



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Caractéristiques et management des manifestations articulaires
paradoxaes et lupus induits par anti-TNF α au cours des maladies
inflammatoires chroniques intestinales**

Présentée et soutenue publiquement le 02 octobre 2017 à 18h00
au Pôle Recherche
Par Cédric Duchemin

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Flipo René-Marc

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Launay David

Monsieur le Docteur MCU-PH Pariente Benjamin

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Philippe Peggy

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
RCH	Rectocolite hémorragique
ACR	American College of Rheumatology
ESSG	European Seronegative Spondylarthropathy Group
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ANA	Anticorps anti nucléaire
ADA	Anti-drug antibody
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
SpA	Spondyloarthrite
MTX	Méthotrexate
SLZ	Salazopyrine
CRI	Club Rhumatismes et Inflammations

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
Matériels et méthodes.....	6
I. Type d'étude et population	
A. Critères d'inclusion	
B. Critères d'exclusion	
II. Données recueillies	
III. Cadre réglementaire	
IV. Analyses statistiques	
Résultats	9
I. Caractéristiques de la MICI	
II. Caractéristiques des manifestations articulaires	
III. Modifications thérapeutiques de 1 ^{ère} ligne et évolution des manifestations articulaires	
IV. Modifications thérapeutiques de 2 ^{ème} ligne et évolution des manifestations articulaires	
V. Lupus induits par les anti-TNF α	
Discussion	31
I. Effets paradoxaux articulaires des anti-TNF α	
A. Caractéristiques cliniques et biologiques	
B. Prise en charge	
II. Lupus induits par les anti-TNF α	
A. Caractéristiques cliniques et immunologiques	
B. Prise en charge	
III. Limites	
Conclusion.....	39
Références bibliographiques	40

RESUME

Contexte : Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) présentent fréquemment des atteintes articulaires dans le cadre de manifestations extraintestinales. Les anti-TNF α ont révolutionné la prise en charge de ces pathologies inflammatoires chroniques. Cependant, des effets indésirables inattendus sont survenus sous anti-TNF comme l'apparition de lupus induits ou de pathologies traitées par ces biothérapies définies sous le terme d'effet paradoxal. Les effets paradoxaux articulaires sont peu étudiés et leur prise en charge n'est pas définie.

Méthode : Cette étude rétrospective, descriptive, multicentrique incluait les patients vus en rhumatologie pour manifestations articulaires d'apparitions de novo (ou modification des manifestations articulaires pour les sujets ayant une spondyloarthrite (SpA) connue) après initiation d'un anti-TNF dans le cadre d'une MICI. L'objectif était de décrire les caractéristiques cliniques et les modifications thérapeutiques avec leur impact sur l'évolution des symptômes.

Résultats : Quarante six patients étaient inclus pour effet paradoxal articulaire, 12 rectocolites hémorragiques (RCH), 33 maladies de Crohn, 1 colite non classée. Deux patients avaient une SpA associée. Les manifestations articulaires étaient des arthralgies périphériques (95,7%), avec 32,6% d'arthrites/synovites. Les manifestations axiales étaient plus rares (28,3%). Les douleurs étaient d'horaire inflammatoire dans 65,2% des cas. Un diagnostic de SpA était posé pour 7 patients. Les modifications thérapeutiques étaient l'introduction d'un immunosuppresseur (28,3%), l'optimisation de l'anti-TNF (26,1%), le switch de l'anti-TNF (26,1%), l'arrêt de l'anti-TNF (21,7%) et l'introduction d'une corticothérapie (15,2%). Dans 9 cas, une stratégie combinée était adoptée. Toutes prises en charge confondues, on notait une amélioration dans 69,6% des cas. Sept cas de lupus induits étaient recueillis. Le temps médian d'apparition était de 8 mois [3-22]. Les anticorps antinucléaires (ANA) étaient toujours présents, avec positivité des anti-DNA natifs dans 5 cas. Sauf pour un cas, seul l'arrêt de l'anti-TNF permettait une amélioration.

Conclusion : Le management des effets paradoxaux articulaires sous anti-TNF

pour MICI n'est pas codifié comme en témoigne la diversité des modifications thérapeutiques rapportées dans cette étude. Il doit se faire collégalement avec les gastroentérologues. Les lupus induits nécessitent fréquemment l'arrêt de l'anti-TNF.

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) représentées par la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH) sont de causes inconnues. Il est classiquement mentionné la présence d'un facteur environnemental associé à une modification du microbiote intestinal et une prédisposition génétique. Leurs incidences et prévalences sont respectivement de 6-15/100.000 et 50-200/100.000 pour la maladie de Crohn et de 8-15/100.000 et 120-200/100.000 pour la RCH (1).

Ces pathologies inflammatoires dysimmunitaires peuvent présenter au cours de leur évolution des manifestations extra intestinales.

Il existe des liens évidents entre les MICI et les manifestations articulaires qui représentent en fréquence les premières manifestations extra intestinales, allant jusqu'à 30% (2-4). Une des dernières méta-analyses à ce sujet retrouve un taux de sacro-iliite de 10%, de spondylarthrite ankylosante (SpA) de 3%, d'arthrite de 13%, d'enthésite de 1-54% et de dactylite de 0 à 5% chez les patients souffrant de MICI (5).

Par ailleurs, une étude endoscopique sur 211 patients avec spondyloarthrite révèle des lésions inflammatoires macroscopiques et microscopiques respectivement chez 30% et 61% des patients (6).

C'est à la fin des années 1950 que les arthrites survenant chez des patients atteints de MICI ont été distinguées de la polyarthrite rhumatoïde (7,8). Le collège américain de rhumatologie (ACR) a classé en 1964 les arthrites survenant dans le cadre d'une MICI comme une forme clinique indépendante (9) et plus tard, Wright et Moll ont inclus définitivement « l'arthrite entéropathique » dans le groupe des spondyloarthrites. Les arthrites périphériques ont été classées par Orchard à la fin des années 1990 en 2 types. Le type 1, correspondant à une forme oligoarticulaire, aiguë, d'évolution parallèle avec la MICI et le type 2 à une forme polyarticulaire d'évolution indépendante (10). Actuellement, l'arthrite associée aux maladies inflammatoires digestives fait partie du groupe des spondyloarthrites avec la spondylarthrite ankylosante, le syndrome SAPHO, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles et la spondyloarthrite indifférenciée. De plus, l'antécédent de MICI est un argument pour le diagnostic de spondyloarthrite selon les critères de

classification d'Amor, de l'European Seronegative Spondylarthropathy Group (ESSG) et plus récemment de l'Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) (11).

Les biothérapies ont révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques comme les MICI et les spondyloarthrites. Initialement avec les anti-TNF α puis plus récemment, le vedolizumab (anticorps monoclonal anti intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$) dans les MICI (12,13) et l'ustekinumab (anticorps monoclonal anti IL-12 et IL-23 via la sous unité p40) dans le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn (14,15).

Une méta analyse récente conclue à une efficacité des anti-TNF α dans la prise en charge des manifestations extra intestinales des MICI incluant les manifestations musculo-squelettiques (16)

Depuis la commercialisation des anti-TNF α , des effets indésirables non attendus de type auto-immuns ont émergé (17–20) pouvant donner de véritables lupus induits (21–26) ainsi que l'induction de pathologies habituellement traitées par ces biothérapies (comme le psoriasis) (27,28), désignées sous le terme d'effets paradoxaux (29–31).

La physiopathologie de ces effets paradoxaux articulaires n'est pas clairement identifiée.

Il est maintenant bien établi que les traitements par anti-TNF α induisent l'apparition d'anticorps anti nucléaire (ANA) (32) (principalement l'infliximab et l'adalimumab), pouvant intéresser jusqu'à 87% des patients dans une étude, sans qu'il n'y ait pour autant de lien évident avec l'apparition de manifestations cliniques (18,19,21).

L'apparition d'anti-DNA natifs est également décrite mais avec des résultats plus discordants, pouvant aller d'un faible taux de séroconversion à environ 50% des patients (33,34).

De même, on connaît la possibilité d'apparition d'anticorps anti médicament (ADA : anti drug antibody) chez les patients traités par anti-TNF α (35), sans lien évident avec la survenue d'effets paradoxaux (30).

En pratique clinique, le rhumatologue peut être amené à rencontrer des patients atteints d'une MICI, traitée par anti-TNF α . Toute la difficulté est alors de distinguer les patients présentant des manifestations articulaires s'intégrant dans le groupe des spondyloarthrites des patients pour qui il existe un effet paradoxal de la biothérapie, ce qui a évidemment un impact sur le plan thérapeutique.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de critères objectifs spécifiques pour faire cette distinction et c'est un faisceau d'argument basé sur l'histoire de la maladie, l'évaluation clinique et paraclinique qui permet de prendre une décision.

De plus, la prise en charge des effets paradoxaux articulaires n'est pas définie et les données dans la littérature sont insuffisantes ou contradictoires (29,36,37).

Concernant les lupus induits sous anti-TNF α , ceux-ci sont essentiellement exposés dans des cas rapportés ou de petites séries et la conduite à tenir n'est pas consensuelle. (22,26)

Le but de cette étude était, premièrement, d'analyser les caractéristiques des patients atteints de MICI, vu en rhumatologie pour des effets paradoxaux articulaires ou lupus induits par anti-TNF α , deuxièmement, de décrire les modifications thérapeutiques apportées au décours de l'évaluation rhumatologique et leurs impacts sur l'évolution de la symptomatologie.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude et population

Il s'agissait d'une étude rétrospective, multicentrique (CHRU de Lille, centre hospitalier de Lomme, centre hospitalier de Valenciennes), descriptive.

Nous avons recueilli les dossiers des patients en recoupant les codages DIM de la maladie de Crohn et de la RCH (K50 et K51) avec une hospitalisation ou une consultation en rhumatologie pour le CHRU de Lille et le CH de Lomme. Le recoupement n'était pas réalisable au CH de Valenciennes, tous les dossiers de patient avec codage DIM K50 ou K51 ont donc été vus. Pour raison technique, les périodes de recueil différaient selon les centres. Elles s'étendaient de 2011 à 2017 sur le CHRU de Lille, de 2009 à 2017 au CH de Lomme et de 2013 à 2017 au CH de Valenciennes. De plus, certains patients ont été recueillis par le code DIM M07.4 (arthropathie au cours de la maladie de Crohn) sur le CHRU de Lille sur une période de 2005 à 2016.

L'effet paradoxal articulaire était défini comme le fait de présenter des manifestations articulaires de novo après mise en route du traitement anti-TNF α ou la survenue de manifestations articulaires inhabituelles pour les patients avec une spondyloarthrite déjà connue afin de ne pas prendre en compte les patients avec simple échappement thérapeutique.

Devant l'absence de critères diagnostiques de lupus induits par les anti-TNF α , les patients étaient inclus si le diagnostic était retenu après évaluation pluridisciplinaire (rhumatologues, internistes).

L'évolution de la symptomatologie articulaire était définie en 4 groupes (amélioration, amélioration transitoire, absence d'amélioration et aggravation) en fonction des données recueillies dans les courriers de suivis du patient. La durée de suivi était relevée uniquement pour les patients avec amélioration clinique. Elle s'arrêtait au dernier courrier visualisé, ou si un nouveau changement thérapeutique était effectué, à la date de cette modification thérapeutique.

A. Critères d'inclusion

Tous les patients traités par anti-TNF α pour une MICI, vus en rhumatologie (consultation ou hospitalisation) et répondant à nos définitions de l'effet paradoxal articulaire et du lupus induit étaient inclus.

B. Critères d'exclusion

- Douleurs articulaires expliquées par un autre diagnostic rhumatologique.
- Réaction d'hypersensibilité retardée à l'anti-TNF α : chez des patients présentant dans les heures ou jours suivant la perfusion, un tableau brutal de douleurs diffuses possiblement accompagnées de manifestations cutanées, d'une fièvre, souvent après réintroduction de l'anti-TNF α .
- Autre biothérapie qu'un anti-TNF α
- Douleurs articulaires s'apparentant à un échappement thérapeutique pour les patients avec une spondyloarthrite déjà connue : récurrence des manifestations articulaires déjà présentes dans le passé ayant amenées au diagnostic de spondyloarthrite.

II. Données recueillies

Nous avons relevé les caractéristiques démographiques de la population (âge, sexe, tabac, antécédents familiaux au 1^{er} degré de pathologie du groupe des spondyloarthrites), les caractéristiques de la MICI (type de MICI, localisations lésionnelles, âge au diagnostic, antécédents de résection intestinale, le « passé thérapeutique » : immunosuppresseurs, biothérapie, l'activité de la MICI au moment des douleurs articulaires), les présentations cliniques rhumatologiques (durée d'évolution de la MICI avant manifestations articulaires, temps écoulé entre

l'introduction de l'anti-TNF α et l'apparition des manifestations articulaires, anti-TNF α impliqué, horaire et localisations des douleurs) et si possible les éléments d'ordre biologique (CRP, ANA, anti-DNA natifs, HLA B27, ADA et taux du biomédicament) et d'imagerie (radiographie des sacro-iliaques, IRM des sacro-iliaques).

Enfin, nous avons relevé les modifications thérapeutiques (de 1^{ère} et parfois 2^{ème} ligne) apportées au décours de l'évaluation rhumatologique et leurs impacts sur la symptomatologie articulaire.

III. Cadre réglementaire

Cette étude a été déclarée et acceptée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sous la référence DEC16-169.

IV. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement ainsi que par l'intermédiaire du test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage.

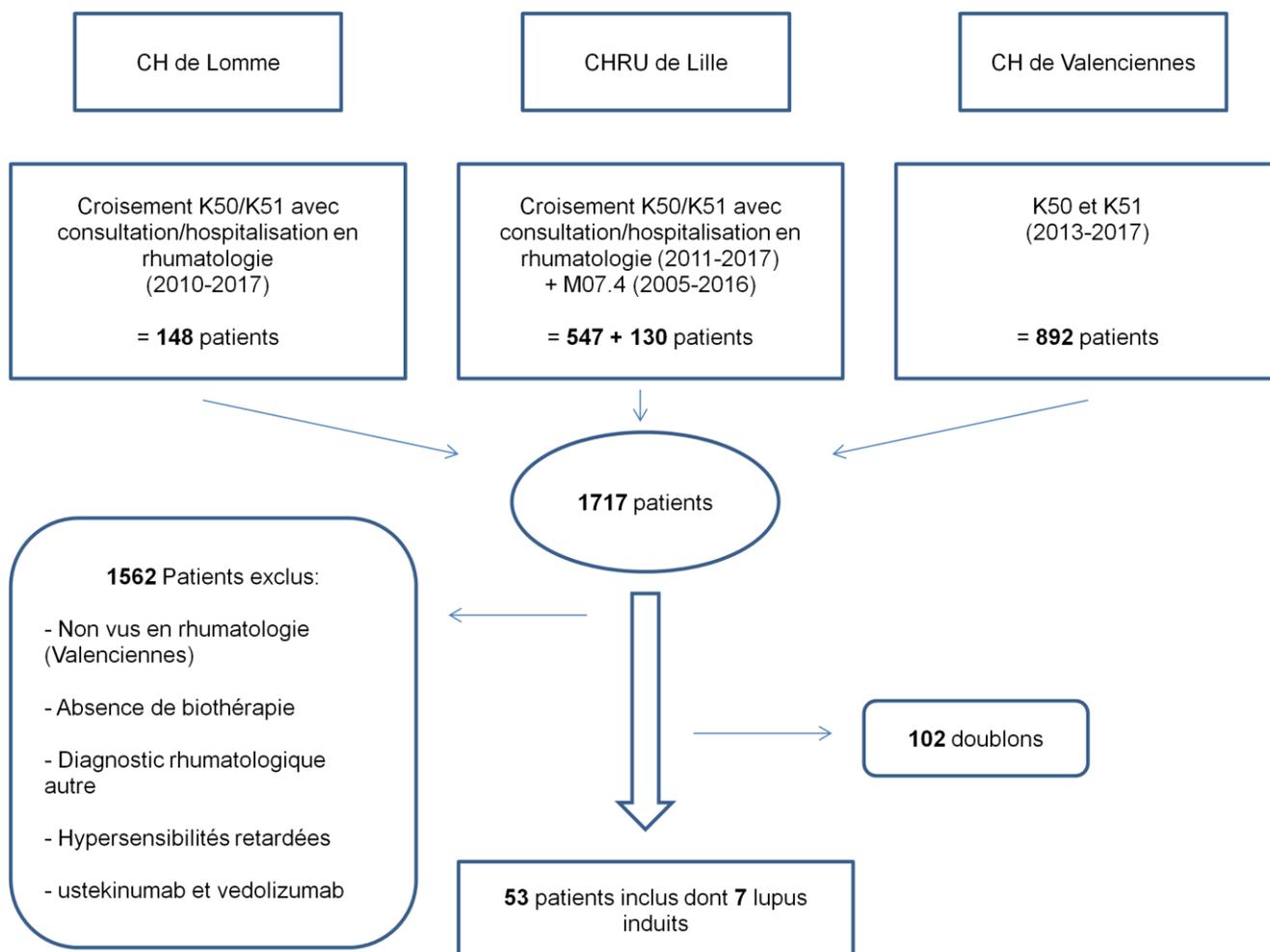
Si les effectifs étaient suffisants, les variables quantitatives ont été comparées entre les groupes par l'intermédiaire de tests de Student. En cas de non normalité des données, des tests non paramétriques de Wilcoxon ont été utilisés.

Concernant les variables qualitatives, les fréquences ont été comparées entre les groupes grâce à des tests de Khi-Deux en cas d'effectifs suffisants. En cas de non validité de ces tests (effectifs théoriques < 5), des tests exacts de Fisher ont été utilisés.

Le seuil de significativité a été fixé à 0.05. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA).

RESULTATS

Figure 1. Flow Chart



Au total, 1717 dossiers ont été analysés (677 au CHRU de Lille, 148 au CH de Lomme, 892 au CH de Valenciennes). Il y avait 102 doublons et 1562 patients exclus pour diverses causes (patients non vus en rhumatologie pour les dossiers du CH de Valenciennes non recoupés, absence de biothérapie, pathologie rhumatologique autre clairement identifiée, autre biothérapie qu'un anti-TNF α).

Les patients avec un diagnostic retenu de lupus induits aux anti-TNF α étaient analysés séparément.

Au total, 53 patients étaient inclus, dont 7 cas de lupus induits aux anti-TNF α .

I. Caractéristiques de la MICI

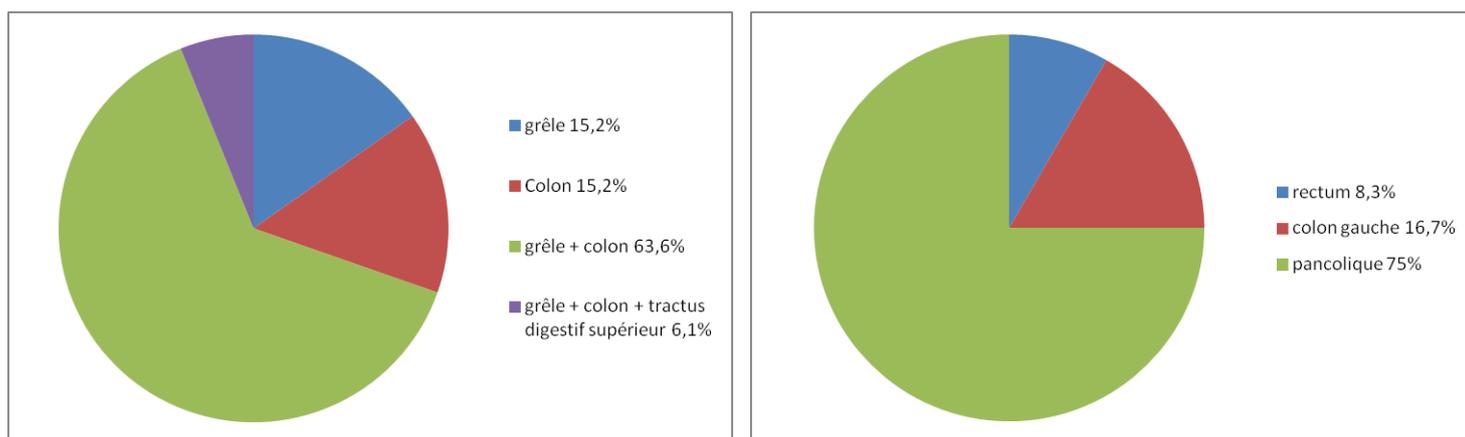
Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la MICI

Variable			Descriptif
Nom	Unité	Modalités	N = 46
Sexe	N (%)	Homme	10 (21.7)
		Femme	36 (78.3)
Âge au diagnostic de MICI	N		46
		Moyenne ± Ecart-type	25.6 ± 11.6
		Médiane (Q1;Q3)	23.0 (18.0 ; 31.0)
		Minimum Maximum	5.0 62.0
Âge au moment des manifestations articulaires	N		46
		Moyenne ± Ecart-type	36.4 ± 12.2
		Médiane (Q1;Q3)	33.5 (27.0 ; 43.0)
		Minimum Maximum	20.0 65.0
Durée d'évolution de la MICI avant manifestations articulaires (ans)	N		46
		Moyenne ± Ecart-type	9.7 ± 7.9
		Médiane (Q1;Q3)	7.5 (3.0 ; 16.0)
		Minimum Maximum	0.0 36.0
Spondyloarthrite connue avant effet paradoxal	N(%)	Non	44 (95.7)
		Oui	2 (4.3)
Rectocolite hémorragique (RCH)	N(%)	Non	34 (73.9)
		Oui	12 (26.1)
Localisation des atteintes de la RCH	N(%)	Rectum	1 (8.3)
		Col gauche	2 (16.7)
		Pancolique	9 (75)
Crohn	N(%)	Non	13 (28.3)
		Oui	33 (71.7)

Variable			Descriptif
Nom	Unité	Modalités	N = 46
Localisation des atteintes de la maladie de Crohn	N(%)	Grêle	5 (15.2)
		Colon	5 (15.2)
		Grêle + colon	21 (63.6)
		Grêle + colon + tractus digestif supérieur	2 (6.1)
Atteinte péri anale de la maladie de Crohn	N(%)	Non	24 (80.4)
		Oui	9 (19.6)
Colite non classée	N(%)	Non	45 (97.8)
		Oui	1 (2.2)
Résection intestinale	N(%)	Non	28 (60.9)
		Oui	18 (39.1)
Tabac	N(%)	Jamais	23 (53.5)
		Actif	18 (41.9)
		Ancien fumeur	2 (4.7)
		Données manquantes	3
Antécédent familial au 1 ^{er} degré d'une pathologie du groupe des spondyloarthrites	N(%)	Non	39 (86.7)
		Oui	6 (13.3)
		Données manquantes	1
Prise antérieure d'immunosuppresseur	N(%)	Non	12 (26.1)
		Oui	34 (73.9)
Azathioprine/6 Mercaptopurine	N(%)	Non	2 (5.9)
		Oui	32 (94.1)
Methotrexate	N(%)	Non	27 (79.4)
		Oui	7 (20.6)
Prise antérieure d'anti TNF α	N(%)	Non	32 (69.6)
		Oui	14 (30.4)

Variable			Descriptif
Nom	Unité	Modalités	N = 46
	Infliximab	Non	5 (35.7)
		Oui	9 (64.3)
	Adalimumab	Non	8 (57.1)
		Oui	6 (42.9)
	Etanercept	Non	13 (92.9)
		Oui	1 (7.1)
Anti-TNF α au moment des manifestations paradoxales articulaires	N(%)	Infliximab	32 (69.6)
		Adalimumab	14 (30.4)
Association de l'anti-TNF α à un immunosuppresseur	N(%)	Non	30 (65.2)
		Oui	16 (34.8)
Type d'immunosuppresseur	N(%)	AZA/6MP	14 (87.5)
		MTX	2 (12.5)
Corticothérapie associée	N(%)	Non	43 (93.5)
		Oui	3 (6.5)
MICI active au moment des manifestations articulaires	N(%)	Non	4 (8.7)
		Oui	42 (91.3)

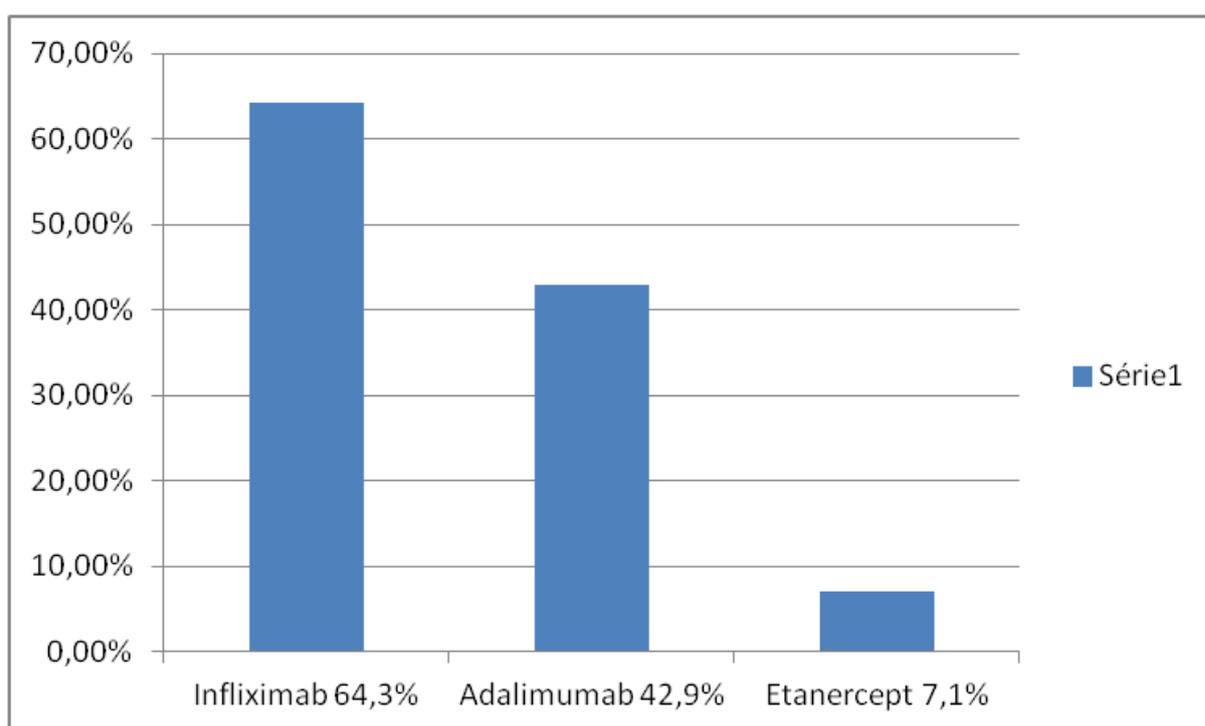
Sur les 46 cas d'effets paradoxaux induits par les anti-TNF α , il y avait une majorité de femmes, 36 (78.3%) pour 10 hommes. L'âge médian des patients était de 33,5 ans (Q1 27.0 ; Q3 43.0). On dénombrait 12 cas de RCH, 33 cas de maladie de Crohn et 1 colite non classée. Les MICI présentaient majoritairement des lésions étendues (*figure 2*), évoluaient en moyenne depuis 9,7 ans et 91,3% d'entre elles n'étaient pas actives au moment des manifestations articulaires. 41,9% des patients avaient un tabagisme actif.

Figure 2. Localisations des lésions (Crohn à gauche et RCH à droite)

Dans 2 cas, un diagnostic de spondylarthrite était posé avant la survenue de l'effet paradoxal articulaire.

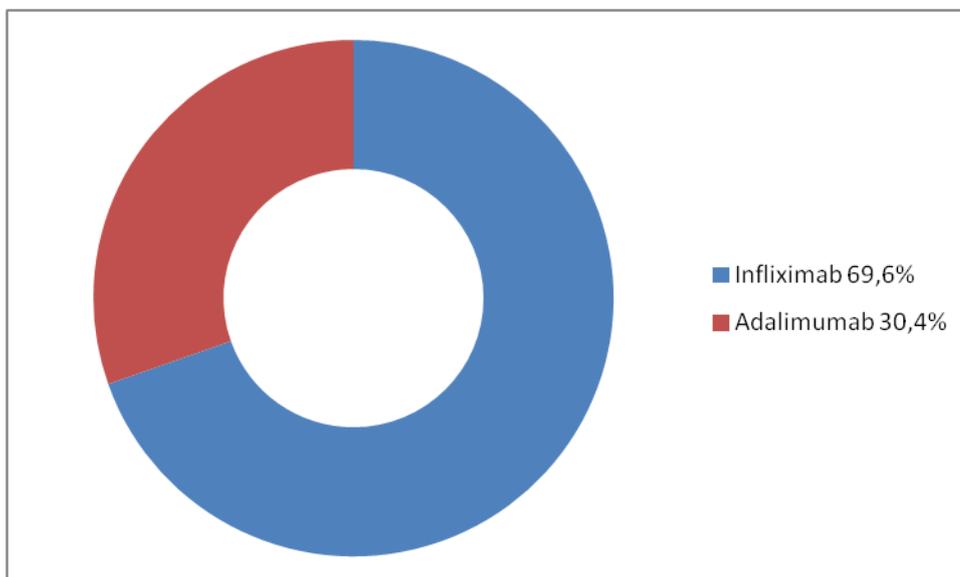
Trente-quatre patients avaient reçu antérieurement au moins un immunosuppresseur (majoritairement l'azathioprine) et 16 (34.8%) en recevaient de manière concomitante à la biothérapie au moment des manifestations articulaires.

Dans 14 cas (30.4%), le patient avait déjà bénéficié d'une biothérapie anti-TNF α par le passé (*figure 3*) et pour 3 d'entre eux, il s'agissait déjà de l'anti-TNF α responsable de l'effet paradoxal.

Figure 3. Répartitions des biothérapies antérieurement administrées

Parmi les 3 anti-TNF α disponibles dans les MICI, Adalimumab, Infliximab et Golimumab (uniquement pour la RCH), seuls l'Adalimumab et l'Infliximab étaient en cause dans les cas rapportés ici. (figure 4)

Figure 4. Répartitions des anti-TNF α imputés



II. Caractéristiques des manifestations articulaires

Tableau 2. Caractéristiques des manifestations articulaires (cliniques et paracliniques)

Variable			Descriptif
Nom	Unité	Modalités	N = 46
Temps entre l'introduction de l'anti TNF α et l'apparition des douleurs articulaires (mois)		N	45
		Données manquantes	1
		Moyenne \pm Ecart-type	17 \pm 22.7
		Médiane (Q1;Q3)	8.0 (4.0 ; 21.0)
		Minimum Maximum	1.0 123.0
Localisation des douleurs articulaires	N(%)	Périphérique	33 (71.7)
		Axial et périphérique	13 (28.3)
Horaire de la douleur	N(%)	Inflammatoire	30 (65.2)
		Mécanique	3 (6.5)
		Mixte	13 (28.3)
Arthrite/synovite	N(%)	Non	31 (67.4)
		Oui	15 (32.6)
Arthralgies	N(%)	Non	2 (4.3)
		Oui	44 (95.7)
Pygalgie	N(%)	Non	41 (89.1)
		Oui	5 (10.9)
Lombalgie	N(%)	Non	36 (78.3)
		Oui	10 (21.7)
Enthesite	N(%)	Non	37 (80.4)
		Oui	9 (19.6)

Variable			Descriptif
Nom	Unité	Modalités	N = 46
Dactylite	N(%)	Non	45 (97.8)
		Oui	1 (2.2)
Diagnostic de SPA retenu	N(%)	N	44
		Non	37 (84.1)
		Oui	7 (15.9)
CRP (mg/l)		N	43
		Données manquantes	3
		Moyenne ± Ecart-type	16.0 ± 34.2
		Médiane (Q1;Q3)	6.0 (0.0 ; 16.0)
		Minimum Maximum	0.0 200.0
Sacro iliite radiographique	N(%)	Non	14 (93.3)
		Oui	1 (6.7)
		Données manquantes	31
Sacro iliite IRM	N(%)	Non	11 (78.6)
		Oui	3 (21.4)
		Données manquantes	32
Présence de l'antigène HLA B27	N(%)	Non	24 (88.9)
		Oui	3 (11.1)
		Données manquantes	19
Anticorps anti nucléaire	N(%)	Non	10 (35.7)
		1/80 - 1/320	6 (21.4)
		1/640 - 1/1280	9 (32.1)
		≥ 1/ 2560	3 (10.7)
		Données manquantes	18

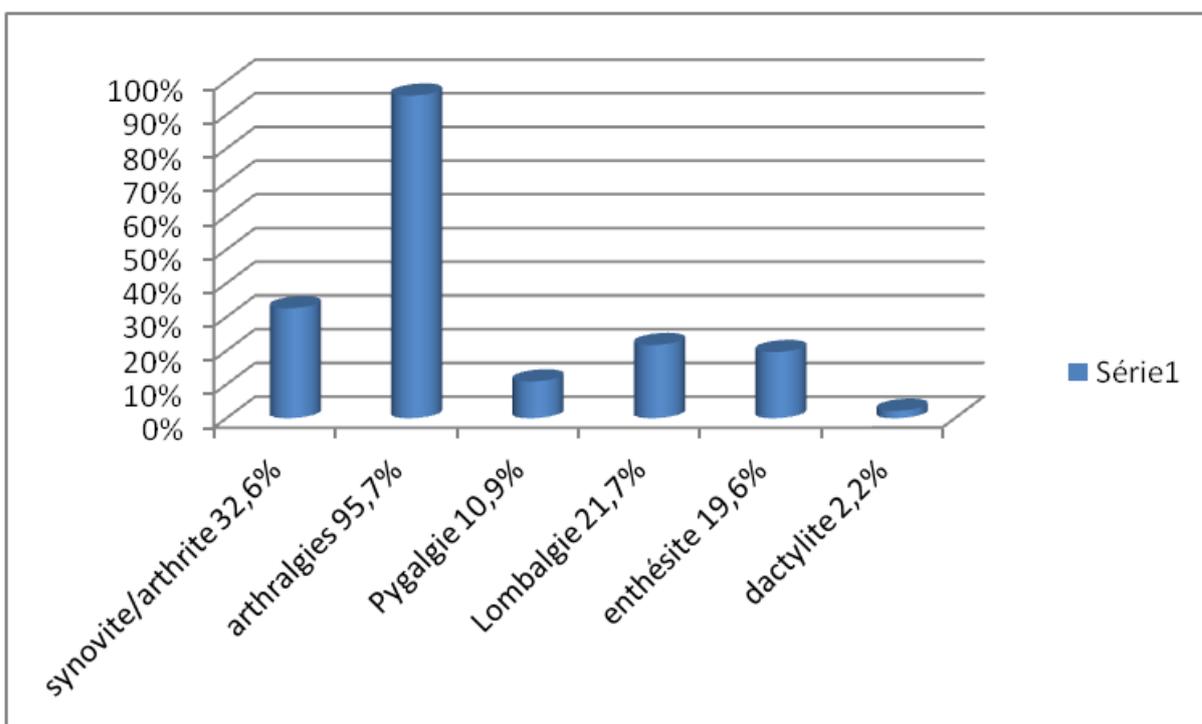
Variable			Descriptif
Nom	Unité	Modalités	N = 46
Anti DNA natifs	N(%)	Non	26 (86.7)
		Oui	4 (13.3)
		Données manquantes	16
Dosage ADA et taux résiduel du biomédicament	N(%)	Non	34 (73.9)
		Oui	12 (26.1)
	N(%)	Non	4 (33.3)
		Oui	8 (66.7)
	N(%)	Indosable	8 (66.7)
		Valeur normale basse	4 (33.3)
Présence d'un autre effet paradoxal	N(%)	Non	37 (80.4)
		Psoriasis	7 (15.2)
		Psoriasis et uvéite	1 (2.2)
		Episclérite	1 (2.2)

- Caractéristiques cliniques: (tableau 2)

Les manifestations paradoxales articulaires apparaissaient en moyenne 17 mois après l'initiation de la biothérapie avec un maximum de 123 mois.

Il existait dans tous les cas des plaintes articulaires périphériques, associées à une atteinte axiale dans 28.3% des cas. Les douleurs étaient majoritairement d'horaire inflammatoire (65.2%) avec dans 32.6% des cas la présence de synovites ou arthrites cliniques.

Un diagnostic de spondyloarthrite répondant aux critères ASAS 2009 était retenu pour 7 patients (15,9%) sur les 44 sans diagnostic connu au préalable.

Figure 5. Caractéristiques des manifestations cliniques

19.6% des patients présentaient un autre effet paradoxal, essentiellement à type de psoriasis induit (8 cas), 1 cas d'uvéïte et 1 cas d'épisclérite.

- Caractéristiques paracliniques:

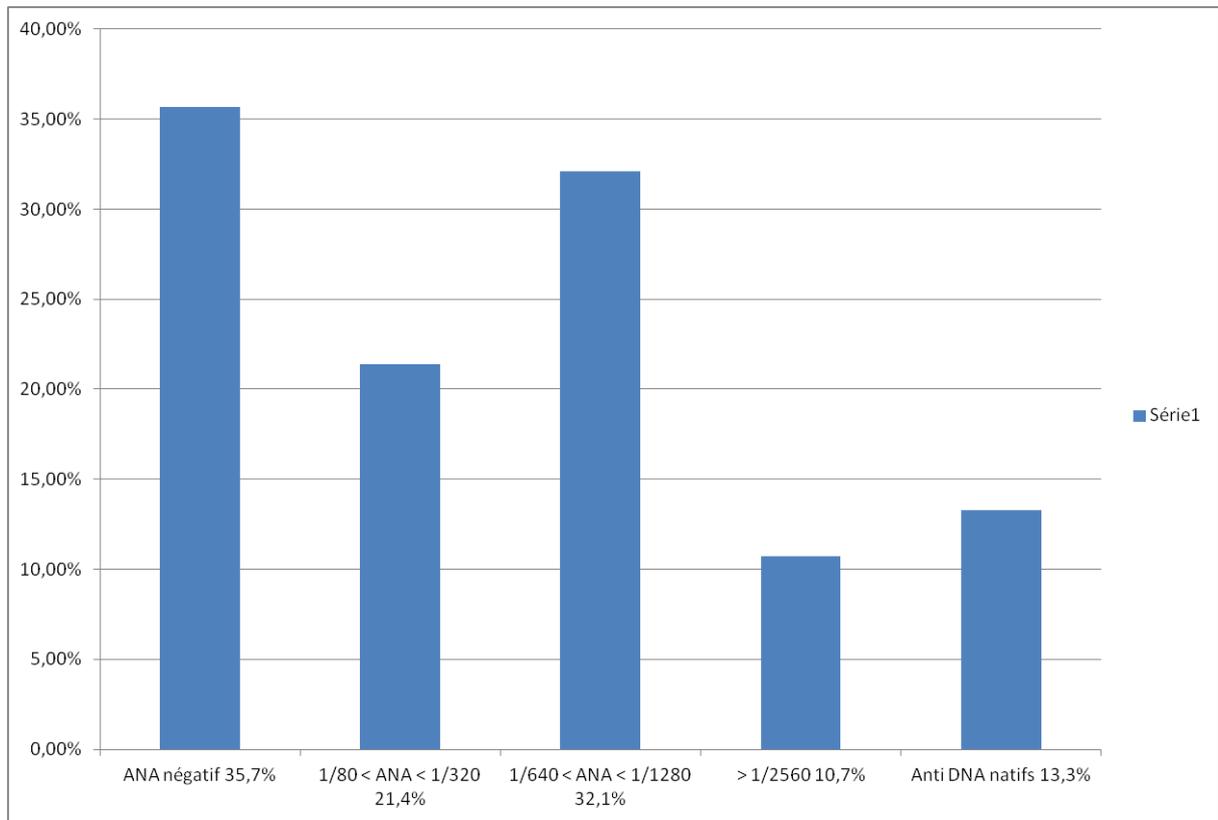
Un syndrome inflammatoire biologique (élévation de la CRP > 3mg/l) était noté dans 22 cas avec une CRP moyenne de 16 mg/l.

Il existait 1 sacro-iliite radiographique dans les 15 cas où celle-ci a été recherchée et 3 sacro-iliites IRM sur 14 cas recherchées.

L'antigène HLA B27 était présent dans 3 cas sur 27.

Sur le plan immunologique, des ANA étaient présents à taux variables dans 18 cas sur les 28 patients chez qui ils étaient recherchés avec la présence d'anti-DNA natifs dans 4 cas sur 30.

Figure 6. Taux d'ANA et présence d'anti-DNA natifs (sur 28 cas pour ANA et 30 cas pour anti-DNA)



III. Modifications thérapeutiques de 1^{ère} ligne et évolution des manifestations articulaires

Tableau 3. Modifications thérapeutiques de 1^{ère} ligne

Variable			Descriptif	
Nom	Unité	Modalités	N = 46	
Immunosuppresseur	N(%)	Non	33 (71.7)	
		Oui	13 (28.3)	
	Type d'immunosuppresseur	N(%)	MTX	6 (46.2)
			SLZ	6 (46.2)
		Plaquenil	1 (7.7)	
Corticothérapie	N(%)	Non	39 (84.8)	
		Oui	7 (15.2)	
Optimisation de la biothérapie	N(%)	Non	34 (73.9)	
		Augmentation posologie	3 (6.5)	
		Raccourcissement cure	4 (8.7)	
		Les 2	5 (10.9)	
Switch de la biothérapie	N(%)	Non	34 (73.9)	
		Oui	12 (26.1)	
	Type de biothérapie	N(%)	Adalimumab	7 (58.3)
			Infliximab	2 (16.7)
			Golimumab	1 (8.3)
			Vedolizumab	2 (16.7)
	Autre anti TNF α	N(%)	Non	2 (16.7)
			Oui	10 (83.3)
	Biothérapie d'une autre classe	N(%)	Non	10 (83.3)
Oui			2 (16.7)	
Arrêt de l'anti TNF α	N(%)	Non	36 (78.3)	
		Oui	10 (21.7)	

Variable			Descriptif
Nom	Unité	Modalités	N = 46
Evolution des symptômes articulaires après modification thérapeutique	N(%)	Amélioration	32 (69.6)
		Amélioration transitoire	1 (2.2)
		Absence d'amélioration	12 (26.1)
		Aggravation	1 (2.2)
Durée de suivi (mois)	N		32
		Moyenne ± Ecart-type	23,9 ± 26,0
		Médiane (Q1;Q3)	11,5 (8,0 ; 29,0)
		Minimum Maximum	2,0 112,0
Décisionnaire	N(%)	Gastro-entérologue	24 (53,3)
		Rhumatologue	5 (11,1)
		Conjointement	15 (33,3)
		Patient	1 (2,2)
		Données manquante	1

Les modifications thérapeutiques apportées au décours de l'évaluation rhumatologique étaient les suivantes : (*tableau 3*)

- 13 introductions d'immunosuppresseurs (principalement méthotrexate et salazopyrine)
- 7 corticothérapies
- 12 optimisations de l'anti-TNF α
- 12 switch de biothérapie (10 pour un autre anti-TNF α et 2 pour le vedolizumab)
- 10 arrêts de l'anti-TNF α

- Dans 9 cas, une stratégie combinée était utilisée
- Pour 3 patients, aucune modification n'était apportée

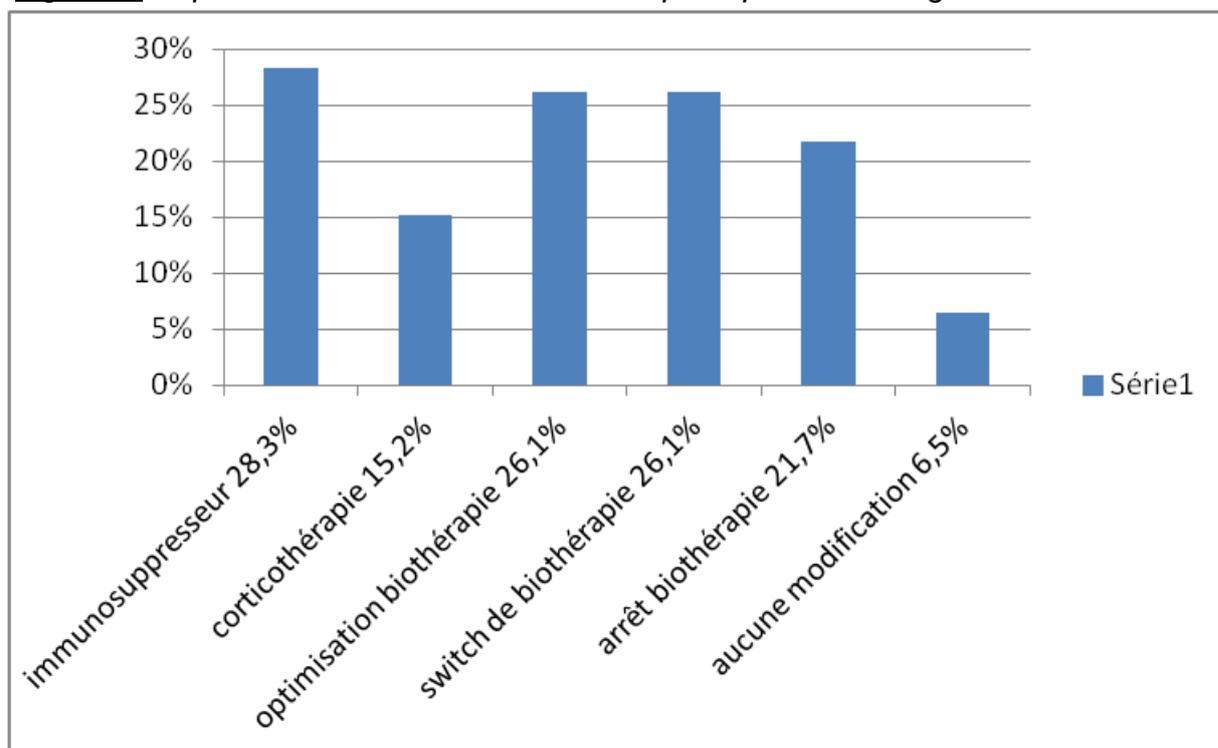
Le gastro-entérologue participait majoritairement à la décision finale, seul dans 53,3% des cas et de manière conjointe avec le rhumatologue dans 33,3% des cas.

Toutes prises en charges confondues, on notait une amélioration de la symptomatologie articulaire dans 69.6% des cas, une amélioration transitoire dans 2.2% des cas, une absence d'amélioration dans 26.1% des cas et une aggravation dans 2.2% des cas.

La durée de suivie moyenne pour les patients avec une amélioration clinique était de 23,9 mois avec un minimum de 2 mois et un maximum de 112 mois.

Pour les 7 patients avec diagnostic de spondyloarthrite retenu, 5 s'amélioraient, dont 2 après ajout de méthotrexate, un après switch d'anti-TNF α , un après corticothérapie et un sans modification thérapeutique. Pour 2 patients (1 switch d'anti-TNF α et une introduction de salazopyrine), on ne notait pas d'amélioration clinique.

Figure 7. Répartitions des modifications thérapeutiques de 1^{ère} ligne



- Ajout d'un immunosuppresseur :

Introduction du méthotrexate dans 6 cas, avec 5 cas d'associations avec une autre modification thérapeutique (2 switch de biothérapie, un arrêt de l'anti-TNF α et une corticothérapie). On voyait une amélioration de la symptomatologie articulaire dans 5 cas, y compris quand seul le méthotrexate était ajouté.

Introduction de la salazopyrine dans 6 cas dont une fois en association avec une optimisation de l'anti-TNF α . Il n'était pas noté d'amélioration de la symptomatologie articulaire dans 4 cas sur les 5 où seule la salazopyrine était introduite.

- Optimisation de l'anti-TNF α :

Que ce soit en augmentant la dose, en raccourcissant les intervalles de cures ou les deux, cette stratégie était adoptée à 12 reprises dont 1 seule fois en association avec une autre modification thérapeutique (salazopyrine). Dans 10 cas, une amélioration était notée.

- Switch de biothérapie :

Dans 10 cas, l'anti-TNF α était switché pour un autre anti-TNF α , 2 fois en association avec l'ajout de méthotrexate et 1 fois avec l'introduction d'une corticothérapie. On notait une amélioration de la symptomatologie articulaire dans 8 cas.

Dans les 2 cas où l'anti-TNF α était switché pour du vedolizumab, il n'y avait pas d'amélioration constatée.

Aucun switch n'était rapporté avec l'ustekinumab.

- Arrêt de l'anti-TNF α :

Dans 10 cas, l'anti-TNF α était arrêté. On notait 1 instauration de corticoïde en parallèle, 1 introduction de méthotrexate et à 2 reprises, une introduction de méthotrexate avec une corticothérapie.

Dans les 6 cas où seul l'anti-TNF α était arrêté, une amélioration de la symptomatologie articulaire était rapportée dans 5 cas. Une amélioration était notée dans 3 cas sur 4 où l'arrêt était associé à une autre modification thérapeutique.

- Corticothérapie :

L'instauration d'une corticothérapie seule, sans autre modification thérapeutique n'était adoptée que dans 2 cas avec une amélioration et un échec.

- Aucune modification :

Pour 3 patients, aucune modification thérapeutique n'était apportée avec une évolution spontanément favorable de la symptomatologie articulaire.

Tableau 4. Modifications thérapeutiques selon groupes répondeurs et non répondeurs

Variable			Réponse		Comparaison des groupes	
Nom	Unité	Modalités	Groupe répondeur N=33	Groupe non répondeur N=13	Test	p value
Corticoïde	N(%)	Non Oui	28 (84.8) 5 (15.2)	11 (84.6) 2 (15.4)	Test : Khi-Deux	NA : effectif < 8
Optimisation de l'anti TNF α	N(%)	Non Oui	23 (69.7) 10 (30.3)	11 (84.6) 2 (15.4)	Test : Fisher exact	0.46
Switch de la biothérapie	N(%)	Non Oui	25 (75.8) 8 (24.2)	9 (69.2) 4 (30.8)	Test : Fisher exact	0.72
Switch d'un anti TNF α vers un autre anti TNF α	N(%)	Non Oui	0 (0.0) 8 (100.0)	2 (50.0) 2 (50.0)	Test : Khi-Deux	NA : effectif < 8
Switch d'un anti TNF vers une biothérapie d'autre classe	N(%)	Non Oui	8 (100.0) 0 (0.0)	2 (50.0) 2 (50.0)	Test : Khi-Deux	NA : effectif < 8
Arrêt de l'anti TNF α	N(%)	Non Oui	25 (75.8) 8 (24.2)	11 (84.6) 2 (15.4)	Test : Fisher exact	0.70

Variable			Réponse		Comparaison des groupes	
Nom	Unité	Modalités	Groupe répondeur N=33	Groupe non répondeur N=13	Test	p value
Dosage ADA et taux résiduel du biomédicament	N(%)	Non Oui	24 (72.7) 9 (27.3)	10 (76.9) 3 (23.1)	Test : Fisher exact	1.00

En fonction de l'évolution des manifestations articulaires après modification thérapeutique de 1^{ère} ligne, 2 groupes ont été créés : (tableau 4)

- Groupe «répondeurs» : correspondant aux patients chez qui il était noté une amélioration ou une amélioration transitoire après modification thérapeutique
- Groupe «non répondeurs» : correspondant aux patients avec absence d'amélioration ou aggravation des manifestations cliniques.

Aucune différence statistiquement significative sur chaque type de modification thérapeutique n'a été mise en évidence entre les 2 groupes.

Par ailleurs, il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes sur le fait de rechercher des ADA et de doser le taux résiduel du biomédicament, paramètres qui pourraient guider le clinicien dans sa prise en charge thérapeutique.

IV. Modifications thérapeutiques de 2^{ème} ligne et évolution des manifestations articulaires

Tableau 4. Modifications thérapeutiques de 2^{ème} ligne

Variable			Descriptif
Nom	Unité	Modalités	N = 8
Immunosuppresseur	N(%)	Non	6 (75.0)
		Oui	2 (25.0)
Type d'immunosuppresseur	N(%)	MTX	2 (100.0)
Corticothérapie	N(%)	Non	8 (100.0)
Optimisation de l'anti TNF α	N(%)	Non	7 (87.5)
		Augmentation posologie	1 (12.5)
Switch de la biothérapie	N(%)	Non	4 (50.0)
		Oui	4 (50.0)
Type de biothérapie	N(%)	Adalimumab	3 (66.7)
		Golimumab	1 (33.3)
Autre anti TNF α	N(%)	Oui	4 (100.0)
Biothérapie d'une autre classe	N(%)	Oui	0 (0.0)
Arrêt de l'anti TNF α	N(%)	Non	6 (75.0)
		Oui	2 (25.0)
Evolution des symptômes articulaires après modification thérapeutique	N(%)	Amélioration	7 (77.8)
		Amélioration transitoire	1 (11.1)
		Absence d'amélioration	1 (11.1)

Pour 8 patients sans amélioration après une première ligne de traitement, une nouvelle modification thérapeutique était apportée, permettant une amélioration pour 7 (77,8%) d'entre eux.

Parmi ceux-ci, 4 switch d'anti-TNF α , 2 arrêts de biothérapie après échec de switch d'anti-TNF α et une introduction de méthotrexate après échec de la salazopyrine.

V. Lupus induits par les anti-TNF α

Sept cas de lupus induits par anti-TNF α ont été recueillis, dont 2 remplissant 4 critères ACR du lupus (sous réserve que les ANA pouvaient être induits pas l'anti-TNF α). (*tableau 5*)

Tous les cas étaient des femmes, de 23 à 50 ans (âge moyen de 35 ans) avec une durée d'évolution de la MICI allant de 0 à 23 ans (moyenne de 9,7 ans). Il s'agissait de 6 maladies de Crohn et une rectocolite hémorragique. Quatre patientes sur 7 avaient un tabagisme actif. Cinq sur 7 avaient déjà bénéficié d'un autre traitement de fond pour leur MICI (azathioprine) et 2 avaient déjà été soumises à un traitement anti-TNF α (adalimumab).

L'anti-TNF α responsable était dans 5 cas l'infliximab et dans 2 cas l'adalimumab. Une seule patiente bénéficiait d'une immunosuppression concomitante sous la forme d'une corticothérapie systémique.

Sauf pour un cas, le délai d'apparition du lupus induit après la mise en route de l'anti-TNF α responsable était inférieur à 2 ans.

La symptomatologie articulaire était essentiellement périphérique, inflammatoire avec des arthralgies dans tous les cas et la présence d'arthrite ou synovite pour 5 des 7 patientes. Il n'y avait pas de mise en évidence de sacro-iliite quand celle-ci était recherchée et aucune patiente ne présentait l'antigène HLA B27. Deux patientes présentaient d'autres manifestations cliniques que les arthralgies, à savoir une péricardite et une urticaire.

Les taux d'ANA étaient élevés, minimalement à 1/1280 avec présence d'anti-DNA natifs dans 5 cas et d'anticorps anti-histone dans 3 cas. Un anticoagulant

circulant de type lupique était présent dans 2 cas sur les 4 où il a été recherché. La CRP variait de 9 à 100 mg/l (CRP moyenne de 38.7 mg/l).

Concernant la prise en charge thérapeutique, une amélioration était notée seulement en cas d'arrêt de l'anti-TNF α responsable à l'exception d'un cas uniquement traité par l'ajout de plaquenil.

Une patiente a bénéficié de la reprise d'un autre anti-TNF α (adalimumab) avec récurrence à 9 mois. Le taux d'ANA était passé de 1/2560 à 1/1280 avec négativation des anticorps anti-histone et apparition d'un anticoagulant circulant de type lupique non retrouvé au préalable.

Tableau 5. Caractéristiques des lupus induits par anti-TNF α

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7
Age	42	44	25	23	26	35	50
Sexe	F	F	F	F	F	F	F
SpA associée	non	non	non	non	non	non	non
Durée d'évolution de la MICI avant arthralgies (ans)	23	22	2	3	0	16	2
Type de MICI	crohn	crohn	crohn	RCH	crohn	crohn	crohn
Localisation	iléo-colique et tractus digestif supérieur	iléo-colique	iléo-colique	rectum	iléale	iléo-colique	iléale
Tabac	actif	actif	jamais	jamais	ancien	actif	actif
Traitement antérieur	azathioprine méthotrexate adalimumab	azathioprine	azathioprine	aucun	azathioprine	azathioprine adalimumab	aucun
Biothérapie en cause	infliximab	infliximab	infliximab	adalimumab	infliximab	infliximab	adalimumab
Immunosuppresseur associé	corticoïde	non	non	non	non	non	non
Contrôle de la MICI	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Délai d'apparition des arthralgies (mois)	4	3	15	22	8	96	1
Localisation articulaire	axiale et périphérique	périphérique	périphérique	périphérique	axiale et périphérique	périphérique	périphérique
arthralgie	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Arthrite/synovite	non	oui	oui	oui	oui	oui	non
Horaire des douleurs	mixte	inflammatoire	inflammatoire	inflammatoire	inflammatoire	mixte	inflammatoire
Sacro ilite	NA	non	non	non	NA	non	NA
HLA B27	non	non	non	non	non	non	non
Autre manifestation clinique	non	péricardite	non	urticaire	non	non	non
Taux d'ANA	1/2560	>1/2560	1/2560	1/2560	1/1280	1/1280	1/1280
DNA natifs	oui	oui	non	non	oui	oui	oui

Anti histone	oui	non	oui	non	non	non	oui
Autres spécificités	non	non	non	non	anti nucléosome	non	anti nucléosome
Anticoagulant circulant lupique	NA	NA	non	non	oui	oui	NA
Anti bêta2GP1	NA	oui	non	NA	non	oui	NA
CRP	NA	100	71	11	28	13	9
Traitement proposé 1	arrêt anti-TNF corticoïde	salazopyrine corticoïde	optimisation anti-TNF	arrêt anti-TNF plaquenil corticoïde	arrêt anti-TNF corticoïde	plaquenil	arrêt anti-TNF
Evolution	favorable	persistance	aggravation	favorable	favorable	favorable	favorable
Traitement proposé 2	NA	méthotrexate	arrêt anti-TNF méthotrexate	NA	AN	NA	NA
Evolution	NA	persistance	favorable	NA	NA	NA	NA
Traitement proposé 3	NA	arrêt anti-TNF plaquenil corticoïde	NA	NA	NA	NA	NA
évolution	NA	favorable		NA	NA	NA	NA
Reprise anti TNF	non	non	adalimumab récidive à 9 mois	non	non	non	non

DISCUSSION

I. Effets paradoxaux articulaires des anti-TNF α :

La prévalence des effets paradoxaux ne pouvait être calculée dans cette étude du fait des périodes de recueils différentes entre chaque centre et l'inclusion des patients sous adalimumab pour lesquels il est difficile de connaître le nombre d'exposés (biothérapie ambulatoire). Dans la littérature, *Coutzac et al.* (30) retrouvaient 8% d'effet paradoxal articulaire sur les 121 patients traités par infliximab, suivis pendant 8 mois. *Thiebault et al.* (37) rapportaient un taux de 11% sur les 80 patients traités par infliximab, suivis 1 an. Des prévalences plus basses sont rapportées par *Sondag et al.* (36) et *Fiorino et al.* (29) respectivement de 3% et 1.6%.

Dans notre étude, les cas présentant un effet paradoxal articulaire aux anti-TNF α étaient majoritairement des femmes (78,3%) avec une prédominance de maladie de Crohn (71,7%). Le sexe féminin et la maladie de Crohn étaient associés de manière significative en univarié mais non en multivarié comme facteurs prédisposants à la présence de manifestations articulaires sous anti-TNF α dans l'étude de *Thiebault et al.* (37).

Dans 41,9% des cas le patient était un fumeur actif. Dans l'étude de *Coutzac et al.* (30), le tabagisme est associé en univarié mais non en multivarié au risque de survenu de manifestations paradoxales articulaires sous infliximab.

On retrouvait la présence d'une MICI active dans seulement 8,7% des cas. Les patients avec une MICI active étaient exclus de l'étude de *Thiebault et al.* (37). Dans l'étude de *Sondag et al.* (36), l'ensemble des cas présentait une faible activité de leur MICI.

La présence de quelques patients avec une MICI active pourrait être un biais dans notre étude, les manifestations articulaires pourraient alors être rattachées à des manifestations extraintestinales et non à un effet paradoxal de la biothérapie.

Cependant, les données de la littérature sur le fait que les manifestations extraintestinales soient plus fréquentes pour les MICI actives sont discordantes. Ainsi, il n'est pas noté de différence de taux de rémission clinique entre les patients avec manifestations extraintestinales et sans manifestations extraintestinales dans l'étude de *Ott et al.* (38) alors que dans la cohorte Suisse de MICI (39), il est mis en évidence une plus grande fréquence d'arthrites périphériques chez les patients avec une maladie de Crohn active en comparaison avec une maladie inactive. Cette différence n'est pas retrouvée pour la RCH. Par ailleurs, dans la classification d'*Orchard* (10), les manifestations articulaires de type 2 (atteinte polyarticulaire, périphérique) dans le cadre des MICI, évoluent de manière indépendante et sans corrélation avec les rechutes de la maladie digestive.

Dans 34,8% des cas, le patient prenait un traitement immunosuppresseur en association avec la biothérapie (azathioprine ou 6 mercaptopurine dans 87,5% des cas). Il n'y a pas de donnée dans la littérature sur une éventuelle réduction du risque d'effet paradoxal sous anti-TNF α en fonction de la prise associée d'un immunosuppresseur. On sait en revanche que la production d'ANA induite par les anti-TNF α n'est pas modifiée par l'administration de méthotrexate, de léflunomide ou de corticoïdes dans des populations de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou spondyloarthrite (34,40).

Tous les cas dans cette étude sont apparus sous infliximab ou adalimumab. Cela s'explique par le fait que seuls 3 anti-TNF α ont une AMM dans le traitement des MICI, et le troisième (golimumab) seulement depuis 2014 et uniquement dans la RCH qui est sous-représentée (12 cas) dans notre étude par rapport à la maladie de Crohn.

Une autre explication pourrait être que l'infliximab et l'adalimumab sont connus pour être les anti-TNF α les plus immunogènes comme le montre une récente revue systématique de la littérature avec des taux de formation d'ADA entre 0-83% pour l'infliximab, 0-54% pour l'adalimumab et seulement 0-19% pour le golimumab (41).

Des résultats similaires ont été publiés par Vincent FB et al. (32) avec un taux d'ADA neutralisants sous golimumab entre 0-7% contre 6-61% pour l'infliximab et 0.04-87% pour l'adalimumab.

A. Caractéristiques cliniques et biologiques :

Concernant les manifestations articulaires, il existait une localisation périphérique dans tous les cas, associée dans 28,3% à une plainte axiale. Des arthrites et/ou synovites étaient présentes dans 32,6% des cas. Il existait 9 cas d'enthésite (19,6%) et 1 de dactylite (2,2%). Un nouveau diagnostic de spondyloarthrite était retenu pour 7 patients (15,9%).

Dans l'étude de Thiebault et al. (37) sur les 9 cas de manifestations articulaires paradoxales, les atteintes étaient exclusivement périphériques pour 6 patients, mixtes pour 2 et uniquement axiales pour 1. Sondag et al. (36) retrouvaient des manifestations périphériques chez 81,3% des patients avec des arthralgies uniquement périphériques et sans signe objectif dans 37,5% des cas, alors qu'elles étaient associées à des manifestations axiales dans 43,8% des cas. Les résultats de l'étude de Van Moerkercke et al. , rapportés par Fiorino et al. (29) font état d'aucune synovite et/ou arthrites sur les 21 patients recensés.

Le temps médian d'apparition des manifestations articulaires était de 8 mois [4-21] après l'introduction de la biothérapie ce qui concorde avec les résultats de Van Moerkercke et al. (29) qui étaient de 12 mois [7-24].

La médiane du taux de CRP était de 6 mg/l [0-16] dans notre étude, proche des 13,2 mg/l [2,7-21] dans l'étude de Coutzac et al. (30).

Sur le plan immunologique, sur les 28 dosages d'ANA, ceux-ci étaient présents dans 64,2% des cas, et $\geq 1/640$ dans 42,8% des cas.

Des ANA étaient présents à des taux $>1/280$ dans 52% des cas dans l'étude de Van Moerkercke et al. (29), à des taux $>1/160$ dans 66,7% des cas pour Thiebault et al. (37) et $>1/100$ dans 90% des cas pour Coutzac et al. (30).

Dans les 12 cas où une recherche d'ADA et un dosage du taux résiduel du biomédicament était réalisé, des ADA étaient présents 8 fois avec un taux indosable du biomédicament en regard dans 6 cas. Dans l'étude de *Coutzac et al.* (30), il n'y avait pas de corrélation entre le creux d'infliximab et la survenue d'effets paradoxaux articulaires et cutanés.

B. Prise en charge:

Nous avons pu voir dans notre étude que les modifications thérapeutiques apportées après évaluation rhumatologique étaient très hétérogènes et parfois opposées (optimisation de la biothérapie par rapport à son arrêt) ce qui peut s'expliquer par l'absence de recommandation et de données suffisantes dans ce domaine et par le fait qu'il existe toujours un doute entre l'apparition d'un effet paradoxal ou la présence de manifestations extraintestinales de la MICI.

Pour toutes modifications thérapeutiques confondues, une amélioration de la symptomatologie était retrouvée dans 69,6% des cas.

Il n'y avait pas de différence significative pour chaque type de modification thérapeutique dans les groupes répondeurs et non répondeurs ce qui peut s'expliquer par le faible nombre de cas et la présence de modifications thérapeutiques diverses qui diminue la puissance statistique.

On ne retrouvait pas non plus de différence dans les groupes répondeurs et non répondeurs sur le fait de guider sa prise en charge thérapeutique par un dosage du taux résiduel du biomédicament et la recherche d'ADA. Cependant cette stratégie n'a été réalisée que sur 12 des 46 patients.

Aucune amélioration clinique n'était constatée dans les 2 cas où l'anti-TNF α était switché pour le vedolizumab alors qu'on retrouvait une amélioration dans 5 cas sur les 7 où seule la modification reposée en un switch d'anti-TNF α .

Dans l'étude de *Sondag et al.* (36) l'introduction du méthotrexate réalisé pour 10 patients sur 16 entraînait une amélioration clinique dans 80%, l'augmentation de

posologie de l'anti-TNF était efficace dans 1 cas sur les 2 où cette stratégie a été adoptée.

Dans l'étude de *Thiebault et al.* (37) l'introduction du méthotrexate était efficace sur les symptômes articulaires dans 2 cas sur 3.

Dans notre étude, il était difficile de conclure sur l'efficacité de l'introduction du méthotrexate puisque cette option a été prise dans 6 cas dont 5 fois en association avec une autre modification thérapeutique.

Pour *Fiorino et al.* (29) la diminution des intervalles de cure, l'augmentation de posologie de l'anti-TNF α ou le switch d'anti-TNF α n'apportaient aucune amélioration. En revanche, l'arrêt de l'anti-TNF α était efficace pour 10 patients, l'introduction d'une corticothérapie pour 4 patients et l'ajout d'un immunomodulateur (méthotrexate ou azathioprine) pour 4 patients également.

Il n'existe pas de données dans la littérature concernant l'intérêt d'un switch vers le vedolizumab devant la survenue de manifestations articulaires sous anti-TNF α . En dermatologie, un article sur 3 cas de manifestations cutanées induites par anti-TNF α décrit une évolution favorable pour tous les cas après switch vers le vedolizumab, qui est retenu comme une alternative thérapeutique (42).

Les études princeps sur le vedolizumab puis les méta-analyses de sécurité du traitement ne retrouvaient pas d'augmentation du risque d'effets indésirables articulaires comparativement au placebo (12,13,43–46). Cependant, il a récemment été publié 2 séries de cas avec apparition d'arthrite et/ou sacro iliite sous vedolizumab. La première série rapporte 5 cas, dont 3 avec sacro-iliite IRM et un seul patient connu pour avoir une spondylarthrite (47). La deuxième série rapporte 4 cas (dont un avec sacro-iliite IRM), tous traités antérieurement par anti-TNF alpha, avec manifestations articulaires survenant dans un délai de 1 à 4 mois après le début du traitement par vedolizumab (48). Cette alternative peut donc paraître moins séduisante dans le cadre des effets paradoxaux articulaires.

II. Lupus induits par les anti-TNF α :

Nous rapportons 7 cas dans notre étude.

Le lupus induit par les anti-TNF α est une entité classique mais rare. Il a été retrouvé 6 cas de lupus induits par l'adalimumab sur 3401,9 patients-années dans les essais cliniques du traitement pour la maladie de Crohn, soit une incidence de 0,2/100 patients- années (49).

Une étude française, rétrospective menée par le CRI (Club Rhumatismes et Inflammations) de juin à octobre 2003, en contactant 866 prescripteurs d'anti-TNF α (rhumatologues et internistes) a recueillie 22 cas de lupus induits. Par estimation de l'exposition à ce moment de la population à l'infliximab et à l'éta nercept, il était calculé des incidences de syndromes lupiques respectivement pour l'infliximab et l'éta nercept de 0,19% et 0,18% (22).

La physiopathologie n'est pas connue et plusieurs hypothèses sont avancées :
(23)

- Accumulation de nucléosomes provenant de cellules apoptotiques induisant des autoanticorps chez des patients avec une susceptibilité génétique.
- Plus grande susceptibilité aux infections sous anti-TNF α qui entraîne une activation lymphocytaire et la production d'auto anticorps.
- Suppression de la réponse immunitaire TH1 par l'anti-TNF α entraînant un décalage vers une réponse principalement TH2, humorale.

A. Caractéristiques cliniques et immunologiques:

Dans notre étude, sur les 7 cas recueillis, tous sont des femmes, avec une maladie de Crohn dans 6 cas et sous infliximab dans 5 cas. Le temps médian d'apparition du lupus induit après introduction de l'anti-TNF α était de 8 mois [3-22]. Les ANA étaient présents à des taux élevés, minimalement à 1/1280 avec présence d'anti-DNA natif dans 5 cas. Cinq patientes sur 7 présentaient des synovites cliniques. En plus des manifestations articulaires, une patiente présentait une urticaire et une autre, une péricardite. (*tableau 5*)

Dans l'étude de *Subramanian* (26) s'intéressant aux cas de lupus induits par l'infliximab dans une population de MICI de 1998 à 2009, 13 cas sont rapportés dont 11 femmes. Tous présentaient des manifestations articulaires dont 9 cas avec des synovites cliniques, 2 cas de fièvre et 3 cas de rash malaire. Le délai médian d'apparition du lupus induit était de 14 mois [1-52]. Des ANA étaient présents pour tous les cas avec une médiane de 1/2560 et les anti-DNA natifs étaient positifs sur 11 des 12 cas où ils étaient recherchés.

Une revue de la littérature de *Costa MF et al.* (23) recense 33 cas de lupus induits par anti-TNF α , (infliximab, etanercept et adalimumab). En comparaison avec les lupus induits par d'autres médicaments (procaïnamide et hydralazine), il était noté une fréquence plus importante de manifestations cutanées sous anti-TNF α (72% vs 9-27%), une fréquence plus importante d'anti-DNA double brins (90% vs <1%) avec à l'inverse une présence moins fréquente d'anti histone (57% vs >95%). Une diminution du complément était notée dans 59% des cas sous anti-TNF α alors que cette anomalie est inhabituelle (<1%) dans les autres lupus induits.

B. Prise en charge:

Dans notre étude, mis à part un cas où l'association du plaquenil à l'anti-TNF α permettait une amélioration de la symptomatologie imputée à un lupus induit, tous les autres cas étaient améliorés après arrêt de l'anti-TNF α . Dans un cas l'arrêt de l'anti-TNF α était décidé après échec de la salazopyrine, d'une corticothérapie et du méthotrexate, dans un autre cas après échec d'une optimisation de l'anti-TNF α qui

avait aggravé la symptomatologie. La seule patiente qui a bénéficié d'un nouvel anti-TNF α par la suite (adalimumab) a présenté une récurrence du lupus induit à 9 mois.

Dans l'étude de *Subramanian et al.* (26) l'anti-TNF α était arrêté pour tous les cas, avec introduction de corticoïde dans 10 cas sur 13. L'évolution était favorable pour tous, avec un temps médian de disparition des arthralgies de 4 semaines [1,5-7]. Par la suite, 8 patients sur 13 ont bénéficié d'un nouvel anti-TNF α avec absence de récurrence de lupus induit pour 5 d'entre eux à 5 mois, récurrence pour 2 patients, et un arrêt de traitement volontaire.

Dans l'étude du CRI (22), sur les 22 lupus induits, 10 étaient limités à la peau et d'évolution favorable après arrêt de l'anti-TNF α dans tous les cas. Il existait 12 cas de lupus systémiques avec au moins 4 critères ACR du lupus nécessitant l'arrêt de l'anti-TNF α dans tous les cas et l'introduction d'une corticothérapie dans 8 cas avec une évolution favorable en moyenne en 8 semaines, sauf pour un cas plus prolongé (6 mois).

Dans l'étude de *Verma et al.* (50) qui reprenait les 23 patients traités par certolizumab dans leur centre pour une MICI, 6 l'étaient après un switch pour survenue d'un lupus induit sous infliximab ou adalimumab. Parmi ces 6 patients, 5 présentaient une régression des manifestations articulaires et du lupus induits.

Dans l'étude de *Thiebault et al.* (37), l'arrêt de l'anti-TNF α était également nécessaire pour les 2 cas de lupus induits avec une évolution favorable sous réserve de l'adjonction de méthotrexate pour un cas.

III. Limites

Le caractère rétrospectif et les périodes de recueils différentes selon les centres sont des biais importants de notre étude. De plus, les périodes de suivi différaient pour chaque patient, ce qui amène à prendre avec précaution les données concernant l'évolution de la symptomatologie. Par ailleurs, le faible effectif et les prises en charge thérapeutiques très diverses limitaient toute analyse statistique en sous-groupe.

CONCLUSION

Il n'existe pas de recommandation concernant la prise en charge thérapeutique des effets paradoxaux articulaires survenant sous anti-TNF α comme en témoigne la diversité des prises en charge dans cette étude. De plus, le clinicien est toujours amené à se poser la question de potentielles manifestations extraintestinales rhumatologiques de la MICI et aucun examen ne permet de les différencier des effets paradoxaux articulaires induits sous anti-TNF α , d'où une prise en charge proposée parfois contradictoire : arrêt ou switch de l'anti-TNF α pour certains patients alors que celui-ci est optimisé pour d'autres.

Il paraît indispensable dans ce genre de situation que la décision thérapeutique soit prise de manière collégiale avec les gastro-entérologues en gardant à l'esprit que le contrôle de la MICI doit rester une priorité.

Concernant les lupus induits par les anti-TNF α , ceux-ci restent rares voire exceptionnels et leur prise en charge comme en témoigne notre étude et les résultats précédemment publiés passe presque systématiquement par l'arrêt de l'anti-TNF α , avec un risque de récurrence non rare mais non systématique à la reprise d'un autre anti-TNF α .

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785–1794.e4.
2. Salvarani C. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(20):2449.
3. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydintug OT, Cetinkaya H, Duzgun N, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int*. 2006 May;26(7):663–8.
4. Stolwijk C, Pierik M, Landewé R, Masclee A, van Tubergen A. Prevalence of self-reported spondyloarthritis features in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2013;27(4):199–205.
5. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2016 Nov 4;jjw199.
6. De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, Veys E, Barbier F, Elewaut A, “Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy,” [abstract]. *Gastroenterology*. 1989 Feb;96(2 Pt 1):339-44.
7. Steinberg VL, Storey G. Ankylosing spondylitis and chronic inflammatory lesions of the intestines. *Br Med J*. 1957;2(5054):1157.
8. Bywaters EGL, Ansell BM. Arthritis associated with ulcerative colitis a clinical and pathological study. *Ann Rheum Dis*. 1958;17(2):169–183.
9. Blumberg BS, Bunim JJ, Calmns E, Pirani CL, Zvaifler NJ. ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative). *Arthritis Rheumatol*. 1964;7(1):93–97.
10. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42(3):387–391.

11. Rudwaleit M vd, Van Der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2010;annrheumdis133645.
12. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):699–710.
13. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):711–21.
14. Engel T, Kopylov U. Ustekinumab in Crohn's disease: evidence to date and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016;7(4):208–214.
15. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1946–60.
16. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, García-Álvarez L, Lara N, Black CM, et al. Systematic Review of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jan;15(1):25–36.e27.
17. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune Diseases Induced by TNF-Targeted Therapies: Analysis of 233 Cases. *Medicine (Baltimore).* 2007 Jul;86(4):242–51.
18. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N, et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor α treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology.* 2003 Jul;125(1):32–9.
19. Takase K, Horton SC, Ganesha A, Das S, McHugh A, Emery P, et al. What is the utility of routine ANA testing in predicting development of biological DMARD-induced lupus and vasculitis in patients with rheumatoid arthritis? Data from a single-centre cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014 Sep;73(9):1695–9.
20. Caramaschi P, Bambara LM, Pieropan S, Tinazzi I, Volpe A, Biasi D. Anti-TNFalpha blockers, autoantibodies and autoimmune diseases. *Joint Bone Spine.* 2009 Jul;76(4):333–42.
21. Beigel F, Schnitzler F, Paul Laubender R, Pfennig S, Weidinger M, Göke B, et al. Formation of antinuclear and double-strand DNA antibodies and frequency of

- lupus-like syndrome in anti-TNF- α antibody-treated patients with inflammatory bowel disease: *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jan;17(1):91–8.
22. De Bandt M, Sibilia J, Le Loët X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R545.
23. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-Induced Lupus due to Anti-Tumor Necrosis Factor α Agents. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Jun;37(6):381–7.
24. Schiff MH. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov 3;65(7):889–94.
25. Perez-Alvarez R, Pérez-de-Lis M, Ramos-Casals M. Biologics-induced autoimmune diseases: *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Jan;25(1):56–64.
26. Subramanian S, Yajnik V, Sands BE, Cullen G, Korzenik JR. Characterization of patients with infliximab-induced lupus erythematosus and outcomes after retreatment with a second anti-TNF agent: *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jan;17(1):99–104.
27. Guerra I, Pérez-Jeldres T, Iborra M, Algaba A, Monfort D, Calvet X, et al. Incidence, Clinical Characteristics, and Management of Psoriasis Induced by Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Apr;22(4):894–901.
28. Iborra M, Beltrán B, Bastida G, Aguas M, Nos P. Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: A paradoxical side effect. *J Crohns Colitis*. 2011 Apr;5(2):157–61.
29. Fiorino G, Danese S, Pariente B, Allez M. Paradoxical immune-mediated inflammation in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF- α agents. *Autoimmun Rev*. 2014 Jan;13(1):15–9.
30. Coutzac C, Chapuis J, Poullenot F, Chabrun E, Capdepon M, Blanco P, et al. Association Between Infliximab Trough Levels and the Occurrence of Paradoxical Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease: a Case-Control Study. *J Crohns Colitis*. 2015 Nov;9(11):982–7.
31. Toussiot É, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open*. 2016;2(2):e000239.
32. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in

- chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):165–78.
33. Caramaschi P, Biasi D, Colombatti M, Pieropan S, Martinelli N, Carletto A, et al. Anti-TNF α therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Rheumatol Int*. 2006 Jan;26(3):209–14.
34. Eriksson C. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jul 22;64(3):403–7.
35. Chaparro M, Guerra I, Muñoz-Linares P, Gisbert JP. Systematic review: antibodies and anti-TNF- α levels in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Mar;n/a-n/a.
36. Sondag M, Verhoeven F, Guillot X, Prati C, Briot C, Vuitton L, et al. “Paradoxical” arthralgia occurring under anti-TNF α treatment for inflammatory bowel disease. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2017 Jan [cited 2017 May 18]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X17300015>
37. Thiebault H, Boyard-Lasselin P, Guignant C, Guillaume N, Wacrenier A, Sabbagh C, et al. Paradoxical articular manifestations in patients with inflammatory bowel diseases treated with infliximab: *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Aug;28(8):876–81.
38. Ott C. Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations in Crohn’s disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(34):12269.
39. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Vavricka BMP, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):110–119.
40. Bacquet-Deschryver H, Jouen F, Quillard M, Ménard JF, Goëb V, Lequerré T, et al. Impact of Three Anti-TNF α Biologics on Existing and Emergent Autoimmunity in Rheumatoid Arthritis and Spondylarthropathy Patients. *J Clin Immunol*. 2008 Sep;28(5):445–55.
41. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2017 Aug;31(4):299–316.
42. Pijls PARR, Gilissen LPL. Vedolizumab is an effective alternative in inflammatory bowel disease patients with anti-TNF-alpha therapy-induced dermatological side effects. *Dig Liver Dis*. 2016 Nov;48(11):1391–3.

43. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel J-F, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology*. 2014 Sep;147(3):618–627.e3.
44. Wang MC, Zhang LY, Han W, Shao Y, Chen M, Ni R, et al. PRISMA—Efficacy and Safety of Vedolizumab for Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec;93(28):e326.
45. Lin L, Liu X, Wang D, Zheng C. Efficacy and Safety of Antiintegrin Antibody for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Mar;94(10):e556.
46. Amiot A, Grimaud J-C, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;14(11):1593–1601.e2.
47. Varkas G, Thevissen K, De Brabanter G, Van Praet L, Czul-gurdian F, Cypers H, et al. An induction or flare of arthritis and/or sacroiliitis by vedolizumab in inflammatory bowel disease: a case series. *Ann Rheum Dis*. 2017 May;76(5):878–81.
48. Wendling D, Sondag M, Verhoeven F, Vuitton L, Koch S, Prati C. Arthritis occurrence or reactivation under Vedolizumab treatment for inflammatory bowel disease. A four cases report. *Joint Bone Spine [Internet]*. 2017 Feb [cited 2017 May 21]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X17300325>
49. Colombel J-F, Sandborn WJ, Panaccione R, Robinson AM, Lau W, Li J, et al. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease: *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Sep;15(9):1308–19.
50. Verma HD, Scherl EJ, Jacob VE, Bosworth BP. Anti-nuclear antibody positivity and the use of certolizumab in inflammatory bowel disease patients who have had arthralgias or lupus-like reactions from infliximab or adalimumab: Certolizumab and lupus-like reactions. *J Dig Dis*. 2011 Oct;12(5):379–83.

AUTEUR : Nom : Duchemin

Prénom : Cédric

Date de Soutenance : 02 octobre 2017

Titre de la Thèse : Caractéristiques et management des manifestations articulaires paradoxales et lupus induits par anti-TNF α au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Thèse d'exercice

DES + spécialité : Rhumatologie

Mots-clés : effet paradoxal, anti-TNF α , maladie inflammatoire chronique de l'intestin, lupus induit.

Contexte : Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) présentent fréquemment des atteintes articulaires dans le cadre de manifestations extraintestinales. Les anti-TNF ont révolutionné la prise en charge de ces pathologies inflammatoires chroniques. Cependant, des effets indésirables inattendus sont survenus sous anti-TNF comme l'apparition de lupus induits ou de pathologies traitées par ces biothérapies définies sous le terme d'effet paradoxal. Les effets paradoxaux articulaires sont peu étudiés et leur prise en charge n'est pas définie.

Méthode : Cette étude rétrospective, descriptive, multicentrique incluait les patients vus en rhumatologie pour manifestations articulaires d'apparitions de novo (ou modification des manifestations articulaires pour les sujets ayant une spondyloarthrite (SpA) connue) après initiation d'un anti-TNF dans le cadre d'une MICI. L'objectif était de décrire les caractéristiques cliniques et les modifications thérapeutiques avec leur impact sur l'évolution des symptômes.

Résultats : Quarante six patients étaient inclus pour effet paradoxal articulaire, 12 rectocolites hémorragiques (RCH), 33 maladies de Crohn, 1 colite non classée. Deux patients avaient une SpA associée. Les manifestations articulaires étaient des arthralgies périphériques (95,7%), avec 32,6% d'arthrites/synovites. Les manifestations axiales étaient plus rares (28,3%). Les douleurs étaient d'horaire inflammatoire dans 65,2% des cas. Un diagnostic de SpA était posé pour 7 patients. Les modifications thérapeutiques étaient l'introduction d'un immunosuppresseur (28,3%), l'optimisation de l'anti-TNF (26,1%), le switch de l'anti-TNF (26,1%), l'arrêt de l'anti-TNF (21,7%) et l'introduction d'une corticothérapie (15,2%). Dans 9 cas, une stratégie combinée était adoptée. Toutes prises en charge confondues, on notait une amélioration dans 69,6% des cas. Sept cas de lupus induits étaient recueillis. Le temps médian d'apparition était de 8 mois [3-22]. Les anticorps antinucléaires (ANA) étaient toujours présents, avec positivité des anti-DNA natifs dans 5 cas. Sauf pour un cas, seul l'arrêt de l'anti-TNF permettait une amélioration.

Conclusion : Le management des effets paradoxaux articulaires sous anti-TNF pour MICI n'est pas codifié comme en témoigne la diversité des modifications thérapeutiques rapportées dans cette étude. Il doit se faire collégialement avec les gastroentérologues. Les lupus induits nécessitent fréquemment l'arrêt de l'anti-TNF.

Composition du Jury :

Président : Professeur René-Marc Flipo

Assesseurs : Pr David Launay, Dr Benjamin Pariente, Dr Peggy Philippe