

Manifestations rhumatologiques au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales

Inflammatory articular disease in inflammatory bowel disease

Bénédicte Caron⁽¹⁾⁽²⁾, Alain Meyer⁽³⁾,
Jean Meyer⁽¹⁾, Marlène Nguimpi-
Tambou⁽¹⁾, Yaniv Berdugo⁽¹⁾, Madoky
Magatte Diop⁽⁴⁾⁽⁵⁾, Jean Sibilia⁽³⁾,
Bernard Duclos⁽¹⁾⁽²⁾, Jean-Marie
Reimund⁽¹⁾⁽²⁾

¹ Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,
Hôpital de Hautepierre, Service d'hépatogastroentérologie et d'assistance nutritive,
Pôle des pathologies digestives, hépatiques
et de la transplantation, 67098 Strasbourg
Cedex, France

² Université de Strasbourg, INSERM
UMR_1113, IRFAC (Interface Recherche
Fondamentale et Appliquée en
Cancérologie), FMST (Fédération de
Médecine Translationnelle de Strasbourg),
3 avenue Molière, 67200 Strasbourg,
France

³ Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,
Hôpital de Hautepierre, Service de
rhumatologie, Pôle M.I.R.N.E.D. (Médecine
Interne, Rhumatologie, Nutrition,
Endocrinologie, Diabétologie), 67098
Strasbourg Cedex, France

⁴ Université de Thiès, UFR des Sciences de
la Santé, Ex-10e RIAOM, BP 967, Thiès,
Sénégal

⁵ Centre Hospitalier Régional de Thiès,
Service de médecine interne, 1 Avenue
Malick SY Prolongée, BP : a 34, Thiès,
Sénégal

e-mail : <jean-marie.reimund@chru-
strasbourg.fr>

**HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : J.-M. Reimund

Résumé

Si l'atteinte intestinale est au centre des préoccupations des médecins même si elles attirent moins l'attention des praticiens qui prennent en charge des patients ayant une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI), les MICI peuvent être considérées comme des maladies systémiques, près de 50 % des patients ayant une maladie de Crohn (MC) ou une rectocolite hémorragique (RCH) présentant une ou plusieurs manifestations extra-intestinales (MEI), parfois avant même que le diagnostic de MICI soit évoqué et confirmé. Les MEI articulaires sont les plus fréquentes. Elles peuvent être soit axiales et évoluer de façon indépendante de l'activité inflammatoire intestinale, soit périphériques avec une évolution plus souvent parallèle à celle de l'activité inflammatoire intestinale, soit être à la fois axiales et périphériques. Les formes axiales se révèlent habituellement par des douleurs lombaires et/ou sacro-iliaques, et leur diagnostic repose le plus souvent sur l'imagerie par résonance magnétique. Ces formes axiales sont moins souvent HLA B27-positives que les spondylarthropathies axiales non associées aux MICI et seulement 1 à 10 % d'entre elles évoluent vers des formes ankylosantes sévères. Les atteintes périphériques peuvent toucher toutes les articulations et surviennent plus souvent au moment des poussées inflammatoires digestives. Deux types principaux d'arthropathies périphériques associées aux MICI ont été décrits. Le type 1 est caractérisé par l'atteinte de moins de cinq articulations, plus souvent les grosses articulations périphériques, de manière asymétrique, avec une évolution fréquemment parallèle à celle de la MICI. Le type 2 concerne souvent au moins cinq articulations, plus fréquemment celles de petite taille, l'atteinte pouvant être symétrique ou asymétrique, parfois érosive, d'évolution indépendante de celle de la MICI. La prise en charge des MEI articulaires se fait idéalement en partenariat avec un collègue rhumatologue. Les formes axiales en particulier, nécessitent – au-delà du traitement médicamenteux –, un suivi rhumatologique spécifique avec la nécessité de recourir souvent à la physiothérapie et à des traitements ponctuels par anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Dans les formes périphériques (surtout celles de type 1), le contrôle de la maladie digestive permet souvent la disparition des symptômes rhumatologiques. Dans les deux cas, les anti-TNF sont efficaces.

■ **Mots clés** : maladies inflammatoires chroniques intestinales, manifestations rhumatologiques, spondylarthropathies, spondylarthrite ankylosante, anticorps

Pour citer cet article : Caron B, Meyer A, Meyer J, Nguimpi-Tambou M, Berdugo Y, Diop MM, Sibilia J, Duclos B, Reimund JM. Manifestations rhumatologiques au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 353-363. doi : 10.1684/hpg.2018.1601

Abstract

During their disease course up to 50% of inflammatory bowel disease (IBD) patients [Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC)] will experience one or more extraintestinal manifestations (EIM). Inflammatory bowel disease should therefore be considered as systemic disorders affecting not only the gut but also other organs unrelated to the digestive tract. The most frequently reported EIM affect the musculoskeletal system. Arthropathies associated with IBD can roughly be divided into axial or peripheral arthropathies. Occurrence and progression of axial spondyloarthropathies are often not related to the IBD course. They are less frequently associated to HLA B27 than idiopathic ankylosing spondylitis. Only 1 to 10% of these patients will develop progressive ankylosing spondylitis with joint destruction and constitution of syndesmophytes. Their diagnosis is mainly based on magnetic resonance imaging. Peripheral arthropathies can affect all peripheral joints. Type 1 peripheral arthropathy is an acute pauci-articular (less than 5 joints) often asymmetrical arthritis, affecting large joints, and is usually associated with IBD flares. By contrast, type 2 peripheral arthropathies may affect principally a large number (≥ 5) of small peripheral joints, have more often a symmetrical distribution, can lead to joint destruction, and are more frequently independent of IBD activity. Treatment of musculoskeletal EIM in IBD patients should be performed in coordination with a rheumatologist. Axial spondyloarthropathies show a good response to physiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). However, as long-term use of NSAID should be avoided (due to their potential harmful effects), anti-TNF antibodies are considered as their treatment of choice. Peripheral arthropathies (especially type 1 peripheral arthropathies) usually regress if IBD is controlled. Anti-TNF antibodies therapy are efficient in both settings.

■ **Key words:** inflammatory bowel disease, musculoskeletal extraintestinal manifestations, peripheral arthritis, axial spondyloarthropathies, anti-TNF antibodies

Introduction

Cette mini-revue a pour objectif de rappeler les notions essentielles concernant les manifestations extra-intestinales (MEI) articulaires associées aux MICI et de souligner l'importance d'un partenariat étroit avec un collègue rhumatologue pour ce qui est de leur prise en charge.

Avec une fréquence globale pouvant atteindre 40 % des patients [1, 2], les MEI articulaires représentent les MEI les plus fréquentes dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [MICI : maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH)] de l'adulte. Elles comprennent plusieurs entités différentes appartenant au groupe des spondylarthropathies (SpA) inflammatoires. Si celles-ci peuvent toucher toutes les articulations, il est habituel de distinguer d'une part les atteintes articulaires axiales et d'autre part les arthrites périphériques. La distinction entre ces deux tableaux n'est qu'un schéma

commode de classification, de nombreux patients avec une atteinte axiale ayant aussi des signes périphériques, et inversement.

La connaissance de ces manifestations articulaires est cependant importante, de même que leur caractérisation précise. En effet, en fonction de leur présentation clinique, leur évolution et leur réponse à certains traitements sont différentes. Mieux les caractériser permet donc souvent de mieux les traiter.

L'objectif de cette mini-revue est de rappeler les éléments essentiels concernant le diagnostic et la prise en charge des MEI articulaires pouvant survenir chez les patients ayant une MICI. Cette mini-revue exclut volontairement les manifestations rhumatologiques compliquant certains traitements des MICI, comme les SpA réactionnelles paradoxales parfois observées chez des patients traités par anticorps anti-TNF [3], et n'abordera pas la question des effets délétères des corticoïdes d'action systémique sur la minéralisation osseuse [4].

“ **Les manifestations extra-intestinales articulaires sont fréquentes au cours des MICI. Les chercher systématiquement et les caractériser avec précision – idéalement en partenariat avec un collègue rhumatologue – permet d’en assurer une prise en charge optimale** ”

Épidémiologie

L'épidémiologie des MEI articulaires est encore incomplètement connue, en particulier parce que beaucoup d'études sont affectées de biais parmi lesquels l'absence de critères diagnostiques validés, les variations de fréquence des MICI selon les régions concernées par ces études, ou encore les outils méthodologiques différents utilisés. À ce titre, il serait d'ailleurs intéressant de mettre en place une cohorte prospective multicentrique non seulement pour mieux connaître leurs vraies incidence et prévalence, mais aussi évaluer leurs modes de prise en charge et leur réponse spécifique aux traitements proposés.

Dans les pays occidentaux, leur prévalence – qui n'est pas encore précisément établie – est estimée jusqu'à 50 % dans certains travaux, légèrement supérieure dans la MC que dans la RCH [5, 6]. Comme nous le verrons plus loin, il est important de noter qu'elles peuvent se révéler soit avant le diagnostic de MICI, soit de façon concomitante au diagnostic de MICI, soit apparaître plus tard durant son cours évolutif.

“ **Les manifestations extra-intestinales peuvent apparaître avant, au moment, ou après le diagnostic de MICI** ”

Les atteintes axiales concernent 2 à 16 % des patients et s'observent plus souvent dans la MC, avec une fréquence des sacro-iliites (symptomatiques ou asymptomatiques) variant entre 12 et 20 % (voire 50 % dans certains travaux) et une association à l'haplotype HLA B27 chez environ 4 à 19 % des malades [5]. En utilisant les critères de l'ESSG (*European Spondylarthropathy Study Group*), la fréquence des atteintes axiales de type spondylarthrite ankylosante et sacro-iliite ont été revues à la hausse (de 10 à 25 % et de 30 à 36 %, respectivement) [7, 8].

“ **Si la prévalence et l'incidence des manifestations extra-intestinales articulaires des MICI sont encore mal connues, on estime qu'elles concernent jusqu'à 50 % des patients, plus souvent ayant une maladie de Crohn qu'une rectocolite hémorragique** ”

Quelles hypothèses physiopathologiques ?

Les données disponibles permettent d'émettre certaines hypothèses physiopathologiques pour expliquer le lien étroit entre inflammation digestive et atteinte inflammatoire articulaire. Ainsi, il est vraisemblable que les MICI et certaines SpA partagent non seulement des gènes communs mais aussi des facteurs environnementaux déclenchants communs, en particulier bactériens [9]. Parmi les gènes potentiellement impliqués, HLA B27 est fréquemment évoqué, même si les SpA axiales associées aux MICI sont moins souvent associées à un haplotype HLA B27 que celles idiopathiques [10, 11], surtout lorsque l'atteinte ne touche que les articulations sacro-iliaques (avec dans ce cas une prévalence de 7 %) [12]. Au cours des SpA périphériques de type 1, en plus de l'association avec HLA B27, d'autres associations ont été décrites, dont celles avec les haplotypes HLA DRB1 0103 et HLA B35 [13]. Surtout, les études analysant l'ensemble du génomes (GWAS pour *Genome Wide Association Studies*) ont montré que d'autres gènes étaient potentiellement associés à la fois aux MICI et à la spondylarthrite ankylosante, parmi lesquels des gènes liés à la réponse immunitaire impliquant les lymphocytes T_H17 (codant le récepteur pour l'interleukine (IL)-23, l'IL-12B, STAT3 et PTGER4), CARD9 impliqué dans la voie NF-κB, ou encore le gène codant pour le récepteur à l'IL-2 ou celui codant ORMDDL3 [14, 15].

“ **La connaissance de la physiopathologie des manifestations extra-intestinales articulaires associées aux MICI nécessite encore de nombreux travaux** ”

Les facteurs environnementaux, en particulier les anomalies du microbiote intestinal participent très vraisemblablement, de façon majeure, à la physiopathologie des MEI articulaires associées aux MICI. Classiquement, et de longue date, certaines infections intestinales ont montré qu'elles pouvaient induire des manifestations rhumatologiques. Ceci est en particulier vrai pour les infections digestives aiguës causées par *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella typhimurium*, *Campylobacter pylori*, ou encore *Shigella spp.* Ces relations sont difficiles à vérifier même si certains résultats soulignent le rôle d'une dysbiose dans la spondylarthrite ankylosante et la polyarthrite rhumatoïde, avec un lien potentiel avec les MICI [16]. L'hypothèse générale est ici celle d'une migration et d'une fixation aberrante au niveau articulaire, de cellules immunitaires – lymphocytes et/ou macrophages – anormalement activées au niveau intestinal par un (ou des) élément(s) du microbiote digestif, hypothèse qui a aussi été proposée

pour expliquer les arthrites réactionnelles rapportées au cours de diarrhées infectieuses à germes entéro-invasifs.

“ Il est probable que certaines prédispositions immunogénétiques incomplètement connues favorisent une réponse inflammatoire et immunitaire anormale à des éléments du microbiote intestinal, conduisant à une migration/fixation aberrante de cellules inflammatoires/immunitaires au niveau articulaire ”

Présentations cliniques

Sur le plan clinique, les MEI articulaires sont nombreuses et appartiennent au groupe des SpA. De façon très schématique et en référence à la classification ASAS (*Assessment in Spondyloarthritis International Society*), il est habituel de distinguer les arthropathies périphériques des SpA axiales, essentiellement du fait qu'elles n'ont pas le même profil évolutif et la même gravité potentielle, et qu'elles répondent différemment aux traitements actuellement disponibles.

“ Les manifestations extra-intestinales articulaires associées aux MICI appartiennent au groupe des spondylarthropathies dont on distingue habituellement les atteintes articulaires périphériques de celles axiales ”

Arthropathies périphériques

Les arthropathies périphériques associées aux MICI sont de nature inflammatoire, mais contrairement à d'autres

arthropathies inflammatoires comme par exemple celles observées dans le rhumatisme psoriasique, elles ne sont habituellement pas érosives et ne conduisent donc pas à une destruction articulaire. Ceci explique qu'elles ne s'accompagnent d'aucune anomalie radiologique et que leur diagnostic repose essentiellement sur la clinique.

“ Les arthropathies périphériques associées aux MICI sont inflammatoires mais habituellement non érosives ”

Elles se manifestent par des arthralgies parfois associées à un gonflement articulaire et à un érythème au niveau des articulations concernées. Comme indiqué plus haut, leur prévalence est encore mal connue et varie d'une étude à l'autre, de 2,5 à 16 % des cas de MICI. Dans une étude prospective portant sur 654 patients, elles ont été rapportées par 12 % des patients, un peu plus fréquemment dans la MC (14 %) que dans la RCH (11 %) [17]. Depuis 1998, il est convenu de les classer en deux catégories en fonction de leur localisation, de leurs caractéristiques, et de leur évolution clinique, les arthropathies périphériques de type 1 et celles de type 2 auxquelles s'ajoute parfois un troisième groupe (type 3) (tableau 1) [1, 18].

“ Les arthropathies périphériques associées aux MICI sont un peu plus fréquentes dans la maladie de Crohn que dans la rectocolite hémorragique ”

Tableau 1. Classification des manifestations articulaires périphériques associées aux maladies inflammatoires chroniques intestinales (d'après les références [14], [21] et [22]).

Type 1 pauci-articulaire	Type 2 poly-articulaire	Type 3 (mixte)
< 5 articulations	≥ 5 articulations	
Surtout les grosses articulations : genoux > coudes > chevilles > poignets	Surtout les petites articulations : MCP [#] > IPP [§] > genoux	
Atteinte asymétrique	Atteinte symétrique ou asymétrique, parfois érosive	Atteinte axiale et périphérique
Évolution parallèle à la MICI	Évolution indépendante de la MICI	
Durée < 10 semaines	Durée : mois voire années	
Association fréquente à d'autres MEI* dont érythème noueux et uvéites	Association seulement avec uvéites	
HLA B27, B35, DR1 103	HLA B44	

*MEI : manifestation extra-intestinale. #MCP : articulation métacarpo-phalangienne. §IPP : articulation inter-phalangienne proximale.

Ces arthropathies périphériques doivent être différenciées (mais cela n'est pas toujours facile en pratique clinique) des arthralgies « simples » qui surviennent parfois lors de la décroissance des corticoïdes, des rares ostéonécroses aseptiques qui peuvent compliquer la corticothérapie, et enfin des manifestations articulaires paradoxales parfois observées chez des patients traités par anticorps anti-TNF [14].

“ Les arthropathies périphériques associées aux MICI doivent être distinguées des arthralgies observées durant la décroissance des corticoïdes ou encore des manifestations articulaires paradoxales parfois induites par les anticorps anti-TNF ”

• Arthropathies périphériques de type 1

Le groupe des arthropathies périphériques de type 1 (arthropathies dites pauci-articulaires) est caractérisé par l'atteinte de moins de 5 articulations avec habituellement des arthralgies inflammatoires et/ou des arthrites asymétriques touchant plus fréquemment les grosses articulations (genoux > coudes > chevilles > poignets), surtout celles des membres inférieurs. La plupart du temps elles sont concomitantes de l'activité de la MICI et ont une évolution courte (< 10 semaines). Elles surviennent volontiers en même temps qu'un érythème noueux et/ou une uvéïte. Elles sont susceptibles de récidiver en cas de nouvelle poussée de MICI survenant de façon récurrente chez 25 à 40 % des malades. Dans la MC, elles sont plus fréquentes en cas d'atteinte colique (16 %) que d'atteinte du grêle (4 %) ou d'atteinte iléo-colique (3,6 %) [19]. Elles apparaissent surtout après le diagnostic de MICI (75 à 80 % des cas), rarement avant (10 %) ou au moment du diagnostic (15 %). Orchard et al. ont rapporté une association plus fréquente de ces arthropathies périphériques avec les haplotypes HLA DRB1 0103, B35, et B27 chez 33 %, 30 % et 26 %

des malades avec des risques relatifs (RR) respectifs de 12,1, 2,2 et 4 [20].

“ Les arthropathies périphériques de type 1 sont pauci-articulaires (moins de 5 articulations), asymétriques, touchant plus volontiers les grosses articulations ”

Du fait de leur évolution souvent parallèle à celle de la MICI, le traitement de la MICI, quand il est efficace, permet le plus souvent la régression des symptômes articulaires périphériques. Parfois, un traitement par des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) – habituellement de courte durée – peut s'avérer nécessaire, ou encore le recours à des infiltrations par des glucocorticoïdes pour améliorer rapidement les symptômes (tableau 2) [14, 21-23]. L'intérêt de la sulfasalazine est controversé, certaines études suggérant toutefois un intérêt dans le type 1, sans interférer avec une potentielle réponse ultérieure à un traitement par anticorps anti-TNF [14]. Les immunosuppresseurs (thiopurines, méthotrexate), lorsqu'ils sont utilisés (et efficaces) en traitement de maintien de la rémission de la MICI, évitent aussi le plus souvent la récurrence des arthropathies périphériques de type 1.

“ Les arthropathies périphériques de type 1 sont concomitantes à une poussée digestive de la MICI et régressent le plus souvent quand le traitement de la MICI est efficace ”

• Arthropathies périphériques de type 2

Les arthropathies périphériques de type 2 (poly-articulaires) touchent classiquement au moins 5 articulations, plutôt celles métacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes proximales, mais aussi des articulations plus grosses

Tableau 2. Traitement des manifestations extra-intestinales articulaires associées aux MICI (d'après la référence [23]).

Arthropathie axiale et MICI* active	Arthropathie axiale et MICI inactive	Arthropathie périphérique et MICI active	Arthropathie périphérique et MICI inactive
Activité physique Physiothérapie Kinésithérapie	Activité physique Physiothérapie Kinésithérapie	Corticoïdes locaux (type 1) ou systémiques (type 2)	Corticoïdes locaux (type 1) ou systémiques (type 2)
Anticorps anti-TNF	AINS [#] ou COXIB [§] Anticorps anti-TNF	Sulphasalazine Anticorps anti-TNF	AINS [#] ou COXIB [§] Sulphasalazine Anticorps anti-TNF

*MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales. [#]AINS : anti-inflammatoires non-stéroïdiens. [§]COXIB : inhibiteurs sélectifs de COX-2.

comme les coudes, les poignets et les chevilles, avec une prédominance aux membres supérieurs (*tableau 1*). Elles sont plus souvent symétriques mais peuvent parfois être asymétriques. Si la plupart du temps elles n'entraînent pas de destruction articulaire (avec un diagnostic qui là aussi ne peut donc pas être fait sur des examens radiologiques standards), elles peuvent être érosives chez certains patients [14, 22]. Contrairement à celles de type 1, leur évolution est souvent prolongée (quelques mois voire quelques années), indépendante de l'activité de la MICI. Elles ne sont que rarement accompagnées d'autres MEI, sauf les uvéites qui surviennent souvent en même temps [14, 22]. Elles sont associées à l'haplotype HLA B44 chez 62 % des malades (RR : 2,1) [20] et dans certaines études aux gènes MICA (pour *MHC class I chain-like gene A*), des gènes atypiques du système HLA également situés sur le chromosome 6, MICA007 dans la RCH, et MICA008 dans la MC et la RCH [24]. Il est intéressant de noter que certains travaux ont montré des anomalies de l'expression de certaines molécules codées par des gènes MIC au niveau des cellules épithéliales intestinales dans les MICI, en particulier dans la RCH [25], observation qui renforce l'hypothèse d'une anomalie de reconnaissance ou de réponse à certaines bactéries intraluminales dans la pathogénie des MICI et de certaines des MEI qui s'y associent, dont celles articulaires.

“ Les arthropathies périphériques de type 2 sont poly-articulaires (au moins 5 articulations), souvent symétriques, touchant plus volontiers les petites articulations, en particulier les métacarpo-phalangiennes ”

Les arthropathies de type 2 nécessitent habituellement un traitement au long cours puisqu'elles ne suivent pas le cours évolutif de la MICI. La sulfasalazine peut être utilisée à des posologies croissantes jusqu'à 1 500 mg/24 heures. Si après 3 mois à posologie maximale, elles persistent, le recours au méthotrexate à des doses également croissantes pouvant aller jusqu'à 15 à 20 mg/semaine peut être efficace. Les formes résistantes ou réfractaires sont une indication au traitement par anticorps anti-TNF- α [14, 22, 23].

“ Les arthropathies périphériques de type 2 évoluent indépendamment des poussées de MICI nécessitant habituellement un traitement propre (sulfasalazine, méthotrexate ou anticorps anti-TNF) ”

- Arthropathies périphériques de type 3

À côté des atteintes articulaires périphériques de type 1 et 2 classiquement décrites, Smale *et al.* ont proposé d'y ajouter un troisième groupe (le type 3) qui combine à la

fois une atteinte articulaire périphérique et une SpA axiale (*tableau 1*) [1].

Atteintes articulaires axiales

Elles sont moins fréquentes dans les MICI que les arthropathies périphériques, même si leur recherche systématique par imagerie par résonance magnétique (IRM) (y compris donc chez des patients asymptomatiques) montre dans certaines études que des signes radiologiques de sacro-iliite sont trouvés chez 20 à 50 % des patients [7, 12], alors qu'en revanche, les SpA (en particulier les formes évoluant vers la constitution de syndesmophytes) ne sont observées que chez 1 à 10 % des patients [5, 11]. Ainsi, comme indiqué, on distingue deux formes : les sacro-iliites asymptomatiques et les SpA axiales (semblables cliniquement aux spondylarthrites axiales idiopathiques, même si elles apparaissent plus souvent asymétriques que ces dernières).

“ Les atteintes articulaires axiales associées aux MICI évoluent habituellement indépendamment de la MICI et peuvent être soit des sacro-iliites asymptomatiques, soit des spondylarthrites axiales ”

Contrairement aux formes périphériques (en particulier celles de type 1), il n'y a pas de parallélisme entre l'activité de la MICI et celle des SpA axiales associées aux MICI [14, 22] (*tableau 3*). Comparées aux formes périphériques, les SpA axiales ont un impact plus important sur la qualité de vie, ajoutant un handicap supplémentaire à celui occasionné par les symptômes digestifs avec fréquemment une détérioration de la productivité et de l'activité au travail.

“ Lorsque les atteintes articulaires axiales associées aux MICI sont symptomatiques, elles ajoutent plus souvent que les arthrites périphériques, un handicap fonctionnel supplémentaire à celui propre de la MICI ”

- Les sacro-iliites asymptomatiques

Ce sont des atteintes inflammatoires des articulations sacro-iliaques, parfois bilatérales mais le plus souvent unilatérales, à prédominance masculine.

“ Les sacro-iliites asymptomatiques associées aux MICI sont de prédominance masculine, le plus souvent unilatérales et habituellement non-associées à l'haplotype HLA B27 ”

Tableau 3. Classification des manifestations articulaires axiales associées aux maladies inflammatoires chroniques intestinales (d'après les références [14], [21] et [22]).

Sacro-iliite isolée	Spondylarthrite axiale
	Débute souvent avant les premiers signes de MICI
	Évolution indépendante de la MICI
Souvent asymptomatique	Évolution clinique comparable à celle des spondylarthrites ankylosantes idiopathiques
Habituellement peu évolutive	Progression vers l'impotence fonctionnelle voire l'ankylose
	Fréquemment associé aux uvéites
	HLA B27 (50 à 70 % des cas)

Elles peuvent être asymptomatiques, et dans ce cas uniquement détecté par l'imagerie, ce qui rend compte des variations de leur prévalence en fonction de la technique radiologique utilisée dans les différentes études pour les détecter : 4 à 18 % sur les radiographies standards (figure 1), 32 % au scanner (figures 2A et B) et jusqu'à 50 à 58 % à l'IRM (figure 3) [26].

“ Le diagnostic des sacro-iliites asymptomatiques associées aux MICI repose essentiellement sur l'IRM, les radiographies standards étant longtemps normales ”

Elles n'évoluent le plus souvent pas vers une spondylarthrite axiale, en particulier quand elles sont unilatérales [22].



Figure 1. Radiographie du bassin montrant un élargissement, des érosions et une ostéo-condensation des berges des deux articulations sacro-iliaques témoignant d'une sacro-iliite bilatérale.

“ Peu des sacro-iliites asymptomatiques évoluent vers une spondylarthrite axiale, et leur traitement repose sur des antalgiques ou des AINS prescrits pour de courtes durées ”

Les sacro-iliites isolées ne sont habituellement pas associées à HLA B27. En revanche, Peeters *et al.* ont observé une association significative entre polymorphisme génétique pour NOD2/CARD15 et développement d'une sacro-iliite dans la MC : dans leur travail, 78 % des malades ayant une sacro-iliite au cours d'une MC avaient au moins une des trois principales mutations de NOD2/CARD15 observées dans la MC comparés à 48 % des malades ayant une MC sans sacro-iliite [27].

“ Les sacro-iliites asymptomatiques associées aux MICI sont fréquentes ”

Sur le plan du traitement, les formes asymptomatiques ne requièrent aucun traitement spécifique. En cas de symptômes intermittents, les antalgiques et les AINS peuvent être utiles en cure courte [14, 22, 23].

• Les spondylarthrites ankylosantes

Cliniquement, elles se traduisent par des lombo-fessalgies de rythme inflammatoire. Elle évolue parfois vers une ankylose progressive allant de l'étage lombaire (figure 4) jusqu'au rachis cervical avec souvent un test de Schober positif, et peuvent entraîner à l'extrême une réduction de l'ampliation thoracique voire à long-terme d'exceptionnelles complications respiratoires. Dans près de 50 % des cas, les spondylarthrites axiales compliquant les MICI sont associées à des arthrites périphériques [18].

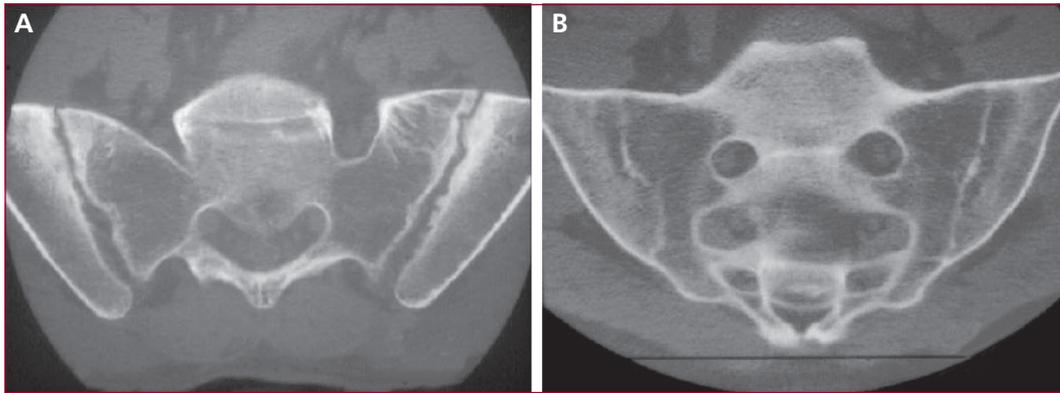


Figure 2. Scanner du bassin montrant un élargissement, des érosions et une ostéo-condensation des berges des articulations sacro-iliaques témoignant d'une sacro-iliite bilatérale (A) ou montrant une fusion entre les os iliaques et le sacrum, témoignant d'une sacro-iliite bilatérale au stade d'ankylose des articulations sacro-iliaques.

“ Les spondylarthrites axiales associées aux MICI peuvent être invalidantes et conduire progressivement vers un handicap fonctionnel parfois important ”

“ Les spondylarthrites axiales évoluent indépendamment de la MICI et la moitié d'entre elles sont associées à des manifestations articulaires périphériques ”

Leur prévalence est estimée entre 5 et 10 % (2,6 % dans la RCH et 6 % dans la MC), plus élevée que dans la population générale [7], et les symptômes articulaires précèdent fréquemment ceux digestifs [21]. Comme pour

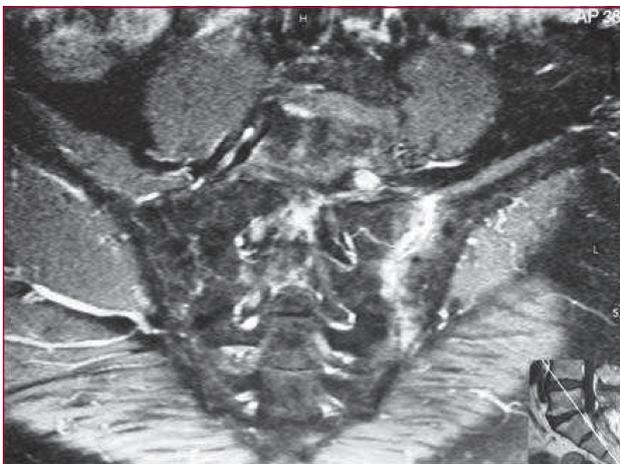


Figure 3. Imagerie par résonance magnétique du bassin montrant un œdème des berges de l'articulation sacro-iliaque gauche témoignant d'une sacro-iliite.



Figure 4. Radiographie du rachis montrant une ossification du ligament longitudinal antérieur réalisant des syndesmophytes inter-vertébraux.

les autres MEI articulaires associées aux MICI, cette prévalence est sous-estimée [14]. Ainsi, dans une étude prospective hollandaise [7], en combinant anamnèse soigneuse, examen clinique minutieux, radiographies des articulations sacro-iliaques et typage HLA chez 103 patients consécutifs porteurs de MICI chez qui le diagnostic de spondylarthrite ankylosante n'avait pas été antérieurement porté, 39 % se sont révélés avoir des manifestations cliniques (douleurs dorsales chez 30 % d'entre eux). En revanche, l'haplotype HLA B27 qui est observé chez près de 90 % des porteurs de spondylarthrite ankylosante idiopathique, n'est présent que chez 50 % à 70 % des patients ayant une spondylarthrite ankylosante associée à une MICI [7, 14, 17]. Dans les MICI, le typage HLA (en particulier concernant B27) n'est donc pas considéré comme un test fort orientant vers le diagnostic de spondylarthrite ankylosante [14]. Sur le plan clinique, il semble aussi que les patients ayant une MICI associée à une spondylarthrite ankylosante ont plus souvent une uvéite [21].

“ Si l'association à un haplotype HLA B27 est fréquente, elle l'est cependant moins que dans les spondylarthrites axiales idiopathiques ”

Concernant leur traitement (*tableau 2*), la plupart des patients souffrant de spondylarthrite axiale sont améliorés par les AINS dont la prescription doit être prudente en raison de leur toxicité digestive. Dans une cohorte de 426 MC et 203 RCH, Bonner *et al.* ont rapporté qu'un traitement de courte durée par AINS était efficace et bien toléré en comparaison d'un traitement prolongé [28]. Les AINS inhibant sélectivement la COX-2 sont efficaces et semblent avoir moins d'effets négatifs sur la MICI [29]. La physiothérapie et la kinésithérapie ont aussi une place importante. La sulfasalazine qui a fait la preuve de son efficacité dans les SpA périphériques peut être utilisée mais son effet dans les formes axiales n'est pas démontré. L'azathioprine et le méthotrexate ont donné des résultats discordants [30]. En revanche, les anticorps anti-TNF- α dont l'efficacité rapide et prolongée est démontrée dans les spondylarthrites axiales idiopathiques et dans les MICI, sont efficaces dans les formes sévères de spondylarthrite axiale associées aux MICI, en privilégiant l'infliximab et l'adalimumab, l'etanercept n'étant pas efficace sur l'atteinte digestive. Dans les formes symptomatiques sans signes radiologiques, certains travaux suggèrent que les anticorps anti-TNF pourraient en réduire la progression [31].

“ Leur traitement associe AINS en prescription de courte durée, physio- et kinésithérapie, mais repose surtout sur l'utilisation des anticorps anti-TNF ”

Take home messages

- Les manifestations extra intestinales articulaires sont fréquentes au cours des MICI et appartiennent au groupe des spondylarthropathies. On distingue habituellement les formes périphériques (classées en type 1 et 2) et celles axiales (sacro-iliites et spondylarthrites axiales).
- Les arthropathies périphériques de type 1 touchent moins de 5 articulations, sont asymétriques, concernent plus volontiers les grosses articulations.
- Les arthropathies périphériques de type 1 sont habituellement concomitantes à une poussée digestive de la MICI, elles régressent le plus souvent quand le traitement de la MICI est efficace.
- Les arthropathies périphériques de type 2 sont poly-articulaires (≥ 5 articulations), souvent symétriques, touchant surtout les petites articulations, en particulier les métacarpo-phalangiennes.
- Les arthropathies périphériques de type 2 évoluent indépendamment des poussées de MICI nécessitant habituellement un traitement propre (sulfasalazine, méthotrexate ou anticorps anti-TNF).
- Les sacro-iliites associées aux MICI sont fréquentes et le plus souvent asymptomatiques.
- Les sacro-iliites associées aux MICI sont de prédominance masculine, le plus souvent unilatérales et habituellement non-associées à l'haplotype HLA B27. Leur diagnostic repose essentiellement sur l'IRM.
- Peu de sacro-iliites associées aux MICI évoluent vers une spondylarthrite axiale, et leur traitement repose sur des antalgiques ou des AINS prescrits pour de courtes durées.
- Les spondylarthrites axiales associées aux MICI peuvent être invalidantes et conduire progressivement vers un handicap fonctionnel. Elles évoluent indépendamment de la MICI.
- Les spondylarthrites axiales associées aux MICI sont associées à des manifestations articulaires périphériques. Si l'association à un haplotype HLA B27 est fréquente, elle l'est cependant moins que dans les spondylarthrites axiales idiopathiques.
- Le traitement des spondylarthrites axiales associées aux MICI associe AINS en prescription de courte durée, physio- et kinésithérapie, mais repose surtout sur l'utilisation des anticorps anti-TNF.

Autres manifestations ostéo-articulaires

D'autres manifestations articulaires ont été rapportées au cours des MICI. Si certaines d'entre elles sont d'authentiques manifestations systémiques des MICI (comme les enthésites), d'autres sont le plus souvent des complications de leur traitement médical (par exemple l'ostéonécrose aseptique induite par les corticoïdes ou les MEI articulaires paradoxales au traitement par anticorps anti-TNF dont il ne sera pas question dans cette revue).

Les *enthésiopathies* correspondent à une inflammation de l'insertion osseuse juxta-articulaire des ligaments, tendons et capsules articulaires et font partie des stigmates anatomiques de SpA. L'association par exemple, d'une tendinite du pied (tendon d'Achille, fascia plantaire) ou du genou à une arthrite de type 1 est en fait l'expression d'une SpA, ce qui s'accorde avec la plus grande fréquence de l'HLA B 27 dans ces cas.

L'*ostéo-arthropathie hypertrophiante* est fréquente dans les MICI ; sa présence est corrélée à l'activité de la maladie et sa régression peut suivre une résection intestinale. Elle est le plus souvent réduite à un hippocratisme digital isolé et asymptomatique. La périostose et/ou une périostite engainante sont plus rares, mais responsables de douleurs péri-articulaires intenses.

Conclusion

Les MEI articulaires constituent les MEI les plus fréquemment rapportées au cours des MICI. Elles sont schématiquement divisées en deux groupes, celles périphériques et celles axiales, dont la gravité potentielle, l'évolution et la prise en charge diffèrent. Elles peuvent constituer un handicap sévère s'ajoutant à celui résultant des symptômes digestifs de la MICI. Leur diagnostic est parfois difficile, reposant essentiellement sur l'analyse de la sémiologie clinique, et leur prise en charge se fait idéalement en partenariat entre un gastroentérologue et un rhumatologue ayant l'habitude de leur prise en charge.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

Références

1. Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AR, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 2728-36.
2. Vavricka SR, Brun L, Balabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 110-19.
3. Cleynen I, Vermeire S. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 9 : 496-503.
4. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GY, et al. ACG Clinical Guidelines: Preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2017 ; 112 : 241-58.
5. Salvarani C, Fries W. Clinical features and epidemiology of spondylarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009 ; 15 : 2449-55.
6. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 1794-800. .
7. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, et al. Spondylarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 2860-5.
8. Wordsworth P. Arthritis and inflammatory bowel disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000 ; 2 : 87-8.
9. Jacques P, Elewaut D, Mielants H. Interactions between gut inflammation and arthritis/spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2010 ; 22 : 368-74.
10. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, et al. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis* 1996 ; 55 : 268-70.
11. Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009 ; 15 : 5517-24.
12. Peeters H, Vander Cruyssen B, Mielants H, et al. Clinical and genetic factors associated with sacroiliitis in Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 23 : 132-7.
13. Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, et al. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000 ; 118 : 274-8.
14. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2016 : 239-54.
15. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis: beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol* 2012 ; 8 : 296-304.
16. Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondylarthritides. *Ann Rheum Dis* 2017 ; 76 : 1614-22.
17. Palm Ø, Moum B, Jahnsen J, et al. The prevalence and incidence of peripheral arthritis with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSen study). *Rheumatology* 2001 ; 40 : 1256-61.
18. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998 ; 42 : 387-91.
19. Holden W, Orchard T, Wordsworth P. Enteropathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003 ; 29 : 513-30.
20. Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Hill Gaston JS, Jewell DP. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000 ; 118 : 274-8.
21. Peluso R, Di Minno MN, Iervolino S, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol* 2013 ; 2013 : 631408.
22. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 1982-92.
23. Peluso R, Manguso F, Vitiello M, et al. Management of arthropathy in inflammatory bowel diseases. *Ther Adv Chronic Dis* 2015 ; 6 : 65-77.
24. Orchard TR, Dhar A, Simmons JD, et al. MHC class I chain-like gene A (MICA) and its associations with inflammatory bowel disease and peripheral arthropathy. *Clin Exp Immunol* 2001 ; 126 : 437-40.
25. Perera L, Shao L, Patel A, et al. Expression of nonclassical class I molecules by intestinal epithelial cells. *Inflamm Bowel Dis* 2007 ; 13 : 298-307.

- 26.** Zochling J, Baraliakos X, Hermann KG, Braun J. Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007 ; 19 : 346-52.
- 27.** Peeters H, Vander Cruyssen B, Laukens D, *et al.* Radiological sacroiliitis, a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 gene polymorphisms in patients with Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 1131-4.
- 28.** Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004 ; 10 : 751-7.
- 29.** Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, *et al.* Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 203-11.
- 30.** Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, *et al.* Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 423-32.
- 31.** Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 815-22.