la douleur chez les patients répondeurs partiels aux AINS ou chez lesquels les AINS sont contre-indiqués et/ou médiocrement tolérés.

ITEM 5

Les infiltrations locales de dérivés corticoïdes peuvent être envisagées. Les synoviorthèses isotopiques ou à l'héxacétonide de Triamcinolone pourraient trouver leur indication dans certaines formes périphériques rebelles des spondylarthropathies.

Il n'y a pas de données pour préconiser le recours aux corticoïdes par voie générale dans les formes axiales de la maladie. Ceux-ci pourraient être préconisés dans les formes périphériques sévères.

ITEM 6

Il n'y a aucune preuve de l'efficacité des traitements de fond comme la Sulfasalazine et le Méthotrexate dans le traitement des formes axiales de la maladie. En revanche ils peuvent être envisagés chez les patients avec arthrites périphériques

Le léflunomide peut trouver une indication dans certaines formes de rhumatisme psoriasique.

ITEM 7

Le recours aux traitements anti-TNFalpha pourrait être envisagé chez les sujets ayant une maladie

très active malgré les traitements conventionnels. Dans les formes axiales, aucune donnée n'oblige à recourir à un traitement de fond avant d'instaurer un traitement par anti-TNFalpha. La coprescription d'un traitement de fond avec l'agent anti-TNF alpha n'a pas non plus prouvé son utilité.

Les règles d'utilisation des agents anti-TNF alpha proposées sont les suivantes :

1. Initiation :

· diagnostic certain de spondylarthrite ankylosante ; le diagnostic positif repose sur les critères de New York modifiés.

· Diagnostic certain de spondylarthropathie, rhumatisme psoriasique

· Maladie sévère, très active avec un score de BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) supérieur ou égal à 5 sur une échelle de 0 à 10, avec l'avis d'un expert autorisant la mise en route du traitement selon les résultats des données cliniques biologiques ou radiologiques ;

· Maladie dite réfractaire en raison de l'échec d'au moins 3 traitements par AINS incluant ou non la Butazolidine, poursuivis pendant une durée suffisante, ou absence de réponse au traitement de fond en cas d'arthrite périphérique

· en cas de contre indication, intolérance ou toxicité des AINS, le traitement par anti-TNF alpha pourra être envisagé d'emblée sous réserve de l'accord d'un expert.

2. Monitoring :

utilisation du score BASDAI.

3. Arrêt :

il devra être envisagé après une période de 6 à 12 semaines de traitement sans amélioration reconnue. Celle-ci doit être au moins de 50 % du score BASDAI et validée par l'avis d'un expert (poursuite du traitement ou non).

ITEM 8

La chirurgie des articulations périphériques (synovectomie, ténosynovectomie, arthrolyse...) peut être indiquée dans certaines situations d'échec du traitement médical. Elle doit toujours être réalisée dans un cadre de concertation médico-chirurgicale. L'arthroplastie totale de hanche devrait être considérée chez les sujets avec coxite réfractaire et ceci quel que soit l'âge. La chirurgie du rachis pourrait être

exceptionnellement envisagée.

Motifs d'hospitalisation au cours des spondylarthropathies :

- une adaptation thérapeutique, bolus de corticoïdes, adaptation de traitement de fond, gestes locaux.

- Kinésithérapie, appareillage et ergothérapie.

- Chirurgie orthopédique

- complications de la maladie (atteinte respiratoire, cardiaque, oculaire

, cutanée.....) ou des thérapeutiques.

MODALITÉS DE SUIVI (RECOMMANDATIONS)

Le suivi d'un sujet ayant une spondylarthropathie devra comporter :

- le statut général du patient (âge, sexe, comorbidités, traitements associés)

- Les paramètres du suivi clinique

- En moyenne, on peut réaliser 1 visite trimestrielle soit 3 à 4 visites par an et plus au besoin en cas d'événement urgent, de complication de la maladie et/ou du traitement

La fréquence des contrôles biologiques dépendra de la sévérité de la maladie et du traitement en cours :

- Une fois par an après stabilisation (VS, CRP, NFS, Transaminases, urée, créatinine). Ce rythme sera adapté pour un éventuel suivi thérapeutique et/ou une possible complication.

Le rythme de suivi radiologique structural devrait être retenu à l'échelon individuel et adapté à la sévérité de la forme clinique ; certains facteurs sont considérés comme prédictifs d'un mauvais pronostic :

* La coxite,

* Le début précoce (<16 ans)

* La dactylite,

* L'importance du syndrome inflammatoire,

* La résistance aux AINS

* L'ankylose rachidienne,

* L'atteinte restrictive pulmonaire

Dans les formes évolutives, la réalisation régulière (par exemple tous les 2-3 ans) de radiographies est nécessaire

- du rachis cervical de profil
- du rachis lombaire de face et de profil
- du bassin
- des articulations périphériques et enthèses

Concernant les autres imageries :

Selon l'évolution, la sévérité de la maladie et l'apparition de complications d'autres examens d'imagerie peuvent être réalisés : L'échographie, TDM, scintigraphie, IRM voire d'autres examens.

RECOMMANDATIONS AUX PATIENTS

- Nécessité d'un suivi régulier chez son rhumatologue selon le rythme défini par ce dernier, et ce sauf évènement clinique nouveau ou urgent.
- Exercices physiques réguliers (respiratoires, de posture, et étirements musculaires...)
- Nécessité de prendre son traitement en respectant scrupuleusement la durée et les modalités des prescriptions

DISCUSSION

Concernant la prise en charge diagnostique initiale du patient, elle suppose une étape antérieure de diagnostic positif de la maladie. Plusieurs sets de critères diagnostiques des Spa ont été proposés. Les plus utilisés sont les critères d'Amor et les critères de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG), qui permettent d'inclure l'ensemble du spectre des SpA [7-8]. Il existe des critères propres à certains sous groupes. Les critères de New York modifiés sont les plus usités pour la spondylarthrite ankylosante [9]. Pour le rhumatisme psoriasique, plusieurs sets de critères ont été proposés sans réel consensus international, les critères de Moll et Wright sont les plus souvent utilisés, des critères récents ont été validés par un groupe international d'étude du rhumatisme psoriasique [10]. Le principal reproche à ces systèmes de critères est qu'ils sont plus des critères de classification et donc non validés pour une utilisation par le rhumatologue en pratique clinique.

L'item 1 comprend les paramètres de la prise charge clinique. Il a une bonne validité de face

mais le niveau de preuve dans la littérature est faible. Ceci est en rapport avec un biais de sélection des patients dans les études thérapeutiques. En effet, peu d'études se sont intéressées à déterminer les effets thérapeutiques selon les caractéristiques cliniques des patients. Cet item comprend aussi les paramètres biologiques initiaux. Les experts recommandent la réalisation d'un bilan inflammatoire et d'un bilan viscéral sommaire essentiellement dans un cadre de bilan pré thérapeutique. Concernant les moyens d'imagerie, la radiographie standard est largement validée dans l'appréciation de l'atteinte structurale de ces maladies [11]. L'IRM et l'échographie sont des techniques de plus en plus utilisées pour l'évaluation de l'inflammation enthésique et synoviale [12-13].

Concernant les recommandations des modalités de suivi, le groupe ASAS a essayé de standardiser le suivi clinique en établissant une liste d'items concernant les différents domaines (atteinte axiale, périphérique et enthésique) [14]. Les experts de la SMR se sont en grande partie basés sur ces recommandations. Le rythme de suivi clinique et biologique est à adapter en fonction du type et de la sévérité de la Spa. Le rythme de réalisation des radiographies ne doit pas excéder – dans la grande majorité des cas- une fois tous les 2 à 3 ans. Les autres examens d'imagerie peuvent s'avérer utiles dans certaines indications. L'IRM du rachis et des sacro-iliaques s'est avéré d'un intérêt croissant dans l'évaluation de l'activité de la maladie [15].

Il n'existe pas de réel consensus sur des facteurs pronostiques de sévérité des Spa. Les critères retenus (annexe de l'item 2) Sont largement utilisés par les rhumatologues bien que non validés [16].

Concernant les recommandations thérapeutiques : L'item 1 est sur l'intérêt de combiner des traitements non pharmacologiques et des traitements pharmacologiques. Ces 2 types de traitements sont complémentaires et doivent être prescrits durant toute l'évolution de la maladie. Cependant, Il n'existe aucune étude "head to head" comparant les 2 types de traitement. Le timing opportun où cette combinaison est la mieux adaptée et l'intérêt de l'un par rapport à l'autre en fonction du stade évolutif des Spa ne sont pas bien établis. Le traitement non pharmacologique deviendrait de plus en plus indiqué avec la progression de la maladie, alors que les traitements pharmacologiques devraient

être instaurés très tôt dès la phase débutante de la maladie.

L'item 2 concerne la prise en charge non pharmacologique. Des méta analyses récentes ont revu le niveau de preuve du traitement physique dans les Spa. Il existe plusieurs études randomisées qui ont démontré le bénéfice des exercices à domicile [17]. Des programmes d'exercices supervisés ont seulement prouvé un impact sur l'appréciation globale du patient [18]. Il existe, à l'évidence, un faible niveau de preuve quant aux modalités exactes de la rééducation et aussi concernant l'apport exact de l'appareillage. Un autre écueil relatif à cet item est la durée courte (quelque mois) des études positives [19]. L'information et l'éducation du patient n'ont pas prouvé leur effet sur la douleur ou sur la fonction, mais elles se sont avérées efficaces sur la motivation et l'anxiété des malades [20]. L'impact et le rôle des associations de malades n'ont pas encore été étudiés.

L'item 3 concerne la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). L'efficacité des AINS sur les douleurs axiales, articulaires périphériques et sur l'amélioration de la fonction est prouvée. Les coxibs ont également démontré cette efficacité dans les Spa. L'intérêt de la prescription préférentielle d'un AINS par rapport à un autre n'a jamais été clairement démontré par les études comparatives. Les experts ont retenu la susceptibilité individuelle aux différentes classes d'AINS. Ceci ressort dans l'item 9 où pour considérer que le patient est réfractaire à ces molécules, il faut essayer au moins 3 classes. De récentes données plaident en faveur d'une action structurale des AINS prescrits en continu versus une prescription intermittente [21]. La toxicité digestive de ces molécules est maintenant largement admise [22]. Elle peut être prévenue par la prescription associée d'agents gastroprotecteurs. Les coxibs entraînent moins de complications digestives graves [23]. Ce domaine a été récemment présenté dans les recommandations européennes de la prise en charge de la coxarthrose [24]. Par la suite, la plupart des recommandations concernant les AINS ont repris un énoncé similaire. L'item 5 reprend ces mêmes recommandations consensuelles. Les données concernant la toxicité cardiovasculaire évoluent rapidement [25-26]. Elle concerne à l'évidence certains coxibs, mais il existe des travaux récents suggérant aussi un risque avec les autres AINS. Il ressort que la prescription d'un AINS doit tenir compte du "profil" digestif et rénal du patient

mais aussi de l'évaluation personnalisée du risque cardiovasculaire.

L'item 4 aborde la prescription des antalgiques au cours des Spa. Il n'existe aucune évaluation prospective de ces molécules dans cette indication. La meilleure tolérance digestive du paracétamol par rapport au placebo n'est pas démontrée par des études de niveau de preuve I a [27].

L'item 5 est relatif d'abord aux gestes locaux. L'inflammation locale est un aspect majeur des Spa. Elle est peut être enthésique et/ou articulaire de siège axial et/ou périphérique. Certaines études ont démontré l'efficacité des infiltrations de corticoïdes sur l'atteinte des articulations sacro-iliaques [28-29]. Il n'existe pas de preuve relative à l'usage des infiltrations intra ou péri-articulaires et des infiltrations des enthèses. Les experts ont été consensuels sur leur rôle dans certaines indications. Cet item comprend aussi la corticothérapie par voie générale. Son utilisation dans certaines formes d'arthrites périphériques des Spa a été envisagée par les experts par analogie à son efficacité dans d'autres rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde -PR-). Par contre, son utilisation dans les formes axiales de la maladie n'est étayée par aucune étude.

L'item 6 indique que les traitements de fond classiques comme la Sulfasalazine et le Méthotrexate ont une efficacité limitée, voire nulle, sur l'atteinte axiale des Spa. Certaines études ont démontré l'action de la Sulfasalazine sur les arthrites périphériques des Spa et du méthotrexate et du léflunomide dans le rhumatisme psoriasique [30-35].

L'item 7 est consacré à l'apport des biothérapies dans la prise en charge des Spa. Les experts se sont basés sur les recommandations récentes faites à ce propos par la ligue européenne de lutte contre le rhumatisme (EULAR) et par la société française de rhumatologie (SFR) [36]. Plusieurs études observationnelles ou contrôlées randomisées ont démontré l'efficacité des agents anti-TNF-, au cours de la SA et du RP [37-44]. Ces traitements permettent d'obtenir une amélioration rapide, significative et durable de la symptomatologie, mais leur action n'est le plus souvent que suspensive. Trois agents anti-TNF- sont actuellement utilisés et ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des spondylarthropathies: l'infliximab, l'etanercept et l'adalimumab. Le recul actuel est de plus de 3 ans. L'adjonction du méthotrexate n'a pas montré d'intérêt dans les

études [45]. Les précautions d'emploi et les effets indésirables de ces molécules vont faire l'objet de recommandations marocaines spécifiques notamment concernant le risque de tuberculose vu le contexte endémique de cette pathologie au Maroc.

L'item 8 : la coxite des Spa constitue un tournant évolutif péjoratif dans le cours de la maladie des Spa. Elle est corrélée à la gravité de la maladie et serait particulièrement fréquente dans notre contexte [46]. l'arthroplastie de hanche a montré dans des études de cohorte une efficacité dans le contrôle de la douleur et l'amélioration de la fonction [47-48]. Il n'existe pas de preuve quant à un taux plus élevé de reprise chirurgicale, d'ossifications hétéropiques ou de réankylose dans les Spa par rapport à la population générale [49-50]. La différence entre les résultats des prothèses cimentées et non cimentées n'est étayée par aucune étude. Les experts recommandent l'arthroplastie totale de hanche chez les sujets avec coxite réfractaire et ceci quel que soit l'âge.

En définitive, Ce travail a permis d'établir des recommandations nationales marocaines de la prise en charge des Spa. Le but de ces recommandations est d'uniformiser les pratiques de soin et les conduites à tenir des rhumatologues quel que soit leur secteur d'exercice et in fine de standardiser la prise en charge des Spa au Maroc. Ces rhumatismes inflammatoires seraient particulièrement fréquents dans notre contexte, mais on ne dispose pas d'étude épidémiologique. Elles seraient plus sévères au Maghreb [4, 46]. Il faut insister sur le fait que ces recommandations tracent une ligne de conduite commune pour les rhumatologues et se proposent d'aider le praticien dans sa prise de décision mais n'ont pas de caractère opposable et que de ce fait le praticien est tout à fait libre de s'en écarter en fonction de la situation clinique, il devra éventuellement s'en justifier. Les experts qui ont été désignés par la SMR sont en majorité des rhumatologues seniors ayant une expérience prouvée dans le suivi et la prise en charge des spondylarthropathies et représentent les différents secteurs d'exercice médical dans notre pays. Ce comité d'experts s'est basé en grande partie sur les recommandations européennes (ASAS/EULAR) récemment établies [36] et aussi sur les recommandations récentes de la société Française de rhumatologie pour le maniement des anti-TNF alpha dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme

psoriasique [51]. Globalement, les experts marocains ont retenu l'applicabilité d'une grande partie des items EULAR à nos patients spondylarthritiques. Deux spécificités ont été particulièrement discutées par les experts par rapport à ces recommandations : D'abord, le caractère sévère potentiel des Spa au Maroc ; ensuite, la prévalence de la tuberculose rendant plus problématique le maniement des anti-TNF alpha dans notre contexte. Concernant ce dernier point, les experts se sont mis d'accord sur la nécessité de recommandations nationales entre praticiens de plusieurs spécialités (rhumatologues, pneumophthisiologues, infectiologues, internistes.....).

REFERENCES

- 1- Dougados M, Hochberg MC. Why is the concept of spondyloarthropathies important? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16 : 495-505.
- 2- Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002; 135: 896-907.
- 3- Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1431-5.
- 4- Hajjaj-Hassouni N, Maetzel A, Dougados M, Amor B. Comparison of patients evaluated for spondylarthropathy in France and Morocco. *Rev Rhum Ed Fr.* 1993 ; 60(6):420-5.
- 5- Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, Guillemin F, Rutten-van Molken M, Dougados M, et al. Direct costs of ankylosing spondylitis and its determinants: an analysis among three European countries. *Ann Rheum Dis* 2003;62:732-40.
- 6- Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, Guillemin F, Spoorenberg A, Schouten H, et al. Costs of ankylosing spondylitis in three European countries: the patient's perspective. *Ann Rheum Dis* 2003;62:741-7.
- 7- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57: 85-9
- 8- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huiffeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27
- 9- Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis:

update on pathogenesis and management. *Am J Med* 2005;118:592–603.

10- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 ;54(8):2665-73.

11- Creemers MCW, Franssen MJAM, van 't Hof MA, Gribnau FWJ, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64:127–9

12- Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003;48:1126–36

13- Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:1216–23.

14- van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol* 1997;24:2225–9

15- Baraliakos X, Landewe R, Hermann KG, Listing J, Golder W, Brandt J, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2005;64:730–4

16- Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994;21:1883–7

17- Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen K. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4) :CD002822.

18- van Tubergen A, Landewe R, van der Heijde D, Hidding A, Wolter N, Asscher M, et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001;45:430–8.

19- Barlow JH, Barefoot J. Group education for people with arthritis. *Pt Educat Counsel*

1996;27:257–67

20- Basler HD, Rehfisch HP. Cognitive-behavioral therapy in patients with ankylosing spondylitis in a German self-help organization. *J Psychosom Res* 1991;35:345–54.

21- Wanders A, van der Heijde D, Landewé R, Béhier J - M, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756–65.

22- Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:320–6

23- Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325:619–23.

24- Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669–81.

25- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092–102.

26- Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071–80.

27- Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? : a meta-analysis of randomised controlled trials, *Ann Rheum Dis* 2004;63:901–7.

28- Maugars Y, Mathis C, Vilon P, Prost A. Corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1992;35:564–8.

29- Luukkainen R, Nissila M, Asikainen E, Sanila M, Lehtinen K, Alanaatu A, et al. Periarticular corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:88–90.

- 30- Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2) :CD004800.
- 31- Kirwan J, Edwards A, Huitfeldt B, Thompson P, Currey H. The course of established ankylosing spondylitis and the effects of sulphasalazine over 3 years. *Br J Rheumatol* 1993;32:729–33.
- 32- Lehtinen A, Leirisalo-Repo M, Taavitsainen M. Persistence of enthesopathic changes in patients with spondyloarthritis during a 6-month follow-up. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:733–6.
- 33- Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Banares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye* 2000;14 (Pt 3A) :340–3.
- 34- Chen J, Liu C. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3) :CD004524.
- 35- Altan L, Bingol U, Karakoc Y, Aydiner S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:255–9.
- 36- J Zochling J, D van der Heijde et coll. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006;65:442–452.
- 37- Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349–56.
- 38- Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230–6.
- 39- Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1667–75
- 40- Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1594–600.
- 41- Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187–93.
- 42- van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582–91
- 43- Haibel H, Brandt HC, Rudwaleit M, Listing J, Braun J, Kupper H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of active ankylosing spondylitis: preliminary results of an open-label, 20-week trial [abstract] *Rheumatology (Oxford)* 2004;50 (suppl) :S217.
- 44- Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:229–34.
- 45- Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'Connor P, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis. A clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1568–75.
- 46- Claudepierre P, Gueguen A, Ladjouze A, Hajjaj-Hassouni N, Sellami S, Amor B, Dougados M. Predictive factors of severity of spondyloarthritis in North Africa. *Br J Rheumatol*. 1995 Dec;34(12):1139–45.
- 47- Sweeney S, Gupta R, Taylor G, Calin A. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: outcome in 340 patients. *J Rheumatol* 2001;28:1862–6.
- 48- Furnes O, Lie SA, Espehaug B, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI. Hip disease and the prognosis of total hip replacements. A review of 53,698 primary total hip replacements reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987–99. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:579–86.
- 49- Diaz de Rada P, Barroso-Diaz JL, Valenti JR. Follow-up of the outcome of hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis. *Rev Ortop Traumatol* 2004;48:340–4.
- 50- Sochart DH, Porter ML. Long-term results of total hip replacement in young patients who had ankylosing spondylitis. Eighteen to thirty-year results with survivorship analysis. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:1181–9.
- 51- Pham T et coll. Recommandations de la société française de rhumatologie pour l'utilisation des anti – TNF alpha dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique. *Rev du rhum* 2006 ; 73: 936-943.

Cadre de présentation des recommandations de PEC des ALD (option 2)

Situation clinique	Recommandations thérapeutiques			Recommandations de Suivi				Recommandations Aux patients
	Prescription recommandée	Prescription optionnel	Prescription contre-indiquée	Consultation	Examens complémentaires recommandés	Examens complémentaires optionnels	Examens contre-indiqués	
Rachialgies ou formes axiales	AINS* + IPP ou antiocox2 Rééducation fonctionnelle + orthèses	Antalgiques + Chirurgie Orthopedique		* voir recommandations de suivi * voir recommandations de suivi	* voir recommandations de suivi	* voir recommandations de suivi IRM et scintigraphie		Pratique régulière d'exercices enseignés en rééducation. Nécessité de suivi par un Rhumatologue. Consulter en cas d'atteinte extra-articulaire.
Formes axiales sévères	AINS*+IPP ou antiocox 2 Rééducation fonctionnelle +Orthèses + Anti-TNF	Antalgiques + Chirurgie Orthopedique						
Formes périphériques Mono-articulaires	AINS*+IPP ou antiocox 2 Rééducation fonctionnelle +Orthèses+ Gestes locaux (voir Item 5)	Antalgiques						

Situation clinique	Recommandations thérapeutiques			Prescription contre-indiquée	Consultation	Recommandations de Suivi			Recommandations Aux patients
	Prescription recommandée	Prescription optionnel	Examen contre-indiqué			Examens complémentaires recommandés	Examens complémentaires optionnels	Examens contre-indiqués	
Formes périphériques oligo ou polyarticulaires	AINS*+IPP ou antiox 2 Rééducation fonctionnelle +Orthèses+ Salazopyrine - Methotrexate - Anti-TNF Gestes locaux (voir Item 5)	Antalgiques Corticothérapie Générale (Voir ITEM 5) Chirurgie orthopedique							
Enthéropathies	AINS*+IPP ou antiox 2 + gestes locaux (Voir ITEM 5)					Echographie articulaire			
Manifestations extra-articulaires	Prise en charge conjointe avec les différents spécialistes (Ophtalmo, Cardio, Pneumo)								
Les Spathies associé à une Psoriasis à une MICI, SAPHO, Arthrite réactionnelle	Prise en charge conjointe avec les spécialistes concernés								