

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 29 avril 2016
Par M. COQUEREL Valentin**

**SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE :
PLACE DES ANTI-TNF α DANS LA STRATÉGIE THERAPEUTIQUE**

Membres du jury :

Président : M. DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique – Praticien hospitalier, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Groupe hospitalier Loos Haubourdin.

Assesseur : M. FRIMAT Bruno, Maître de conférence associé – Praticien hospitalier, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Centre hospitalier de Lens.

Membre extérieur : M. BERCEZ Pascal, Docteur en pharmacie – Pharmacien titulaire d'officine, Vendegies-sur-Écaillon.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
(03.20.96.40.40 - ☎ : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPRez
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie

Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÁ	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie

M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier M. FRIMAT Bruno pour avoir accepté d'être mon conseiller de thèse et pour m'avoir suivi tout au long de ma rédaction, pour ses conseils et sa disponibilité.

Je remercie mon jury M. DINE Thierry pour avoir accepté d'être le président de mon jury ainsi que M. BERCEZ Pascal. Je les remercie de consacrer leur temps précieux pour juger mon travail.

Je tiens à remercier tout particulièrement mes parents pour m'avoir soutenu pendant toute ma scolarité et sans qui je n'aurais jamais pu faire ces études. Je remercie ma sœur Audrey et mon beau-frère Gérard pour m'avoir suivi et s'être intéressé à mes études. À mes frères Clément et Matthieu ainsi que mes belles-sœurs pour m'avoir distrait lors de longues soirées de jeu de société.

Je remercie surtout Clémentine pour m'avoir soutenu et pour ses relectures, de même que pour m'accompagner au quotidien. Et mes amis pour notre amusement pendant nos soirées.

Je remercie Mr O. pour m'avoir permis de l'inclure dans ma thèse et pour m'avoir fourni ses documents médicaux.

Je remercie aussi Mme LAMKIN et M. FAURE pour m'avoir permis de faire mes premiers pas dans une officine, ainsi que Marion et Catherine pour avoir été mes maîtres de stage et m'avoir intégré dans leur équipe officinale pendant mes études.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	12
LISTES DES TABLEAUX	13
LISTE DES ABRÉVIATIONS	14
INTRODUCTION	15
PARTIE I : Spondylarthrite Ankylosante, état des connaissances en 2016	17
I. Généralités	17
I.1. Définitions	17
I.2. Terminologie	18
II. Épidémiologie	19
II.1. Prévalence	19
II.2. Sex-ratio	20
II.3. Âge de début	20
III. Physiopathologie	21
III.1. L'enthèse normale	21
III.2. L'enthésite	22
III.3. Biomarqueurs	25
III.4. Ossification	26
III.5. La génétique	27
III.5.1. HLA-B27	27
III.5.2. Autres gènes	28
III.6. Facteurs environnementaux	28
III.6.1. Flore bactérienne	28
III.6.2. Tabac	28
III.6.3. Vitamine D et ensoleillement	29
IV. Symptomatologie	29
IV.1. Manifestations rhumatismales	29
IV.1.1. Atteintes axiales	30
1) Atteinte lombo-pelvienne	30
2) Atteinte thoracique	31
3) Atteinte du rachis cervical	31
4) Réponse aux AINS et évolution de l'atteinte axiale	31
IV.1.2. Atteintes périphériques	32
1) Articulations	32
2) Enthèses	32
IV.1.3. Symptomatologie des formes particulières de spondyloarthrite	32
1) Formes débutant tardivement	32
2) Formes juvéniles	33
3) Formes féminines	33
4) Formes HLA-B27 négatives	33
IV.2. Manifestations extra-articulaires	33
IV.2.1. Manifestations intestinales	34
IV.2.2. Manifestations psoriasiques	34
IV.2.3. Manifestations oculaires	36
V. Diagnostic	37
V.1. Critères de classification existants	38
V.1.1. Les critères d'Amor	38
V.1.2. Les critères de l'ESSG	38
V.1.3. Les critères de New York modifiés	39

V.1.4. <u>Utilité des critères de classification</u>	40
V.2. <u>Critères diagnostiques existants</u>	40
V.2.1. <u>Les critères de Berlin</u>	40
V.2.2. <u>Critères de spondylarthrite de l'ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society)</u>	41
V.3. <u>Bilan diagnostique initial des spondylarthropathies</u>	43
V.4. <u>Éléments contribuant au diagnostic de spondylarthrite récente</u>	43
V.4.1. <u>Éléments cliniques</u>	43
1) <u>La lombalgie</u>	43
2) <u>Autres éléments cliniques</u>	44
V.4.2. <u>Paramètres biologiques</u>	44
1) <u>VS/CRP</u>	44
2) <u>Thrombocytose</u>	44
3) <u>Bilan immunitaire</u>	44
4) <u>HLA-B27</u>	45
V.4.3. <u>Apport de l'imagerie pour le diagnostic précoce</u>	45
1) <u>IRM</u>	45
2) <u>Échographie</u>	46
3) <u>Scintigraphie osseuse des sacro-iliaques</u>	46
4) <u>Radiographie standard</u>	47
V.5. <u>En pratique pour le diagnostic</u>	48
VI. <u>Surveillance</u>	48
VI.1. <u>Surveillance pratique d'une spondylarthropathie</u>	49
VI.1.1. <u>Évaluation des symptômes</u>	49
1) <u>Échelle Visuelle Analogique (EVA)</u>	49
2) <u>Échelle numérique (EN)</u>	49
3) <u>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)</u>	50
4) <u>Les scores BASDAI et ASDAS</u>	50
4.1) <u>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)</u>	50
4.2) <u>Ankylosing Spondylarthritis Disease Activity Score (ASDAS)</u>	51
VI.1.2. <u>Évaluation de l'atteinte ostéo-articulaire</u>	51
VI.1.3. <u>Recherche des complications extra-articulaires</u>	52
VI.1.4. <u>Évaluation biologique</u>	52
VI.1.5. <u>Évaluation radiologique</u>	52
VII. <u>Évolution – Pronostic</u>	53
VII.1. <u>Formes sévères</u>	53
VII.2. <u>Mortalité dans la spondylarthrite</u>	54
VII.2.1. <u>Causes cardiovasculaires</u>	55
VII.2.2. <u>Cancers</u>	55
VII.2.3. <u>Fractures et luxations rachidiennes</u>	55
VII.2.4. <u>Causes pulmonaire/rénale</u>	55
VII.2.5. <u>Chirurgie</u>	55
VIII. <u>Aspects psychologiques et sociaux</u>	55
IX. <u>Prise en charge de la spondyloarthrite</u>	57
IX.1. <u>Principes généraux</u>	57
IX.2. <u>Stratégie de prise en charge</u>	57
IX.3. <u>Traitement symptomatique</u>	58
IX.3.1. <u>AINS</u>	58
1) <u>Indication</u>	58
2) <u>Mécanismes d'action</u>	59
3) <u>Choix de la molécule</u>	59

4)AINS et sujet âgé.....	60
5)Modalités d'administration.....	60
6)Surveillance.....	61
IX.3.2. <u>Antalgiques</u>	61
IX.3.3. <u>Corticoïdes</u>	61
1) <u>Traitement des manifestations articulaires</u>	61
1.1) <u>Voie générale</u>	61
1.2) <u>Voie locale</u>	61
2) <u>Traitement des manifestations extra-articulaires</u>	61
2.1) <u>Uvéite</u>	61
2.2) <u>Psoriasis</u>	62
2.3) <u>Manifestations inflammatoires intestinales</u>	62
IX.4. <u>Traitement de fond</u>	62
IX.4.1. <u>Traitement de fond conventionnel</u>	62
1) <u>Indications</u>	62
2) <u>La Sulfasalazine</u>	63
3) <u>Le Méthotrexate</u>	64
IX.4.2. <u>Nouveaux traitements de fond</u>	64
IX.5. <u>Traitement des formes particulières</u>	64
IX.5.1. <u>Formes juvéniles</u>	64
IX.5.2. <u>Grossesse</u>	65
IX.6. <u>Prise en charge non pharmacologique</u>	65
IX.6.1. <u>Éducation thérapeutique</u>	65
IX.6.2. <u>Rééducation</u>	65
1) <u>Kinésithérapie</u>	66
2) <u>Orthèses</u>	66
3) <u>Exercices à domicile</u>	66
4) <u>Activités physiques / Hygiène de vie</u>	67
IX.6.3. <u>Moyens chirurgicaux</u>	67
PARTIE II : Place des Anti-TNFα dans la stratégie thérapeutique	68
I. <u>Généralités</u>	68
I.1. <u>Développement des anti-TNFα</u>	68
I.2. <u>Rappel structure des anticorps</u>	68
I.3. <u>TNFα</u>	69
II. <u>Les Anti-TNFα utilisés dans la spondylarthrite</u>	69
II.1. <u>Infliximab : REMICADE® et biosimilaires REMSIMA® INFLECTRA®</u>	69
II.2. <u>Etanercept : ENBREL®</u>	72
II.2.1. <u>Particularités pour Enbrel® : efficacité dès la posologie de 25mg/semaine</u>	77
II.3. <u>Adalimumab : HUMIRA®</u>	77
II.4. <u>Golimumab : SIMPONI®</u>	83
II.5. <u>Certolizumab pegol : CIMZIA®</u>	89
III. <u>Utilisation des anti-TNFα pour d'autres aspects de la maladie</u>	93
III.1. <u>Spondylarthropathies en l'absence de signes à l'imagerie</u>	93
III.2. <u>Coxites au cours de la spondylarthrite</u>	94
III.3. <u>Uvéites au cours de la spondylarthrite</u>	94
III.4. <u>Effet sur l'ossification</u>	95
IV. <u>Les anti-TNFα dans la prise en charge thérapeutique</u>	95
V. <u>Initiation et suivi d'un traitement par anti-TNFα</u>	98
V.1. <u>Recommandations pré-thérapeutiques</u>	98
V.2. <u>Recommandations lors de certaines situations rencontrées</u>	99
V.2.1. <u>Cancers et anti-TNFα</u>	99

1)Néoplasies solides.....	99
2)Hémopathies.....	99
V.2.2. Infections et anti-TNF α	100
1)VIH.....	100
2)VZV (Varicelle zona virus).....	100
3)Herpès.....	100
4)Paludisme.....	100
5)VHB (Hépatite B).....	100
6)VHC (Hépatite C).....	101
V.2.3. Vaccinations et anti-TNF α	101
1)Vaccination anti-pneumococcique.....	101
2)Vaccination anti-grippale.....	101
3)Vaccination diphtérie tétanos poliomyélite (dTP).....	101
4)Vaccination Hépatite B.....	101
5)Vaccination contre les Papillomavirus.....	101
6)Vaccination contre le VZV (Varicelle Zona Virus).....	101
7)Vaccination Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR).....	101
8)Vaccination BCG.....	102
9)Vaccins vivants atténués.....	102
V.2.4. Grossesse et anti-TNF α	102
V.2.5. Chirurgie et anti-TNF α	102
V.2.6. Personnes âgées et anti-TNF α	103
VI. Tolérance des anti-TNF α	103
VI.1. Effets indésirables.....	103
VI.1.1. Effets indésirables fréquents.....	103
VI.1.2. Tumeurs.....	104
VI.1.3. Infections.....	104
1)Tuberculose.....	104
2)Infections virales chroniques.....	104
VI.1.4. Effets indésirables liés aux perfusions et injections.....	105
VI.1.5. Maladies démyélinisantes.....	105
VI.1.6. Insuffisance cardiaque.....	105
VI.1.7. Événements indésirables paradoxaux.....	105
1)Lupus.....	105
2)Psoriasis.....	106
3)MICI.....	106
4)Uvéite.....	106
VI.2. Contre-indications.....	107
VII. Biosimilaires.....	107
VII.1. Qu'est-ce qu'un biosimilaire ?.....	107
VII.2. Processus de fabrication des biosimilaires.....	108
VII.3. Normes pour la mise sur le marché.....	108
VII.4. Substituabilité.....	109
VII.5. Pharmacovigilance.....	110
VII.6. Biosimilaires disponibles pour la spondylarthrite.....	110
VIII. Perspectives - voies de recherche.....	111
VIII.1. Voies de recherche infructueuses.....	111
VIII.1.1. Abatacept.....	111
VIII.1.2. Rituximab.....	111
VIII.1.3. Anti-IL6.....	111
VIII.1.4. Anakinra.....	112

VIII.2. <u>Voies de recherche en cours</u>	112
VIII.2.1. <u>Axe IL12/23 – IL17</u>	112
1) <u>Mécanismes de l'implication IL-23/Th17</u>	112
2) <u>Options thérapeutiques ciblées</u>	112
VIII.2.2. <u>Aprémilast</u>	113
<u>PARTIE III : Cas d'un patient suivi à l'officine</u>	114
I. <u>Parcours médical et thérapeutique</u>	114
I.1. <u>Présentation du patient</u>	114
I.2. <u>Parcours de soins chronologique</u>	114
II. <u>Commentaire</u>	123
III. <u>Conseils au patient</u>	125
III.1. <u>Traitements</u>	125
III.1.1. <u>Traitement symptomatique</u>	125
1) <u>AINS</u>	125
2) <u>Antalgiques</u>	126
3) <u>Corticoïdes</u>	127
III.1.2. <u>Traitement de fond</u>	127
1) <u>Salazopyrine®</u>	127
2) <u>Méthotrexate</u>	127
3) <u>Anti-TNFα</u>	128
III.2. <u>Pathologie</u>	129
III.3. <u>Règles hygiéno-diététiques</u>	130
<u>CONCLUSION</u>	131
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	133
<u>ANNEXES</u>	136

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma d'une articulation montrant les enthèses.....	21
Figure 2 : Schéma de l'enthèse calcanéenne du tendon d'Achille (TA).....	22
Figure 3 : Radiographie du pied/calcanéum.....	23
Figure 4 : Squelette axial inférieur, articulation sacro-iliaque.....	23
Figure 5 : Radiographies, sacro-iliite droite.....	24
Figure 6 : Atteinte sacro-iliaque (scanner).....	24
Figure 7 : Atteinte sacro-iliaque plus évoluée (scanner).....	24
Figure 8 : Schéma et dessin du disque intervertébral.....	24
Figure 9 : Radiographies du rachis lombaire.....	25
Figure 10 : Évolution des lésions locales de la spondylarthrite ankylosante vs polyarthrite rhumatoïde.....	27
Figure 11 : Schéma représentant le squelette axial (en bleu) et bassin en vue antérieure.....	30
Figure 12 : Dessin de la colonne vertébrale, vue de profil.....	30
Figure 13 : Schéma montrant l'articulation costo-vertébrale et costo-transversaire.....	31
Figure 14 : Évolution de la cyphose généralisée de la SA.....	32
Figure 15 : Différentes lésions de psoriasis.....	36
Figure 16 : Anatomie de l'œil.....	37
Figure 17 : Uvéite antérieure au cours d'une spondylarthrite ankylosante.....	37
Figure 18 : Critères de Berlin/Algorithme.....	41
Figure 19 : IRM des sacro-iliaques et du rachis lombaire.....	46
Figure 20 : Scintigraphie sacro-iliaques.....	46
Figure 21 : Radiographies du squelette axial.....	47-48
Figure 22 : Échelle visuelle analogique.....	49
Figure 23 : Échelle numérique.....	49
Figure 24 : Niveaux d'activité selon les valeurs de l'ASDAS.....	51
Figure 25 : Différentes mesures de l'atteinte rachidienne.....	52
Figure 26 : Stratégie thérapeutique de l'uvéite.....	63
Figure 27 : Les orthèses vertébrales.....	66
Figure 28 : Structure d'une immunoglobuline (IgG).....	69
Figure 29 : Enbrel® 50mg, stylo prérempli MYCLIC.....	73
Figure 30 : Procédure d'administration d'Enbrel® stylo prérempli.....	74
Figure 31 : Procédure d'administration de Humira® seringue préremplie.....	79
Figure 32 : Seringue préremplie de Humira®.....	79
Figure 33 : Procédure d'administration de Humira® stylo prérempli.....	80
Figure 34 : Stylo prérempli de Humira®.....	80
Figure 35 : Procédure d'administration de Simponi® seringue préremplie.....	84
Figure 36 : Seringue préremplie de Simponi®.....	85
Figure 37 : Procédure d'administration de Simponi® Stylo prérempli SmartJect®.....	85
Figure 38 : Stylo prérempli SmartJect® de Simponi®.....	86
Figure 39 : Certolizumab pegol.....	89
Figure 40 : Seringue préremplie de Cimzia®.....	90
Figure 41 : Arbre décisionnel pour l'instauration d'un anti-TNF α	96
Figure 42 : Anticorps bi-spécifique.....	113
Figure 43 : Graphique de la CRP en fonction du temps de Mr O.....	125

LISTES DES TABLEAUX

Tableau I : Prévalence et incidence des spondylarthrites (SpA).....	19
Tableau II : Prévalence, association avec HLA-B27 et sex-ratio des différentes spondylarthropathies.....	20
Tableau III : Critères de classification des spondylarthropathies d'AMOR (1990).....	38
Tableau IV : Critères de classification des spondylarthropathies de l'ESSG (1991).....	39
Tableau V : Critères de classification de la spondylarthrite ankylosante de New York modifiés (1984).....	39
Tableau VI : Critères ASAS 2009, Spondylarthrite axiale.....	42
Tableau VII : Critères ASAS 2009, Spondylarthrite périphérique.....	42
Tableau VIII : Les différentes définitions de la lombalgie inflammatoire.....	44
Tableau IX : Facteurs précoces statistiquement associés à une sévérité de la maladie après 10 ans d'évolution.....	54
Tableau X : Résultats de l'étude 16.0037, Enbrel® pour la SA.....	75
Tableau XI : Résultats de l'étude 1031, Enbrel® pour la SpAaxNR.....	76
Tableau XII : Réponses d'efficacité de l'étude M03-607 ATLAS, Humira® pour la SA.....	81
Tableau XIII : Réponse d'efficacité de l'étude M10-791, Humira® pour la SpAaxNR.....	82
Tableau XIV : Résultats d'efficacité de l'étude GO-RAISE, Simponi® dans la SA.....	87
Tableau XV : Résultats d'efficacité obtenus dans l'étude GO-AHEAD à la semaine 16, Simponi® dans la SpAaxNR.....	88
Tableau XVI : Résultats d'efficacité obtenus lors de l'étude AS001, Cimzia® pour la SA et la SpAaxNR.....	92-93
Tableau XVII : Recommandations pour l'initiation d'un anti-TNF α selon le phénotype clinique.....	96
Tableau XVIII : Synthèse chronologique des thérapeutiques du patient.....	122/123

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac : Anticorps	MTX : Méthotrexate
Ag : Antigène	NFS : Numération formule sanguine
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ALD : Affection Longue Durée	PR : Polyarthrite Rhumatoïde
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	RCH : Rectocolite Hémorragique
ANSM : Agence Nationale Sécurité du Médicament et des produits de santé	RP : Rhumatisme Psoriasique
ASAS : Assessment of SpondyloArthritis international Society	SA : Spondylarthrite Ankylosante
ASDAS : Ankylosing Spondylarthritis Disease Activity Score	SC : Sous-cutané
Anti-CCP : anticorps anti peptides cycliques citrulinnés	SFR : Société Française de Rhumatologie
BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	SpA : Spondylarthropathies
BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index	SpAaxNR : Spondyloarthrite axiale non radiographique
BASMI : Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index	SPARCC : Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité	SSZ : Sulfasalazine
COX : Cyclo-oxygénase	TNF α : Tumor Necrosis Factor α
CRI : Club Rhumatismes et Inflammations	VIH : Virus de l'immunodéficience humain
CRP : Protéine C-Réactive	VHB : Virus de l'hépatite B
DCI : Domination Commune Internationale	VHC : Virus de l'hépatite C
DMARDs : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs	VZV : Virus de la Varicelle et du Zona
ESSG : European Spondylarthropathy Study Group	
EMA : Agence Européenne du Médicament	
EN : Échelle numérique	
EVA : Échelle visuelle analogique	
FDA : Food and Drug Administration	
HAS : Haute Autorité de Santé	
HLA : Human Leucocyte Antigen	
HSV : Virus Herpes Simplex	
IL : Interleukine	
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons	
IRM : Imagerie à Résonance Magnétique	
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin	

INTRODUCTION

La spondylarthrite ankylosante est la maladie rhumatismale inflammatoire chronique la plus fréquente après la polyarthrite rhumatoïde. Bien que considérées comme voisine, ces deux pathologies se distinguent fortement par leurs symptomatologies et leur mécanismes physiopathologiques. Cette pathologie est potentiellement sévère et invalidante. La spondylarthrite ankylosante fait partie d'un groupe large de maladies rhumatismales appelé spondylarthropathies. Toutes ces entités ont des caractéristiques communes rhumatismales et se distinguent par leurs manifestations extra-articulaires. La terminologie dans ce groupe de pathologies a évolué pour permettre de standardiser les appellations et améliorer la communication entre les professionnels de santé. Ainsi le terme retenu est spondyloarthrite se rapprochant du terme anglais « *spondyloarthritis* » avec l'existence de sous-groupe.

Le but de mon travail est d'établir un état des connaissances actuelles de la spondyloarthrite, de présenter la prise en charge de la maladie en particulier la place des anti-TNF α dans la stratégie thérapeutique et d'illustrer la pratique par le suivi d'un patient.

Cette pathologie atteint préférentiellement des hommes jeunes mais si on considère l'ensemble des spondylarthropathies le sex-ratio a tendance à s'égaliser.

La physiopathologie est complexe et en partie inconnue mais dans tous les cas la cible inflammatoire est l'enthèse qui est le tissu constituant la zone d'insertion des tendons et ligaments dans l'os. Elle fait intervenir des facteurs génétiques, le plus documenté étant le HLA-B27, immunologiques et environnementaux.

La symptomatologie évolue par poussées et évolue sur la durée. Les symptômes inflammatoires se localisent surtout au niveau du squelette axial (bassin et rachis) mais aussi au niveau des articulations périphériques. Ils sont souvent associés à des manifestations extra-articulaires intestinales, cutanées et oculaires.

Ils existent des critères de classification et de diagnostic permettant de caractériser la maladie. Comme le diagnostic est encore retardé, le diagnostic précoce de la maladie est un enjeu majeur. Des symptômes cliniques évocateurs, la biologie ainsi que l'imagerie aident le clinicien à poser le diagnostic. En effet, un diagnostic précoce améliore fortement les chances pour une prise en charge réussie.

La surveillance de la maladie une fois le diagnostic posé est surtout clinique avec une évaluation des symptômes grâce des outils (EVA, des index d'activités et de fonction, des diverses mesures...). La surveillance biologique est aussi utile.

La prise en charge de la spondyloarthrite fait intervenir à la fois des moyens pharmacologiques et non pharmacologiques. Les piliers de la prise en charge de la spondyloarthrite en particulier axiale sont la kinésithérapie et les AINS. Les corticoïdes et les traitements de fond conventionnels sont utiles dans certains cas.

Depuis une quinzaine d'années, les anti-TNF α ont révolutionné la prise en charge de la spondyloarthrite de part leur efficacité incontestable dans cette pathologie et leur relative bonne tolérance. Différents anti-TNF α sont disponibles pour cette pathologie. Il sera question de savoir comment ils s'intègrent dans la prise en charge thérapeutique et de voir les recommandations d'utilisation et de surveillance du traitement en terme d'efficacité et de tolérance.

Un des enjeux incontournables actuels est l'arrivée des biosimilaires. Ces biosimilaires commencent à concerner les anti-TNF α mais leurs utilisations au sein des maladies rhumatismales sont encore aux prémices. Cependant la législation ainsi que les molalités d'applications concernant le rôle du pharmacien en terme de substitution ne sont pas encore

effectifs.

Malheureusement, en cas d'échappement aux anti-TNF α , il n'y a pas d'alternative thérapeutique contrairement à la polyarthrite rhumatoïde. Ainsi les résultats des voies de recherche actuelles sont attendus avec intérêt.

Afin d'illustrer la prise en charge d'une spondyloarthrite, un cas de patient suivi à l'officine sera intégré avec son parcours médical et thérapeutique. Des conseils aux patients atteints de spondyloarthrite seront exposés, le conseil associé étant indispensable à la dispensation du pharmacien.

PARTIE I : Spondylarthrite Ankylosante, état des connaissances en 2016

I. Généralités

I.1. Définitions

La spondylarthrite ankylosante (SA) ou pelvispondylite rhumatismale (PSR) occupe par sa fréquence le deuxième rang des rhumatismes inflammatoires chroniques après la polyarthrite rhumatoïde. À la différence de cette dernière, la spondylarthrite ankylosante (SA) n'entraîne que rarement une invalidité importante. Cette maladie touche préférentiellement les hommes jeunes et évolue sur la durée. [1]

Étymologie : Spondylarthrite est la fusion de spondyle et d'arthrite, spondyle vient du latin *spondylus* synonyme de vertèbre et arthrite vient du latin *arthritis* qui désigne les inflammations aiguës ou chroniques des articulations. Ankylosante du nom commun ankylose du grec *ankylos* («courbé») désigne un arrêt complet ou incomplet du mouvement dans les articulations.

Pelvispondylite désigne l'inflammation du pelvis (bassin) et des spondyles (vertèbres). Rhumatismale relève du rhumatisme qui est un terme non-spécifique pour désigner un problème médical affectant les articulations et les tissus conjonctifs.

La spondylarthrite ankylosante (SA) a été individualisée il y a environ un siècle comme maladie inflammatoire, douloureuse et enraidissante et responsable d'une ankylose osseuse dans son ensemble c'est-à-dire le rachis et le bassin. La maladie évolue par poussées et l'atteinte caractéristique est une synostose (fusion d'un ou plusieurs os) des articulations sacro-iliaques (articulation entre le sacrum et les os iliaques) à un stade évolué. Très vite des manifestations périphériques moins spécifiques mais fréquentes ont été soulignées comme des arthrites. Et ainsi pouvait être source de confusion avec d'autres rhumatismes. La prise en charge précoce avec un traitement adapté (surtout avec les nouvelles thérapies disponibles) et un suivi régulier permettent d'améliorer la qualité de vie, en atténuant la douleur, l'enraidissement et la fatigue. [2]

La spondylarthrite ankylosante fait partie d'un groupe plus large d'affections rhumatismales nommé spondylarthropathies (SpA) ou concept de spondylarthropathie. Toutes se caractérisent par une atteinte du squelette axial (articulations de la colonne vertébrale, du bassin et du thorax) et/ou périphérique (comme celle du genou ou de la hanche). Cette atteinte est une inflammation du point d'attache des tendons sur les os et des ligaments sur les os (appelés enthèses), particulièrement au talon. Il peut aussi apparaître des manifestations inflammatoires, mais inconstantes, au niveau cutanéomuqueux et donner le rhumatisme psoriasique, au niveau oculaire et provoquer une uvéite ou au niveau intestinal pour donner le rhumatisme des entérocolopathies inflammatoires. [2]

Pour la communauté internationale, les spondylarthropathies désignent un groupe d'affections rhumatismales inflammatoires qui ont en commun des caractéristiques articulaires, extra-articulaires et génétiques. Ces affections comprennent la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les arthrites liées aux entérocolopathies inflammatoires, et les spondylarthropathies indifférenciées. La distinction entre ces entités est floue car certaines sont définies par l'atteinte squelettique (comme la SA) alors que d'autres sont définies par une atteinte extra-articulaire (comme le rhumatisme psoriasique) surtout qu'un même patient peut appartenir à plusieurs entités simultanément voire successivement. [2]

La spondylarthrite ankylosante répond à des critères cliniques et radiographiques bien précis qui n'englobent pas toutes les spondylarthropathies. C'est sur cette affection que l'on va s'attarder.

1.2. Terminologie

La terminologie a son importance pour désigner une maladie, pas uniquement sémantique mais aussi pour la prise en charge médicale des patients et de la communication entre les professionnels de santé. Il est utile de rappeler que la spondylarthrite ankylosante était intégrée dans la polyarthrite rhumatoïde jusque dans les années soixante. Puis elle a été individualisée avec un cadre clinique et radiographique précis. L'évolution s'est faite vers un plus large spectre que sont les spondylarthropathies en intégrant des entités voisines (arthrites réactionnelles, rhumatisme psoriasique, arthrites des enterocolopathies,..). Il a été identifié des spondylarthropathies indifférenciées qui ont plusieurs caractéristiques communes sans réunir toutefois tous les critères d'un des sous-types classiques. Ainsi un patient peut être classé dans les spondylarthropathies sans sacro-iliite radiologique (inflammation des articulations sacro-iliaques) ni aucune preuve d'imagerie.

Le groupe international ASAS a publié de nouveaux critères de ses affections et permettent de distinguer les formes axiales et périphériques. Au sein des formes axiales sont différenciées les formes avec sacro-iliite radiographique et les formes sans anomalie radiographique.

La Société Française de Rhumatologie propose d'utiliser le terme de « spondyloarthrite ». En effet, celui de « spondylarthrite » est plus familier mais il y a un risque de confusion avec le sous-type « spondylarthrite ankylosante » (sous-entendant la présence d'anomalies radiographiques) et la « famille spondylarthrite ». Le terme « spondyloarthrite » est aussi plus proche du terme anglo-saxon « *spondyloarthritis* » qui est utilisé. [3]

La terminologie permettant de décrire le phénotype clinique d'un patient atteint de spondyloarthrite est la suivante:

Spondyloarthrites axiales

Radiologiques

Non radiologiques

Spondyloarthrites périphériques articulaires

Érosives

Non érosives

Spondyloarthrites périphériques enthésitiques

La spondylarthrite ankylosante, qui est la forme la plus « classique » et de ce fait la forme clinique la plus typique, fait partie des spondyloarthrites axiales radiologiques.

L'adjectif « ankylosante » est peu à peu abandonné car cela concerne que les formes graves de l'affection dont le nombre diminue grâce à une meilleure prise en charge actuelle. De plus, cette ankylose s'installe de façon progressive, souvent tardive et reste parfois inexistante au cours de la maladie. Intégrer cet adjectif à la dénomination de cette maladie contribue de façon erronée à en retarder le diagnostic, à exclure une partie des malades et à entretenir une vision fautive d'une évolution inéluctable vers les formes ossifiées les plus handicapantes. [2]

Il existe des critères validés de classification actuellement utilisés pour définir ces affections. Ce sont les critères de l'ESSG (Europe) et ceux d'AMOR (France) pour les spondylarthropathies et ceux de New York modifiés pour la spondylarthrite ankylosante. Et enfin au niveau international les critères ASAS 2009 (Assessment of SpondyloArthritis international Society) qui différencie la spondylarthrite axiale et périphérique. Ces critères seront vu plus loin.

II. Épidémiologie

II.1. Prévalence

L'épidémiologie repose sur l'utilisation de mesures définies comme l'incidence et de prévalence.

L'incidence est le nombre de nouveaux cas observés pendant une période donnée parmi des individus chez lesquels l'événement est susceptible de se produire. On l'exprime en général pour mille individus et par année.

La prévalence est le nombre de personnes atteintes à un instant (prévalence instantanée) ou pendant une période (généralement d'une année) sans distinction entre les nouveaux et les anciens cas. Le taux de prévalence est la prévalence rapportée à la population totale.

Globalement la prévalence de l'ensemble des spondylarthropathies a été estimée par plusieurs études donnant des résultats assez proches, de l'ordre de 0,2 à 0,5% dans la population générale. [4]

Pour la caisse d'assurance maladie du régime général, la prévalence des exonérations pour « spondylarthrite ankylosante grave » est de 47 +/-5 pour 100000 (0,0047%) personnes relevant du régime général. Celle des autres spondylarthropathies ne peut être appréciée comme il n'y a pas de prise en charge prévue dans le cadre des ALD. Ces chiffres n'ont pas réelle valeur épidémiologique car seule certaine spondylarthropathie grave sont déclarées et d'autres patients déclarés souffrent d'une tout autre affection. [2]

Les données françaises les plus récentes sont fournies par les enquêtes EPIRHUM 1 et 2 réalisées par la section épidémiologie de la Société Française de Rhumatologie. Cette étude multi-régionale de cinq régions françaises a étudié la prévalence de la spondylarthrite ankylosante et des spondylarthropathies à partir de dépistage par appel téléphonique. Il est ressorti que la prévalence des SpA est de 0,3% (aussi élevé que la polyarthrite rhumatoïde) dont la moitié ayant le diagnostic de spondylarthrite ankylosante. [4]

La prévalence de la spondylarthrite estimée dans les populations caucasiennes varie de 0,1 à 1,6%. Les études récentes suggèrent que la prévalence de la spondylarthrite est proche de celle de la polyarthrite rhumatoïde. [5]

Tableau I : Prévalence et incidence des spondylarthrites (SpA)

	SA incidence (cas par 100 000 habitants)	Prévalence SA (%)	Prévalence SpA (%)	HLA-B27 (%)
France			0,3	
Norvège	7,26-10	1,1-1,4		16
Finlande	6,9	0,15-1,6		12-16
Islande		0,13		15
Allemagne		0,55-0,86	1,73-1,9	9,5
Tchécoslovaquie	6,4	0,94		
Italie		0,37	1,06	
Grèce	1,5	0,24-0,29	0,49	5,4
États-Unis		0,19-0,54		
Japon	0,48 (SpA)	0,007-0,2	9,5	0,5
Indiens Haida		4,5-10		50
Esquimaux Alaska		0,2-0,4	2,5	25-40

SA : Spondylarthrite ankylosante ; HLA : Human leucocyte antigen [5]

Des facteurs de susceptibilité génétique associés à des facteurs environnementaux jouent un rôle dans la survenue de la maladie, le facteur le plus documenté est l'antigène HLA-B27. La prévalence du HLA-B27 contribue à environ la moitié du risque génétique des SpA. Les populations avec un fréquence élevée de ce gène ont le plus souvent une incidence et une prévalence plus élevées de SpA. La prévalence du HLA-B27 varie en fonction de l'ethnie, de 0% en Afrique centrale et les Aborigènes d'Australie à 50% chez les indiens d'Amérique. En

Europe de l'Ouest, la prévalence est de 3 à 15%. L'antigène HLA-B27 est présent chez environ 90 à 95% des patients atteints de SA mais le risque de développer une SA est de 6% chez les individus HLA-B27 donc le fait de porter cet antigène ne veut pas forcément dire qu'on développera la maladie. Ceci prouve que d'autres facteurs rentrent en ligne de compte. [5]

II.2. Sex-ratio

Au niveau du sex-ratio, cela dépend du type de spondyloarthrite. Depuis quelques années, les formes féminines sont de plus en plus fréquentes non pas par évolution de la maladie mais parce qu'elles ont été longtemps confondues avec d'autres rhumatismes inflammatoires. Ainsi le sex-ratio pour la spondylarthrite ankylosante était de 10 hommes pour 1 femme il y a une dizaine d'années et est maintenant évalué à 2-3 hommes pour 1 femme. Par contre si on considère toutes les spondylarthropathies le sex-ratio a tendance à s'égaliser. [4]

Concernant la sévérité de la maladie, il y a plus de formes graves chez les hommes. Il semble que la forme féminine atteigne plus souvent le rachis cervical et thoracique et soit moins ankylosante, cependant le handicap et les douleurs sont similaires. [5]

Tableau II : Prévalence, association avec HLA-B27 et sex-ratio des différentes spondylarthropathies

Spondylarthropathies	Prévalence (population caucasöide) (%)	Association avec HLA-B27 (%)	Risque relatif	Sex-ratio
Spondylarthrite ankylosante	0,2 à 0,5	90 à 95	90	2-3H/1F
Arthrite réactionnelle	0,1	60 à 80	35	2-6H/1F pour forme génito-urinaire
Rhumatisme psoriasique	0,1	40 à 70	10	1H/1F pour forme digestive
Arthrite associée à une maladie inflammatoire intestinale	0,01	30 à 60	10	1H/1F

Dans la population la prévalence de HLA-B27 est de 7 à 10%. Le risque relatif évalue la probabilité d'apparition d'une spondylarthropathie dans une population caucasöide quand le sujet porte un allèle HLA-B27. H : homme ; F : femme. [4]

II.3. Âge de début

La spondylarthrite ankylosante est une maladie débutant chez le sujet jeune entre 15 et 40 ans, en moyenne à 26 ans, souvent à la fin de la croissance. Récemment il a été montré qu'il existe d'authentiques spondyloarthrites chez l'enfant. En Europe, 10 à 15% des spondylarthropathies débutent avant l'âge de 15 ans et 30% au Maghreb. Plus rarement certaines formes débutent tardivement, après 50 ans. [6,4]

Dans des études récentes réalisées en Allemagne et en Norvège, il a été montré que le retard diagnostique est d'environ 8 ans. Ainsi le diagnostic était porté à l'âge de 33 ans en moyenne chez les patients HLA-B27+ et de 39 ans chez les patients HLA-B27-. Ceci s'explique par un délai de plusieurs années entre les rachialgies inflammatoires et l'apparition de la sacro-iliite radiologique.

Comme la normalité des radiographies, au stade précoce de la maladie, ne signifie pas absence de lésions inflammatoires, il est nécessaire de s'intéresser au concept de spondylarthropathies pour englober plus de patients. Plusieurs études ont montré que les patients ayant des signes cliniques évocateurs de spondylarthrite ankylosante mais sans sacro-iliite radiologique ont développé par la suite, sur le long terme (5 à 10 ans), une sacro-iliite radiologique. Ou des patients ayant une spondylarthropathie indifférenciée depuis moins de 2 ans ont évolué dans 68% des cas vers une spondylarthrite ankylosante au bout de 11 ans. [6]

III. Physiopathologie

La caractéristique fondamentale de la spondylarthrite ankylosante est une atteinte inflammatoire du squelette axial bien qu'il est possible que des atteintes périphériques soit présentes. Mais quelque soit la localisation des atteintes, il existe une individualité anatomique propre à la spondylarthrite ankylosante. Dans tous les cas, la cible de la réaction inflammatoire est l'enthèse (enthésite) qui est la zone d'insertion des tendons (tissu reliant le muscle à l'os), des ligaments (tissu reliant deux os), des capsules (tissu en forme de manchon qui entoure l'articulation synoviale formant la cavité synoviale) et des fascias (membrane fibro-élastique qui recouvre ou enveloppe une structure anatomique) dans l'os (voir schéma ci-dessous). Ceci a été prouvé par des biopsies d'enthèses et plus récemment des données d'imagerie ont conforté ce point de vue et a permis de découvrir qu'au cours de la spondylarthrite ankylosante, les arthrites seraient secondaires aux enthésites. [2]

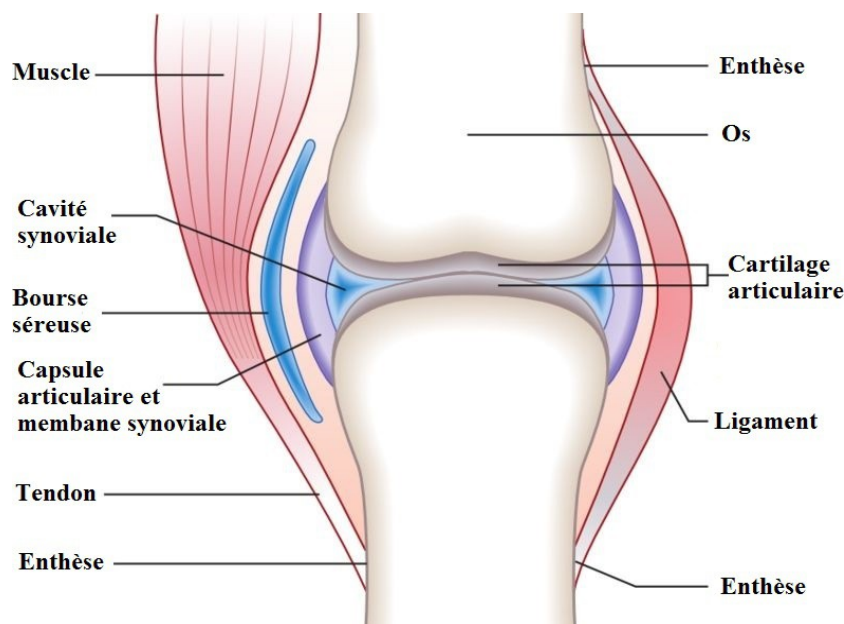


Fig 1 : Schéma d'une articulation montrant les enthèses

III.1. L'enthèse normale

L'enthèse est un tissu capable de résister aux forces de compression et de distension qui s'y exercent. On en distingue deux variétés, les enthèses fibreuses et fibrocartilagineuses.

Les enthèses purement fibreuses concernent les insertions tendineuses et ligamentaires des os longs, où les fibres de collagène s'attachent directement à l'os. Les fibres qui continuent au sein de l'os prennent le nom de fibres de Sharpey.

Les enthèses fibrocartilagineuses sont plus complexes et sont définies par quatre zones histologiques consécutives :

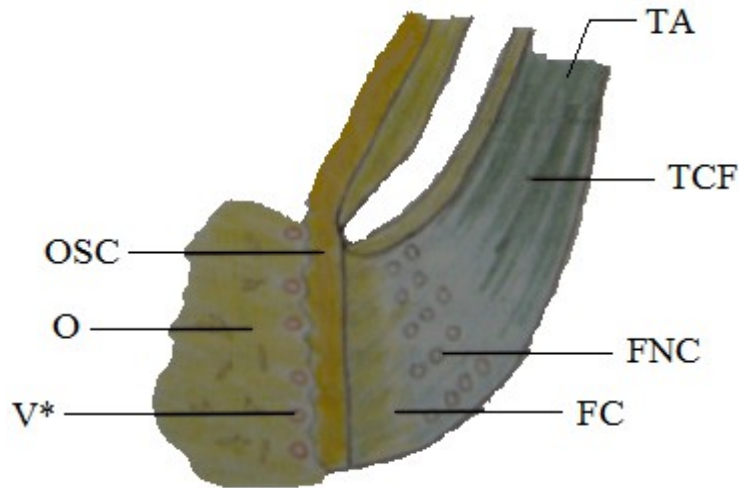
- une zone tendineuse innervée mais avasculaire en continuité avec le corps musculaire, composée de fibres de collagène parallèles et recouvertes de fibroblastes allongés (cellule présente dans le tissu conjonctif et sécrétant la matrice extracellulaire, elle renouvelle le collagène par exemple);
- une zone de fibrocartilage non minéralisé en rangées parallèles, où les fibroblastes sont remplacés par des chondrocytes arrondis (cellules composant le cartilage et synthétisant les composants du cartilage), mais les fibres de collagène s'orientent diversement ;
- puis le fibrocartilage se minéralise, se chargeant en sels minéraux et en cristaux

d'hydroxyapatite ;

- enfin, les colonnes fibrocartilagineuses se prolongent par des travées osseuses.

Ces enthèses, dont fait partie le talon d'Achille, sont particulièrement adaptées pour résister aux contraintes mécaniques.

Fig 2 : Schéma de l'enthèse calcanéenne du tendon d'Achille (TA)



Du tendon vers l'os : l'enthèse est constituée d'un tissu conjonctif fibreux (TCF) contenant des fibroblastes, puis d'un fibrocartilage non calcifié (FNC), d'un fibrocartilage calcifié (FC) et finalement de l'os sous-chondral (OSC). O: os ; V* : vascularisation, d'où proviennent les cellules inflammatoires de l'enthésite de la spondylarthrite ankylosante.

Les protéines et protéoglycanes des enthèses ont été caractérisés. Comme les tendons, elles contiennent des collagènes de types I, III, V et VI, de la décorine, du biglycane, de la fibromoduline et du lumican. Comme le cartilage, elles contiennent du collagène de type II et de l'aggrécane.

Les enthèses sont richement innervées, elles contiennent des récepteurs proprioceptifs et de la douleur et deviennent facilement douloureuses lors de contraintes excessives.

La vascularisation des enthèses dérive des vaisseaux du périoste (le périoste est un ensemble de couches de la périphérie des os longs et des os plats qui assurent la croissance en épaisseur, ce tissu est apte à assurer l'insertion des tendons et ligaments sur l'os) se situant à la base de l'enthèse mais aussi provenant du tendon lui-même et de la moelle osseuse.

L'enthèse a surtout une activité métabolique chez le sujet jeune en croissance. Au début, il n'existe pas de zone calcifiée, puis au fur et à mesure apparaissent des remaniements dégénératifs qui prédominent dans les sites les plus sollicités et provoquent des altérations des chondrocytes de la zone fibrocartilagineuse, un épaissement de la zone calcifiée et une résorption ostéoclastique de la zone osseuse. [2]

III.2. L'enthésite

L'enthésite est la cause majeure des symptômes et du risque d'ankylose. Il existe une atteinte préférentielle des enthèses les plus sollicitées comme le tendon d'Achille mais toutes les structures ostéoarticulaires comportant des enthèses peuvent être touchées. Les enthésites débutent par des lésions inflammatoires aiguës au site d'attachement à l'os (ostéite qui se traduit au début par des érosions osseuses) puis apparaît une cicatrisation fibreuse et évoluant vers une ossification qui peut s'étendre vers le ligament ou le tendon, formant un enthésophyte, ou le périoste et être à l'origine d'appositions périostées. Dans les formes évoluées, la prolifération osseuse va entraîner une fusion osseuse responsable d'une ankylose. [2]

Sur la radiographie ci-dessous on peut observer une calcanéite postérieure (enthésopathie typique à l'insertion du tendon d'Achille) ainsi qu'un enthésophyte en regard de l'insertion de l'aponévrose plantaire.

Fig 3 : Radiographie du pied/calcanéum



La sacro-iliite (inflammation de l'articulation sacro-iliaque) est précoce et presque constante au cours de la SA. Les articulations sacro-iliaques sont histologiquement proches des enthèses car constituées en grande partie de fibrocartilage recouvrant l'os et elles sont faites en majeure partie de ligaments. Une étude récente a bien montré l'enthésite des sacro-iliaques au cours de la SA.

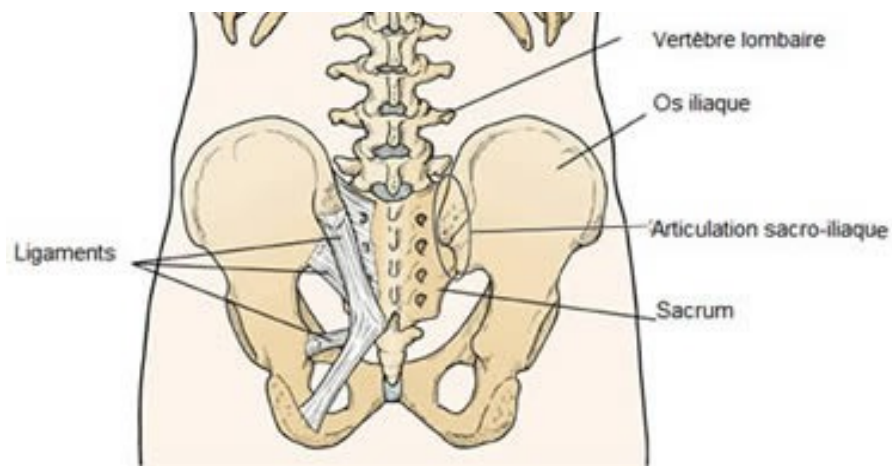


Fig 4 : Squelette axial inférieur, articulation sacro-iliaque

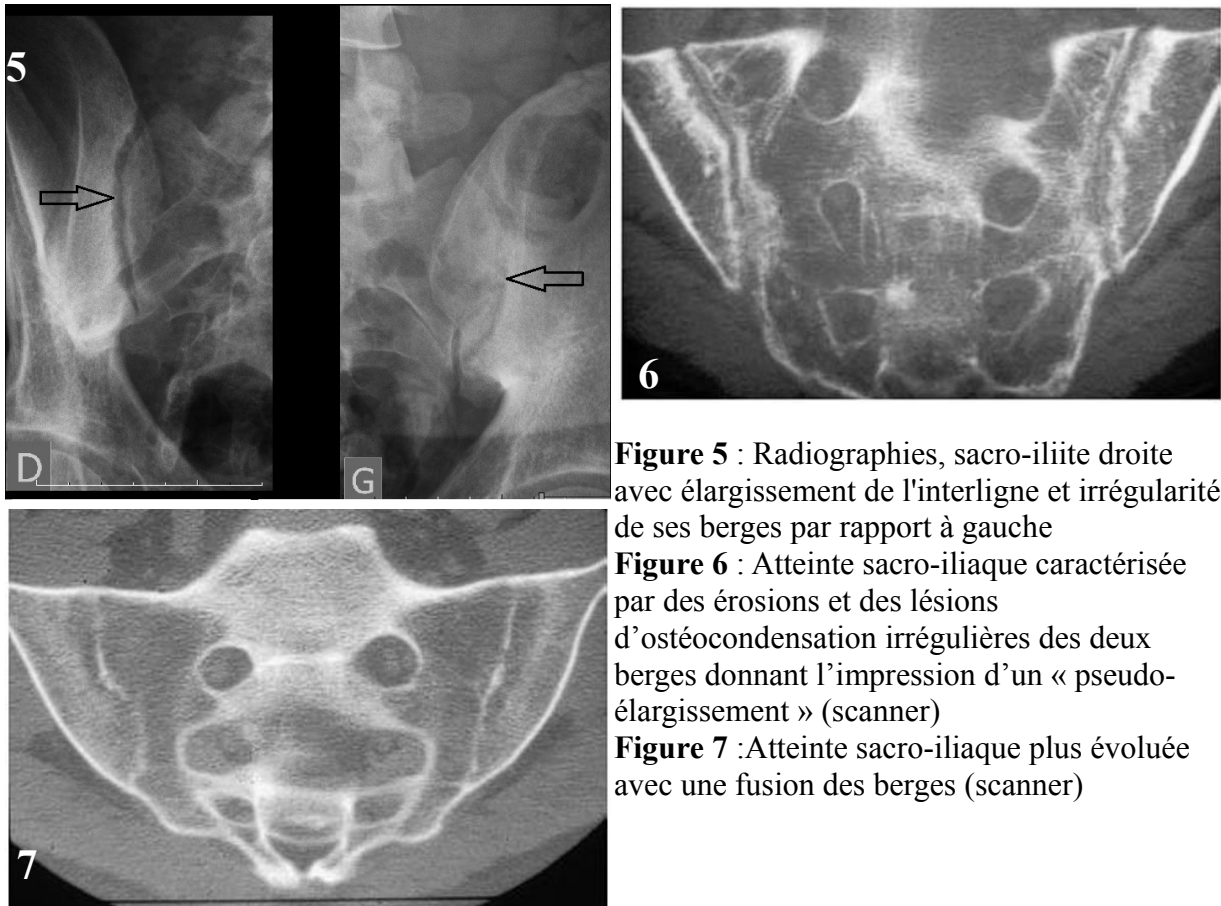


Figure 5 : Radiographies, sacro-iliite droite avec élargissement de l'interligne et irrégularité de ses berges par rapport à gauche

Figure 6 : Atteinte sacro-iliaque caractérisée par des érosions et des lésions d'ostéocondensation irrégulières des deux berges donnant l'impression d'un « pseudo-élargissement » (scanner)

Figure 7 : Atteinte sacro-iliaque plus évoluée avec une fusion des berges (scanner)

Le disque intervertébral est formé d'un annulus fibreux qui est une enthèse entourant le nucleus pulposus. Cet annulus s'insère entre les corps vertébraux. Les lésions initiales (enthésites à la périphérie de l'anneau) se traduisent par une érosion du bord de la vertèbre (signe de Romanus) avec une « mise au carré ». Ensuite au cours de l'évolution apparaît un enthésophyte appelé syndesmophyte, qui dans certaines formes évoluées donne l'aspect de « colonne bambou » (fusion des vertèbres). [4]

Fig 8 : Schéma et dessin du disque intervertébral

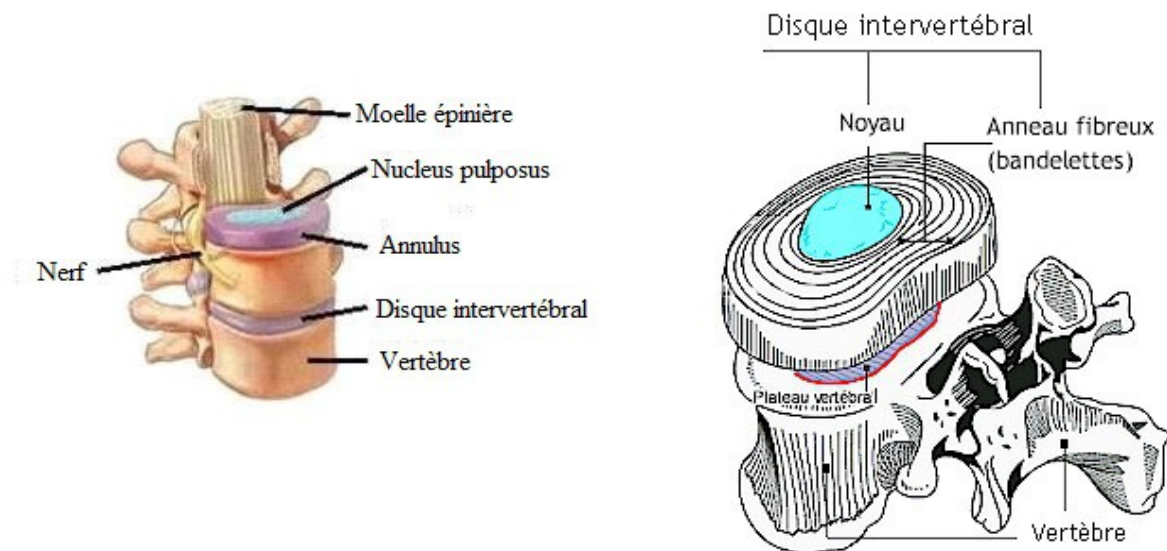
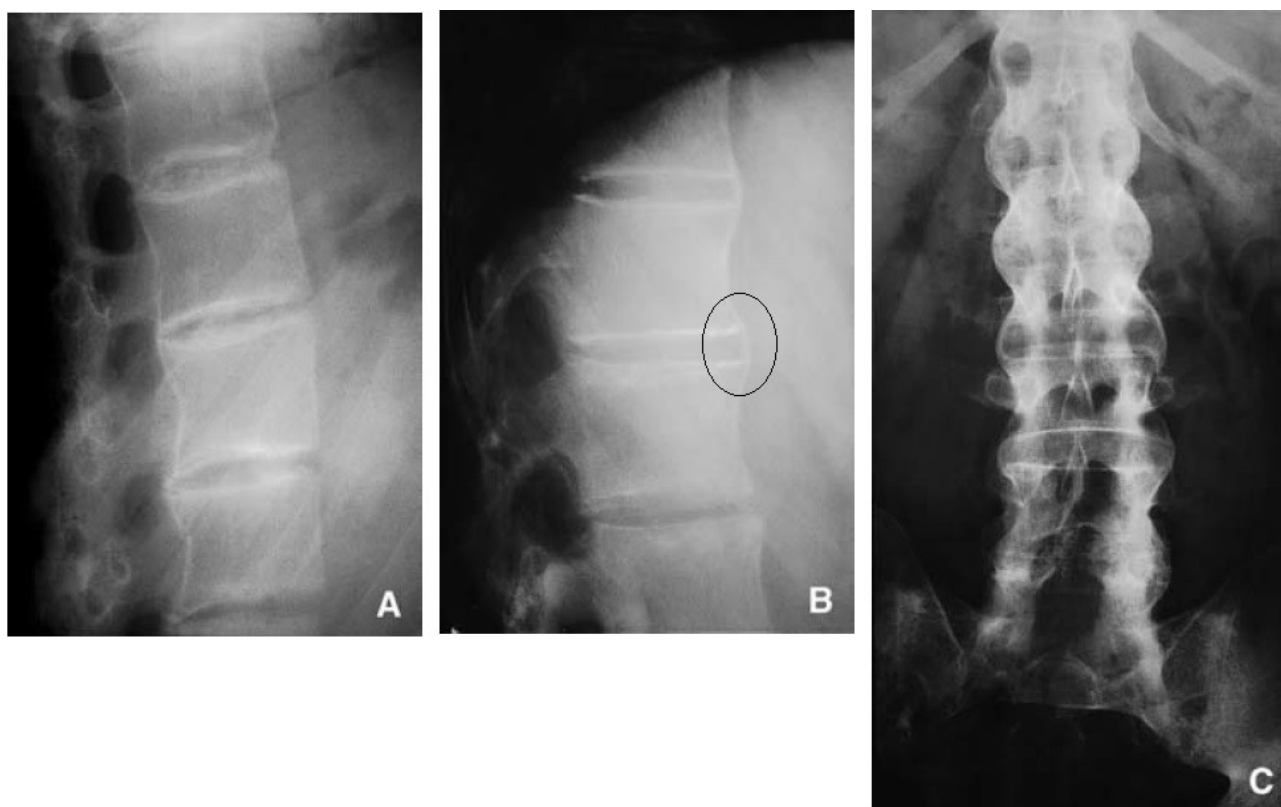


Fig 9 : Radiographies du rachis lombaire



A : Radiographie du rachis lombaire de profil, lésions érosives et condensantes (ostéite) des bords vertébraux (signe de Romanus) responsable d'une mise au carré.

B : Radiographie du rachis lombaire de profil, apparition de reconstruction osseuse, le syndesmophyte.

C : Radiographie du rachis lombaire de face, aspect évolué de « colonne bambou », fusion ossifiante des structures rachidiennes. [4]

Toutes les enthèses périphériques peuvent être touchées. Les localisations les plus fréquentes sont le calcaneus (os du talon), les articulations claviculaires, la symphyse pubienne et les interphalangiennes distales. [4]

III.3. Biomarqueurs

Il y a un intérêt croissant concernant les biomarqueurs pour répondre à plusieurs questions cruciales dans la spondylarthrite. Les mécanismes moléculaires dans la spondylarthrite et la polyarthrite rhumatoïde ne sont pas du tout similaires. Les biomarqueurs les plus étudiés dans la spondylarthrite sont des médiateurs de l'inflammation, la voie d'activation du système immunitaire, des sous-produits indirects de l'inflammation ou des facteurs du renouvellement articulaire.

La protéine C-réactive (CRP) est un marqueur de la phase aiguë qui est surexprimée chez environ 50% des patients atteints de spondylarthrite. Il a été récemment montré que les taux d'amyloïde sérique A (SAA) étaient également élevés dans la spondylarthrite. La synthèse de la CRP est contrôlée par l'interleukine-6 (IL-6).

Les concentrations d'un certain nombre de cytokines pro-inflammatoires telle que le TNF- α , l'IL-7, l'IL-17 et l'IL-23 sont élevées dans le sérum des patients atteints de spondylarthrite. L'IL-23 induit une polarisation des lymphocytes T CD4 naïfs en cellules Th17, producteurs d'IL-17. Des taux élevés d'IL-17 ont également été trouvés dans le liquide synovial de patients atteints de spondylarthrite. L'IL-17 stimule la production du TNF α et des cytokines Th1, contrôle la néogenèse lymphoïde, inhibe les lymphocytes T régulateurs

(régulant la réponse immunitaire) et favorise l'ostéoclastogenèse (synthèse d'ostéoclastes responsables de la résorption osseuse). [25]

III.4. Ossification

L'ossification des enthèses est un processus de cicatrisation se faisant en deux temps, c'est une évolution vers un tissu fibreux suivi d'un processus d'ossification.

Le mécanisme de formation osseuse au cours de la maladie n'est pas totalement élucidé, il est complexe et multifactoriel mettant en jeu des acteurs cellulaires, des facteurs de croissance, des voies de signalisation et dont l'activité est modulée entre autres par les cytokines pro-inflammatoires.

Les macrophages pourraient jouer un rôle important car très présent au site inflammatoire. Ils pourraient produire du TGF- β , présent dans les biopsies sacro-iliaques au cours de la SA, qui a un rôle dans la différenciation du cartilage et dans l'ossification. L'étude immuno-histologique montre un œdème et un infiltrat cellulaire inflammatoire dans la moelle osseuse entourant l'enthèse composé de lymphocytes T CD8+ et CD4+.

Au cours de la SA, l'enthésite est l'atteinte initiale mais la raison de cette spécificité n'est, à ce jour, pas encore comprise. Les modèles animaux ont permis d'émettre une hypothèse d'une pathologie auto-immune dirigée contre l'aggrécane (protéoglycane présent dans le cartilage et le fibrocartilage). Les facteurs biomécaniques jouent aussi un rôle compte tenu de l'atteinte préférentielle des sites supportant le plus de contraintes. [2,18]

À l'échelon cellulaire, il y a deux systèmes régulant les mécanismes locaux d'ossification et qui peuvent être impliqués dans l'ossification de l'enthèse de la spondylarthrite. Il s'agit des BMP et la voie de signalisation Wnt.

Les BMP (*Bone Morphogenetic Proteins*, qui sont des facteurs de croissance) jouent un rôle important dans l'ossification endochondrale. Les BMP sont induites dans différents types cellulaires par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 et le TNF. L'utilisation d'un inhibiteur de BMP (chez des modèles animaux par transfert de gènes) protège de l'arthrite et de l'ankylose.

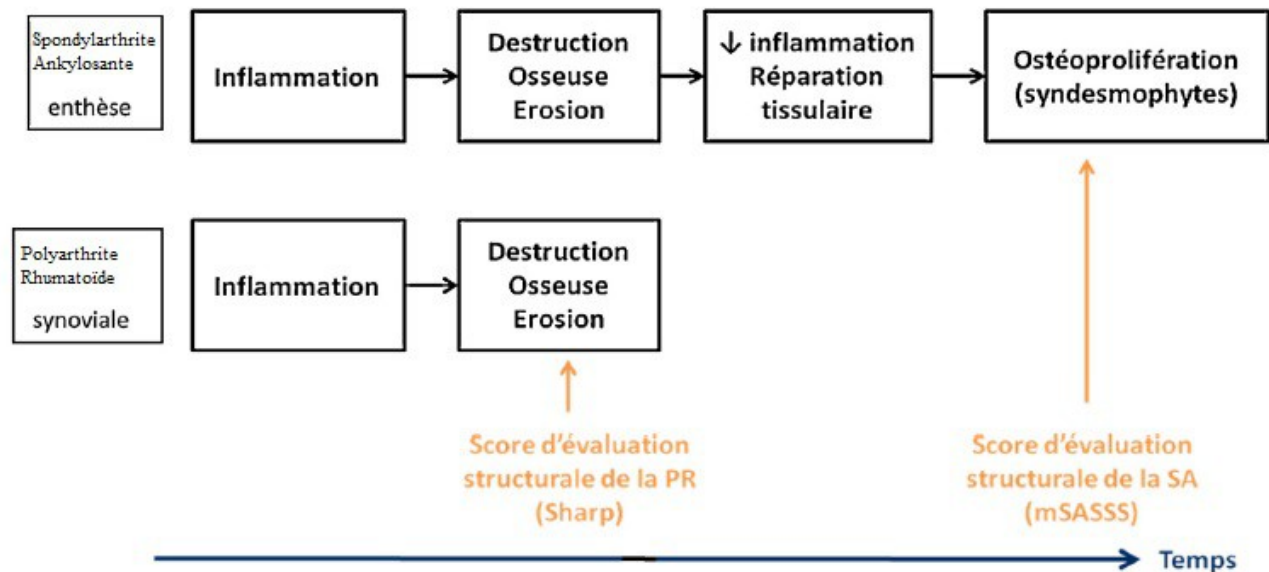
La voie de signalisation Wnt participerait en partie dans les stades plus tardifs de la formation osseuse endochondrale. Plusieurs inhibiteurs de cette voie Wnt sont connus en particulier DKK-1 et la sclérostine (qui est aussi inhibiteur de BMP).

Il a été montré que les contraintes mécaniques exercées sur l'ostéocyte pouvaient stimuler sa production de BMP et pouvait aboutir à une diminution de DKK et sclérostine et ainsi à une activation de Wnt. Ce qui pourrait expliquer la localisation préférentielle de l'ossification aux zones de sollicitation mécanique intense que sont les enthèses.

Les taux de sclérostine et de DKK-1 sont significativement plus bas chez les patients atteints de spondylarthrite et non traités par anti-TNF α et sont associés à la formation de nouveaux syndesmophytes. Les taux de BMP circulantes sont significativement plus élevés chez les patients atteints de spondylarthrite avec ankylose par rapport à ceux sans ankylose.

L'importance de ces différents acteurs et activateurs peut varier en fonctions des stades évolutifs du processus. L'inflammation et l'ossification seraient liées, avec un stade intermédiaire (voir la figure suivante) de résolution de l'inflammation et de réparation tissulaire permettant le développement de l'ossification secondaire. [18]

Fig 10 : Évolution des lésions locales de la spondylarthrite ankylosante vs polyarthrite rhumatoïde



III.5. La génétique

Les formes familiales de SA sont très fréquentes donc indiquent une forte prédisposition génétique. Cela est confirmé par un taux de concordance extrêmement élevé entre jumeaux monozygotes. Le risque de développer la maladie est 40 à 60 fois plus élevé si un frère, une sœur ou un parent est atteint. On estime que le HLA-B27 serait responsable du tiers de la prédisposition génétique, en interaction avec d'autre(s) gène(s), cette maladie est qualifiée de pathologie multigénétique.

III.5.1. HLA-B27

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est une région génétique qui code pour de nombreux facteurs impliqués dans la réponse immunitaire et la réaction inflammatoire notamment les molécules HLA (*human leukocyte antigen*) et les cytokines de la famille des TNF (TNF- α , TNF- β et lymphotoxine). Les gènes codant pour les molécules HLA sont extrêmement polymorphes dans la population générale. L'association importante entre le HLA-B27 et les différents types de SpA a été découverte en 1973 puis largement confirmée depuis. Dans la population française, la fréquence de HLA-B27 est de 7,5% tandis qu'elle est de 90% chez les patients atteints de SA. Aussi le risque relatif de développer la maladie est 100 fois plus élevé chez un porteur HLA-B27 que chez un non porteur. Par contre, être HLA-B27 positif ne suffit pas à provoquer la maladie. En effet, la prévalence de la maladie est estimée à 0,3% de la population adulte et seuls 3 à 6% des porteurs de cet allèle développent une SA. Cela prouve l'existence d'autres gènes de susceptibilité nécessaire au développement de la maladie. Surtout qu'il existe une proportion significative de patients non HLA-B27 développant la maladie, confirmant que d'autres facteurs génétiques et environnementaux peuvent agir indépendamment de HLA-B27.

En fait, on a répertorié des sous-types de HLA-B27 (de HLA-B*2701 à HLA-B*2723) dont les plus fréquents ont été clairement associés à la SA.

Même si l'on sait qu'il y a une association extrêmement forte entre HLA-B27 et SA, on ne connaît pas son rôle direct permettant de l'impliquer. Mais les modèles animaux (rats) transgéniques pour la molécules HLA-B27 développent spontanément un tableau de SpA (inflammation rhumatismales, intestinales et cutanéomuqueux).

Plusieurs hypothèses ont été proposées lors de nombreux travaux de recherche pour connaître le rôle de HLA-B27. La théorie du « peptide arthritogène » où HLA-B27

présenterait un (ou plusieurs) peptide(s) provenant d'antigène(s) exprimé(s) dans les enthèses ou les articulations et ainsi déclencherait une réaction immunitaire. Ou le « mimétisme moléculaire » qui provoque une réaction immunitaire croisée, lors d'une infection bactérienne, entre un antigène bactérien et des peptides du soi (HLA-B27 lui-même ou présentés par HLA-B27). Ou la molécule HLA-B27 perturberait le fonctionnement cellulaire normal et provoquerait un stress cellulaire qui déclencherait une réponse immunitaire et inflammatoire délétère. [2]

III.5.2. Autres gènes

D'autres allèles HLA-B sont parfois associés à la SA, le principal étant HLA-B60.

D'autres gènes ont récemment été impliqués, notons que nombre d'entre eux sont liés à la voie Th17, elle-même liée à la réponse anti-infectieuse contre les bactéries et levures. Ce qui pourrait suggérer une origine infectieuse dans le déclenchement de la maladie. [7]

L'axe IL23/Th17 (IL-23 est une cytokine pro-inflammatoire) est annoncé comme un acteur majeur de la physiopathologie de la spondyloarthrite. L'intestin a un rôle majeur dans l'activation de la voie IL-23. Il a été suggéré un lien entre le microbiote intestinal et la sur-expression d'IL-23 observée dans la spondylarthrite. Ainsi l'intestin serait un site d'hyperproduction d'IL-23. Dans un modèle animal, il a été récemment montré que l'IL-23 médiait et amplifiait la réponse inflammatoire intestinale à un agent bactérien et le développement d'un tableau de spondylarthrite. Ainsi des perspectives thérapeutiques peuvent émerger en ciblant l'IL-23 offrant des résultats intéressants sur l'ensemble des manifestations de spondyloarthrite. [19]

III.6. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux responsables de la survenue d'un rhumatisme inflammatoire chronique comme la SA, que se soit au début ou lors des poussées, restent pour la plupart inconnus.

III.6.1. Flore bactérienne

La flore bactérienne joue un rôle déclenchant surtout pour les arthrites réactionnelles qui représentent seulement 2% des SpA. Les arthrites réactionnelles sont des poussées d'arthrite stérile survenant plusieurs jours ou semaines après une infection bactérienne intestinale ou urétrale (comme *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella* et *Campylobacter jejunii* pour l'intestin et *Chlamydia trachomatis* pour l'appareil génital). [2]

Il existe des arguments prouvant le lien entre inflammation de la muqueuse digestive et SA. La fréquence de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique (RCH) est de 5 à 10% au cours des SA soit 20 fois plus que la population générale. Même sans MICI (Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin) avérée, il existe des perturbations inflammatoires de la muqueuse digestive. Cela peut s'expliquer par des facteurs de prédisposition génétique communs. L'étude du rat transgénique HLA-B27 a montré le développement d'une RCH précédant l'apparition d'arthrites périphériques.

Le microbiote intestinal aurait un rôle dans la survenue d'une inflammation de la muqueuse intestinale mais aussi des manifestations articulaires. Les rats HLA-B27 élevés en isolateur stérile (donc sans bactérie) n'ont pas développé d'inflammation intestinale ni d'arthrites, cela prouve l'implication du microbiote intestinal. [7]

III.6.2. Tabac

Le tabagisme est l'un des facteurs de risque majeur dans l'apparition de la polyarthrite rhumatoïde mais n'influencerait que le déclenchement sans influencer la sévérité. C'est pourquoi on s'est intéressé à une similitude avec la spondylarthrite ankylosante. Selon l'étude française (DESIR), chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, le tabac a été

associé à une augmentation de la maladie, à une altération fonctionnelle plus importante, à une qualité de vie plus médiocre et à plus de lésions radiographiques. Une étude Suisse (SCQM axial Spa) a confirmé ces résultats à l'inclusion des patients. Mais l'évolution dans le temps entre fumeurs et non fumeurs est parfaitement parallèle. Si les fumeurs semblent avoir une activité plus importante de la maladie à l'inclusion, c'est parce qu'ils consulteraient beaucoup plus tardivement un rhumatologue, mais une fois traités ils répondent de la même façon aux traitements. Cependant une évolution plus défavorable et une activité plus élevée ont été constatés chez les fumeurs mais uniquement ceux avec une CRP et une vitesse de sédimentation (VS) élevées à l'inclusion. Ceux-ci ont un risque de progression radiographique plus élevé (apparition de syndesmophytes et progression des lésions rachidiennes préalables). Ces données suggèrent une interaction entre le tabac et l'inflammation dans la SA, mais les mécanismes de cette interaction ne sont pas connus jusqu'à présent.

Par contre le tabac favorise de façon certaine une mauvaise évolution de la maladie concernant les maladies cardio-vasculaires. Les patients présentant une SA ont un risque plus élevé de maladie cardiaque et vasculaire cérébrale. Ces maladies sont la cause la plus fréquente de décès et la principale cause de mortalité observée dans le SA. Donc diminuer l'exposition au tabac réduit le risque cardio-vasculaire additionnel et améliore potentiellement leur devenir à long terme. Surtout que les patients ayant une SA sont relativement jeunes et l'arrêt du tabac évitera une consommation chronique. [8]

III.6.3. Vitamine D et ensoleillement

Une méta-analyse récente s'est intéressée à l'influence potentielle de la vitamine D dans la spondylarthrite. Elle montre que les patients atteints de spondylarthrite ont des taux sériques significativement abaissés de 25(OH)vitamine D par rapport à des témoins sains et que ces taux sont inversement corrélés à l'activité de la maladie. Une étude montre l'influence saisonnière sur les taux plus bas de vitamine D et l'activité plus élevée de la maladie. L'activité est donc plus marquée en hiver qu'en été. [29]

IV. Symptomatologie

[2]

IV.1. Manifestations rhumatismales

Dans la SA, on distingue les atteintes axiales qui concernent les atteintes pelvirachidiennes (bassin et rachis) et thoraciques des atteintes périphériques qui concernent les articulations périphériques. Ces atteintes sont variables d'un patient à l'autre, et au cours du temps chez un même patient. La maladie commence par une ou plusieurs poussées ne durant que quelques jours ou semaines, suivies de périodes de rémission complète pouvant durer plusieurs années. Ces atteintes d'apparence sans lendemain qui font penser à des manifestations aiguës retardent le diagnostic mais seront reconstituées a posteriori lors de l'interrogatoire. La SA débute en moyenne vers l'âge de 23 ans mais le diagnostic est retardé d'environ une dizaine d'années. Les formes féminines sont presque aussi fréquentes que les formes masculines. Moins de 10% des patients débutent leur maladie dans l'enfance et 90% des patients débutent leur maladie avant 45 ans.

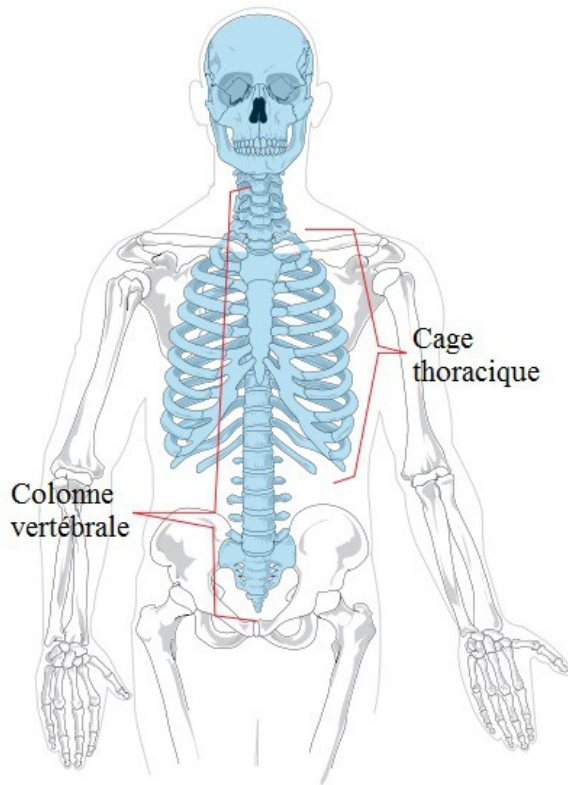


Fig 11 : Schéma représentant le squelette axial (en bleu) et bassin en vue antérieure

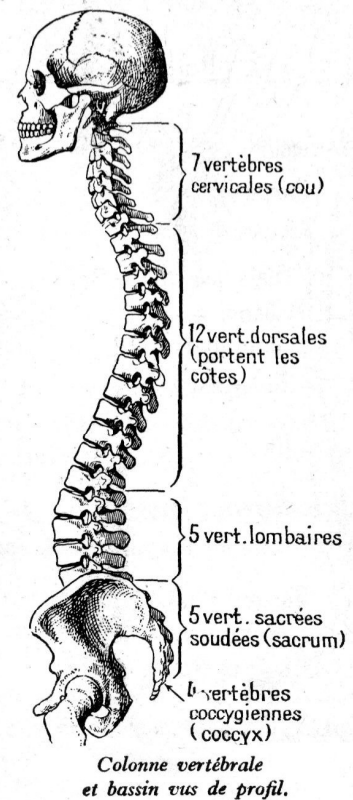


Fig 12 : Dessin de la colonne vertébrale, vue de profil

IV.1.1. Atteintes axiales

1) Atteinte lombo-pelvienne

C'est l'atteinte caractéristique de la maladie. Elle inaugure la maladie dans 2/3 des cas. Elle provoque des douleurs de la région lombaire et des fesses qui ont un rythme inflammatoire, prédominant en seconde partie de la nuit. Ces douleurs sont responsables de réveils brefs au début puis le patient est obligé de se lever pour se mouvoir afin de faire disparaître une sensation d'enraidissement. Ce qui le fait se lever plus tôt qu'à son habitude.

La sensation de raideur lombaire est prolongée, au-delà de 30 minutes voire plusieurs heures et cédant progressivement avec la mobilisation et l'activité de la matinée. L'enraidissement peut se manifester aussi après une période d'immobilité dans la journée.

Les douleurs au niveau des fesses (fessalgies) peuvent être unilatérales, bilatérales ou « à bascule » c'est-à-dire en alternance droite et gauche qui est un signe évocateur de la SA. Ces douleurs irradient à la face postérieure de la cuisse jusqu'au creux du genou ou plus rarement jusqu'au mollet (comme une sciatalgie). D'autres localisations au niveau du bassin sont fréquentes. Plus tardivement, il apparaît une diminution de la mobilité ainsi que des déformations, ces signes sont peu utiles pour un diagnostic précoce.

Le cycle douloureux de la SA se répète de façon fixe sans répit pendant au moins trois mois. La caractéristique majeure de l'atteinte pelvi-rachidienne de la SA est la répétition des douleurs nocturnes et la tendance à s'installer dans le temps. Dans 70 à 80% des cas les symptômes s'installent de façon progressive et insidieuse.

2) Atteinte thoracique

L'atteinte du rachis suit souvent une progression ascendante. Les douleurs débutent au niveau lombaire puis (ou parfois simultanément) atteignent la charnière dorso-lombaire puis tout le rachis dorsal. Cette atteinte est fréquente et suit aussi un rythme inflammatoire. Cela concerne les articulations disco-vertébrales mais aussi costo-vertébrales et costo-transversaires et provoque une difficulté à l'inspiration profonde voire une sensation d'oppression thoracique nocturne.

Il peut se manifester une atteinte thoracique antérieure. Elle concerne le sternum et les clavicules et donne des douleurs inflammatoires sternales et par conséquent une oppression douloureuse surtout nocturne. Si l'atteinte concerne tout le thorax, il éprouvera une oppression douloureuse extrêmement pénible et réduira la capacité de ventilation pulmonaire.

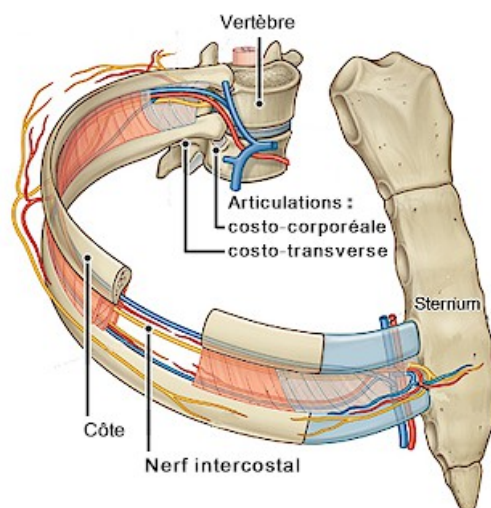


Fig 13 : Schéma montrant l'articulation costo-vertébrale et costo-transversaire

3) Atteinte du rachis cervical

Cette atteinte est rarement inaugurale et est inconstante. Elle ne survient le plus souvent qu'après les autres segments du rachis. Les douleurs cervicales s'accompagnent d'un enraidissement nocturne et matinal irradiant vers les omoplates et les trapèzes et peut irradier vers le cuir chevelu pouvant ressembler à des migraines.

4) Réponse aux AINS et évolution de l'atteinte axiale

Ce qui permet de distinguer la SA des pathologies dégénératives du rachis (comme l'arthrose), c'est l'extrême sensibilité aux AINS des symptômes au niveau axial. Après deux jours d'administration d'une dose suffisante d'AINS en fin de soirée, on diminue d'au moins 50% l'intensité des douleurs et l'enraidissement rachidien.

Si aucun traitement n'est mis en place, les douleurs deviennent de plus en plus permanente et toucheront progressivement tout le rachis et l'ankylose se fera dans une attitude vicieuse antalgique correspondant à une cyphose généralisée c'est-à-dire un effacement de la lordose lombaire, exagération de la cyphose dorsale avec projection du cou vers l'avant. Cela donne une allure particulière de tronc « en bloc ». Cette évolution est devenue exceptionnelle mais peut parfois s'installer de façon insidieuse sans manifestations douloureuses. Comme l'enraidissement initial est dû à l'inflammation ligamentaire, il est alors réversible. C'est l'ossification disco-vertébrale secondaire qui fixe le rachis. [2]

Le schéma ci-contre montre l'évolution vers la cyphose généralisée de la SA.

- La position normale de la colonne vertébrale est caractérisée par la lordose cervicale (A) puis la cyphose dorsale (B) et ensuite la lordose lombaire (C).
- d'abord il y a perte de la lordose lombaire (a)
- puis il y a exagération de la cyphose dorsale (b)
- puis l'ankylose empêche le patient de relever la tête (c)
- ensuite il y a perte de la lordose cervicale avec incapacité à regarder en face (d).

[9]

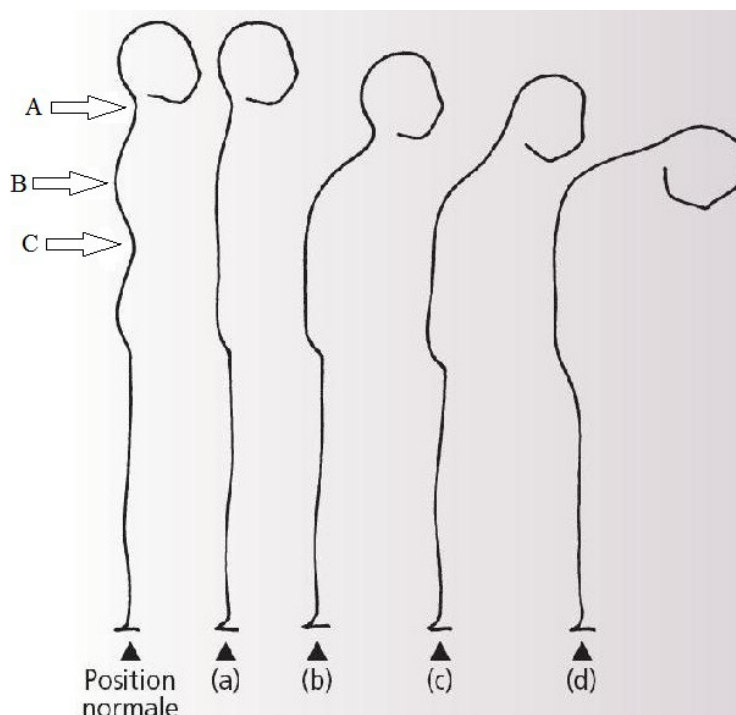


Fig 14 : Évolution de la cyphose généralisée de la SA

IV.1.2. Atteintes périphériques

1) Articulations

La fréquence des arthrites des membres est estimée entre 30 à 50%. Le syndrome articulaire périphérique caractéristique est une oligoarthritis des membres inférieurs. Plus rarement l'atteinte peut-être monoarticulaire ou polyarticulaire ce qui, pour les formes polyarticulaires, ne doit pas être confondu avec la polyarthrite rhumatoïde. Plusieurs caractéristiques permettent de différencier les arthrites de la SA de celles de la polyarthrite rhumatoïde comme l'atteinte préférentielle des grosses articulations, l'asymétrie des atteintes, l'association fréquente à une enthésopathie au voisinage, l'évolution souvent résolutive ou récidivante, l'atteinte distale des mains et des pieds sous forme de dactylite ou « doigts en saucisse ». Les arthrites les plus fréquentes sont celles de la hanche au niveau de l'articulation coxofémorale (coxites) dans 20 à 30% des cas et des épaules dans 20% des cas, ce qui témoigne généralement d'une maladie agressive et sévère. Elles surviennent souvent dans les cinq premières années d'évolution. Une atteinte du pied et de la cheville est parfois observée. Ces atteintes sont à la fois synoviale et enthésopathique.

2) Enthèses

Les enthésites périphériques au cours de la SA varient de 20 à 60% selon les études cliniques. Elles sont constatées tout le long de l'évolution et sont variables d'un jour à l'autre paraissant se déplacer. Les talalgies (douleur du talon) sont les plus caractéristiques et sont présentes dans 40% des cas. Ces talalgies sont rétro- et sous-calcanéennes. Elles ne se manifestent pas pendant la nuit mais lors des premiers pas au lever. Elles évoquent la SA quand elles s'améliorent à la marche, contrairement à celles d'origine mécanique, et si elles sont bilatérales ou à bascule.

IV.1.3. Symptomatologie des formes particulières de spondyloarthrite

1) Formes débutant tardivement

Les formes débutant tardivement (après 60 ans) ont une fréquence inférieure à 10%. Cela peut

être une révélation tardive d'une SA ayant donné lieu à une poussée brève à l'adolescence et donc passée inaperçue ou une véritable SA débutant après 60 ans. Les formes tardives ont quelques particularités à savoir une expression pelvirachidienne discrète, une atteinte initiale plus fréquemment cervico-thoracique, la présence d'œdèmes des membres inférieurs, d'arthrites périphériques, un syndrome inflammatoire biologique marqué et souvent réfractaire aux AINS et aussi la présence quelque fois de signes généraux comme une asthénie, un amaigrissement voire de la fièvre.

2) Formes juvéniles

Les spondylarthropathies juvéniles débutent vers l'âge de 11 ans (avec des extrêmes de 2 à 16 ans) et touchent 4 fois plus de garçons que de filles. Elles sont associées à la présence de l'antigène HLA-B27. Par contre le tableau clinique diffère des formes adultes : elle débute par des arthrites des membres inférieurs asymétriques, parfois associées à des douleurs/raideurs rachidiennes, des fessalgies et des douleurs d'enthésites (genoux, pied). Les manifestations axiales sont plus tardives. La maladie évolue aussi par poussées, cependant l'ankylose est rare même après plusieurs années mais des coxopathies ainsi que des lésions érosives au niveau des pieds peuvent être présentes. [30]

3) Formes féminines

Les symptômes des formes féminines sont plus ou moins identiques aux formes masculines mais l'évolution générale serait moins sévère. Les spondylarthrites féminines débutent après une grossesse dans 21% des cas.

Pendant la grossesse, différentes évolutions sont possibles, la symptomatologie s'améliore dans 39% des cas, s'aggrave dans 31% des cas et reste inchangée dans 30% des cas. [4] Les manifestations les plus fréquentes sont rachidiennes avec des douleurs chez 80% des malades. En fait, les douleurs rachidiennes sont autant la conséquence de la maladie que les contraintes mécaniques exercées sur le rachis par la grossesse elle-même. Par contre, les manifestations extra-rachidiennes, en particulier les arthrites et les uvéites semblent s'améliorer pendant la grossesse. Après l'accouchement, la reprise d'une activité de la maladie est observée chez une patiente sur deux. Les poussées de la maladie surviennent le plus souvent dans les 12 semaines suivant l'accouchement et concernent toutes les manifestations. Les poussées seront d'autant plus fréquentes que la maladie était active au moment de la conception. La présence de la maladie chez la femme enceinte n'est pas associée à un risque particulier pour l'enfant. Cependant les sacro-iliaques ankylosées peuvent être source de difficultés obstétricales.

Les spondylarthropathies ne semblent pas avoir une influence sur la fécondité ou la fertilité. Par contre certains traitements peuvent influencer la fertilité (voir partie « Traitement des formes particulières/Grossesse »). [2,31]

4) Formes HLA-B27 négatives

Environ 10% des patients sont HLA-B27 négatif. Leur début est plus tardif, le diagnostic est plus retardé et avec une fréquence plus faible d'uvéites.

IV.2. Manifestations extra-articulaires

La SA est une affection systémique et donc de nombreuses atteintes non rhumatismales sont possibles. Les atteintes les plus fréquentes sont celles de la peau et des phanères et celle des muqueuses oculaires et intestinales.

Plus rarement ont été observées des atteintes génitales comme l'urétrite aseptique, des prostatites et des orchio-épididymites également aseptiques évoluant de manière parallèle aux poussées. Une atteinte cardiaque est possible mais peu fréquente (<5% même après 10 ans d'évolution) et se manifeste par des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et par des

valvulopathies aortiques et/ou mitrales de type fuite (elle doit être dépistée par ECG et ensuite surveillée). Une atteinte pulmonaire peut être une conséquence de l'ankylose osseuse de la paroi thoracique. Un syndrome de l'œil sec de type syndrome de Gougerot-Sjögren a été associé de façon non fortuite à la SA. La coïncidence entre la sclérose en plaque et une SA pourrait être plus fréquente que ne le voudrait le hasard.

IV.2.1. Manifestations intestinales

Il existe des liens étroits entre inflammation des muqueuses digestives et SA. Les lésions digestives précèdent souvent l'atteinte articulaire.

La prévalence de la SA au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin est estimée à 1 à 6%. Les études cas-témoins réalisés ont révélé une spondylarthrite ankylosante chez 1,5% des patients masculins ayant une RCH (RectoColite Hémorragique) et chez 2,1% des patients atteints de MdC (Maladie de Crohn). Chez les femmes, les proportions étaient de 0,8% pour chaque maladie. Ces études prennent en compte seulement les pathologies déjà diagnostiquées. Mais si on prend en compte les patients ayant des symptômes de SA évalués par un rhumatologue cela permet de détecter une proportion plus élevée de SA. Ainsi la proportion des cas est de 2,6% pour la RCH et de 6% pour la MdC. Il a été suggéré que l'évolution de la SA associée à une maladie inflammatoire digestive serait moins sévère, ceci pourrait s'expliquer par la prévalence plus faible de HLA-B27 par rapport aux malades atteints de SA isolée.

Une étude prospective de 123 patients a précisé l'évolution vers la SA chez les patients ayant des lésions inflammatoires intestinales et ayant une suspicion de SA. Le suivi par coloscopie a duré 2 ans. Le développement d'une SA était plus fréquent (25%) chez les patients ayant des lésions inflammatoires asymptomatiques du tube digestif que chez les patients sans lésions (5%). Cette étude montre que les lésions inflammatoires intestinales annonceraient une SA chez les patients ayant des manifestations articulaires non classées.

La prévalence des maladies inflammatoires du tube digestif chez un patient atteint de SA est variable en fonction du mode de dépistage. Chez 50% des malades atteints de spondylarthrite ankylosante, il a été retrouvé des lésions inflammatoires endoscopiques. Il a été montré que les patients atteints de SA et qui ont développé une maladie inflammatoire de l'intestin avaient eu des lésions inflammatoires histologiques et asymptomatique du grêle et du colon quelques années avant. Mais ces lésions ne seront pas forcément liées à une maladie inflammatoire active car elles ne concernent que 10% des patients.

La plupart des patients atteints de SA prennent des AINS et on sait qu'ils peuvent provoquer des ulcérations digestives. Cependant aucun lien n'a été montré avec les lésions intestinales. Dans une série de 354 coloscopies, la proportion de lésions inflammatoires était la même chez les patients prenant des AINS et ceux n'en prenant pas. Par contre les AINS favoriseraient la persistance ou l'aggravation des lésions inflammatoires digestives dans la SA.

IV.2.2. Manifestations psoriasiques

Le psoriasis est fréquemment observé au cours de la SA (15 à 20%) alors que dans la population générale la fréquence est de 3 %. L'atteinte cutanée précède souvent les signes articulaires (70% des cas), en moyenne 10 à 12 ans. Elle peut apparaître secondairement aussi. Par contre, ces signes cutanés sont souvent discrets et sont situés notamment au cuir chevelu, autour de l'ombilic, dans le sillon inter-fessier et aux phanères.

Psoriasis typique :

Il est caractérisé par des lésions érythémato-squameuses bien limitées, arrondies, ovalaires ou polycycliques recouvertes d'une couche squameuse de couleur blanchâtre à gris argenté. L'atteinte peut être étendue avec une desquamation spontanée. Le grattage des squames à la curette fait apparaître des gouttelettes de sang appelé signe de la « rosée

sanglante ». Dans les formes chroniques de psoriasis, les lésions sont peu prurigineuses mais elles sont prurigineuses dans les formes éruptives, évolutives et inflammatoires (20 à 30% des cas). Ces lésions sont souvent bilatérales, symétriques et sont situées aux zones de contact : coudes, bords internes des avant-bras, genoux, région lombo-sacrée, cuir chevelu, faces antérieures des jambes, paumes, plantes des pieds, ongles et ombilic.

Il existe différentes formes cliniques de psoriasis :

- Le psoriasis en goutte qui se manifeste sur un mode éruptif lors de poussées fébriles aiguës avec des lésions de formes lenticulaires ou punctiformes très nombreuses.
- Le psoriasis pustuleux qui apparaît d'emblée ou sur un psoriasis pré-existant déclenché par des médicaments, une vaccination, une infection ou une grossesse. Le plus fréquent est le psoriasis pustuleux palmoplantaire
- Le psoriasis érythrodermique qui est une forme généralisée à plus de 90% des téguments mais qui est rare.
- Le psoriasis palmo-plantaire qui ne concerne que les paumes et les plantes des pieds.
- Le psoriasis des ongles ou unguéale fréquent au cours du psoriasis surtout s'il coexiste avec des manifestations rhumatismales. Les lésions donnent un aspect de dé à coudre (dépressions cupuliformes). Il peut avoir onycholyse c'est-à-dire un détachement de la tablette unguéale. L'hyperkératose sous-unguéale surélève la tablette unguéale.
- Le psoriasis du cuir chevelu et du visage se présente au niveau cuir chevelu sous forme de plaques érythémato-squameuses non alopeciantes et pouvant atteindre tout le cuir chevelu formant un aspect de casque mais les zones les plus fréquentes sont la nuque, le front et autour des oreilles. L'atteinte du visage est rare et jamais isolée. Elle est sous forme de plaques érythémateuses recouvertes de petites squames non adhérentes au niveau des ailes du nez, les sillons nasogéniens, le bord des sourcils et la lisière du cuir chevelu.
- Le psoriasis des plis est caractérisé par un érythème du pli. Souvent douloureux et prurigineux, il est fréquemment surinfecté. Il peut atteindre au niveau de tous les plis cutanés mais plus fréquemment l'ombilic, le sillon inter-fessier, plis sous-mammaire, axillaires et inguinaux.
- Le psoriasis des muqueuses touche les muqueuses buccale et génitale ayant l'aspect de plaques érythémateuses

Le traitement du psoriasis reposera sur un traitement local si les lésions sont peu étendues avec le calcipotriol (dérivé de la vitamine D) et/ou dermocorticoïdes voire des kératolytiques. Si les lésions sont étendues, le premier choix sera la photothérapie qui peut être associée au calcipotriol ou à l'acitrétine (Soriatane®). En cas d'échec, on utilisera le méthotrexate, la ciclosporine ou les anti-TNF α .

Cependant il n'est pas indispensable de traiter un psoriasis très peu étendu ou psychologiquement bien accepté par le patient. Surtout que les traitements pour le psoriasis doivent tenir compte du traitement nécessaire pour le rhumatisme.

Fig 15 : Différentes lésions de psoriasis



Lésion élémentaire, plaque érythémato-squameuse bien limitée, arrondie



Plaques typiques de psoriasis au niveau des genoux



Psoriasis du cuir chevelu au niveau de la nuque et autour des oreilles



Psoriasis unguéale avec dépressions cupuliformes (aspect dé à coudre) et discrète onycholyse (flèche)

IV.2.3. Manifestations oculaires

La principale atteinte ophtalmologique constatée au cours de la SA est l'uvéite antérieure aiguë c'est-à-dire une inflammation des structures intra-oculaires et pendant plus de 48h. Ceci est un problème important car l'uvéite est considérée comme responsable de 5 à 20% des cécités dans les pays industrialisés.

Le risque de développer une uvéite chez un patient atteint de SA est d'environ 40%, ce qui en fait la manifestation extra-articulaire la plus fréquente. Ce risque est augmenté chez les HLA-B27 positif. L'uvéite est une urgence ophtalmique donc les patient atteints de SA doivent être informés des signes cliniques.

L'uvéite des SA est aiguë, récurrente et symptomatique. La SA est l'étiologie la plus fréquente pour les uvéites. En ophtalmologie, devant la survenue d'une uvéite, une recherche systématique de l'antigène HLA-B27 est effectuée. Alors un HLA-B27 positif orientera vers une recherche de manifestations rhumatismales surtout qu'il n'est pas rare que l'uvéite soit à l'origine de la découverte d'une SA (chez 2 à 5% des patients).

Les caractéristiques de l'uvéite des SA est spécifique. Elle est localisée initialement toujours dans la partie antérieure de l'œil et ne se complique jamais d'uvéite postérieure c'est-à-dire de choroïdite, de rétinite ou vascularite rétinienne.

L'atteinte est habituellement unilatérale, les symptômes sont une rougeur avec cercle périkeratique (rougeur autour de la cornée), des douleurs souvent intenses, une photophobie et une baisse d'acuité visuelle modérée à sévère (contrairement à la conjonctivite). Le patient consulte souvent en urgence. Au cours de l'inflammation aiguë, il y a baisse de la pression intra-oculaire car la production d'humeur aqueuse diminue. L'uvéite guérit en un à deux mois

mais les récurrences sont fréquentes. Les récurrences peuvent toucher les deux yeux mais souvent un œil est touché préférentiellement. Une atteinte simultanée des deux yeux est exceptionnelle. La fréquence des récurrences (de l'ordre de 0,6 à 3,3 épisodes par an) peut être responsable de complications comme l'œdème maculaire ou le glaucome secondaire et mettent le pronostic visuel en jeu à plus ou moins long terme.

La première poussée d'uvéïte se situe généralement entre 30 et 40 ans, avec une nette prédominance masculine, alors que les symptômes rhumatologiques débutent entre 16 et 26 ans. Ainsi les manifestations oculaires succèdent habituellement aux manifestations rhumatismales.

Le traitement de la crise est dans tous les cas l'instillation d'un collyre corticoïde (dexaméthasone). Ce traitement est très souvent efficace et suffisant (chez les patients observants), à dose suffisante pouvant aller jusqu'à 60 gouttes/jour les premiers jours puis une décroissance progressive des doses est effectuée. Le collyre corticoïde est associé systématiquement à un collyre mydriatique pour prévenir ou diminuer les complications et diminuer les douleurs. Ce traitement doit donc être une urgence thérapeutique. Dans les atteintes très sévères, il faut recourir à des injections péri-oculaires de corticoïde au stade aigu ou chez les patients pas observants pour les collyres. Par contre, un traitement par voie générale de corticoïde ou immunosuppresseur est exceptionnel. L'utilisation des biomédicaments a significativement amélioré le pronostic des formes sévères de la maladie oculaire. [2,27]

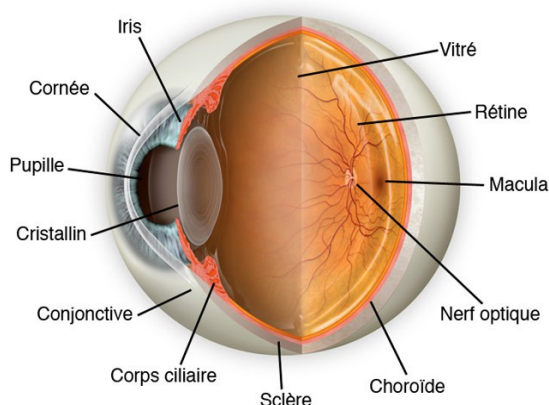


Fig 16 : Anatomie de l'œil

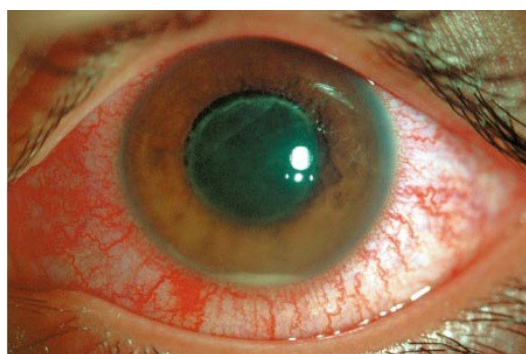


Fig 17 : Uvéïte antérieure au cours d'une spondylarthrite ankylosante

V. Diagnostic

La spondylarthrite ankylosante est l'un des rhumatismes inflammatoires les plus fréquents. Elle est estimée de 0,2 à 1,2% dans les populations européennes et de 0,3% pour la France. Pourtant le délai du diagnostic est généralement long de l'ordre d'une dizaine d'années entre les premiers symptômes et le diagnostic de SA. Ce délai est dû à plusieurs circonstances : les signes radiographiques sont tardifs alors qu'ils sont le critère d'imagerie majeur pour le diagnostic de SA ; des signes cliniques peu spécifiques au début en particulier les lombalgies qui est le symptôme clinique le plus souvent révélateur de la maladie ; la méconnaissance de la maladie et la sous-estimation de sa prévalence.

Au cours des dernières années, des progrès importants ont été effectués dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique et rendent possible un diagnostic précoce. Ainsi l'inflammation est mieux contrôlée, l'incapacité fonctionnelle réduite et la qualité de vie améliorée. Ces progrès concernent l'IRM des sacro-iliaques et du rachis, l'échographie doppler et l'utilisation des anti-TNF α . Car plus tôt sont utilisés les anti-TNF α plus ils seront efficaces

dans le sens où ils permettent, en plus du contrôle de l'activité de la maladie, d'obtenir la régression des lésions inflammatoires infra-radiologiques. Surtout qu'au stade où la maladie est constituée, l'action des anti-TNF α sur la progression structurale reste très discutée. [10]

V.1. Critères de classification existants

[10]

Il faut rappeler que la spondylarthrite ankylosante fait partie d'un ensemble d'entités appelé spondylarthropathies qui inclut donc la SA, les rhumatismes des maladies inflammatoires colo-intestinales (Crohn et RCH), le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, spondylarthropathies à début juvénile et les spondylarthropathies indifférenciées. Mais le plus souvent, les patients ayant des rachialgies inflammatoires attribuables à la spondylarthropathie évoluent vers une véritable SA.

Les critères d'Amor et de l'ESSG (European Spondylarthropathy Study Group) sont des critères de classification des spondylarthropathies.

V.1.1. Les critères d'Amor

Les critères d'Amor comportent une liste de signes sans point d'entrée obligatoire c'est-à-dire qu'il faut rechercher chez tout patient, qui a un des signes de la liste, l'ensemble des signes. Le patient est classé comme spondylarthropathie si la somme des points est supérieure ou égale à six.

Tableau III : Critères de classification des spondylarthropathies d'AMOR (1990)

SIGNES CLINIQUES OU HISTOIRE CLINIQUE	Points
1. Douleurs nocturnes ou raideur matinale de siège lombaire ou dorsal	1
2. Oligoarthrite asymétrique	2
3. Douleurs fessières sans précision - Douleurs fessières à bascule	1 ou 2
4. Doigt ou orteil en saucisse	2
5. Talalgies ou autre enthésopathie	2
6. Iritis (uvéite antérieure)	2
7. Urétrite non gonococcique ou cervicite (< 1 mois avant arthrite)	1
8. Diarrhée moins d'un mois avant une arthrite	1
9. Présence ou antécédents : psoriasis et/ou balanite et/ou entérocolopathie chronique	2
SIGNES RADIOLOGIQUES	
10. Sacro-iliite radiologique unilatérale (stade 3) ou bilatérale (stade 2) ou à l'IRM	3
TERRAIN GENETIQUE	
11. Présence de l'antigène HLA B27 et/ou antécédent familial : SA, Reiter, psoriasis, uvéite, entérocolopathie	2
SENSIBILITÉ AU TRAITEMENT	
12. Efficacité rapide (48 h) des AINS ou rechute rapide (48 h) après arrêt	2
Il faut 6 points pour remplir les critères de classification, Sensibilité : 92%, Spécificité:98%	

V.1.2. Les critères de l'ESSG

Les critères de l'ESSG comportent deux points d'entrées obligatoires c'est-à-dire que le patient doit souffrir soit d'une lombalgie inflammatoire ou d'une arthrite périphérique (critères majeurs). Le diagnostic de spondylarthropathie est posé si il y a au moins un critère majeur et un critère mineur.

Tableau IV : Critères de classification des spondylarthropathies du groupe européen d'étude des spondylarthropathies (ESSG 1991)

<p>CRITERES MAJEURS</p> <p>1- Synovites (passées ou présentes) asymétriques ou prédominant aux membres inférieurs ou</p> <p>2- Douleurs du rachis lombaire, dorsal ou cervical (passées ou présentes) : présence de 3 des 5 critères suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Début avant 45 ans -Début progressif -Améliorées par l'exercice -Raideur le matin -Depuis plus de 3 mois
<p>CRITERES MINEURS</p> <p>1- Antécédents familiaux de spondylarthrite, psoriasis, uvéite, arthrite réactionnelle ou entérocolopathie.</p> <p>2- Psoriasis (antécédent ou en cours) objectivé par un médecin.</p> <p>3- Infection génitale ou digestive (un mois avant arthrite)</p> <p>4- Entérocolopathie (antécédent ou en cours, de Crohn ou Recto-colite hémorragique)</p> <p>5- Enthésopathie (achilléenne ou plantaire)</p> <p>6- Douleurs des fesses à bascule</p> <p>7- Sacro-iliite radiologique au stade 2-4 bilatérale ou 3-4 unilatérale selon cotation suivante : 0=normal ; 1=possible ; 2=modérée ; 3=évoluée ; 4=ankylose</p>
<p>Il faut un critère majeur ET un critère mineur pour remplir les critères de classification Sensibilité : 87% Spécificité : 96%</p>

V.1.3. Les critères de New York modifiés

La maladie « spondylarthrite ankylosante » fait référence à l'ankylose osseuse rachidienne qui est tardive. Le diagnostic de SA fait intervenir les critères de New York modifiés et le patient est classé comme SA si il associe le critère radiologique et au moins un critère clinique.

Tableau V : Critères de classification de la spondylarthrite ankylosante (SA) de New York modifiés (1984) :

<p>CRITERE RADIOLOGIQUE</p> <p>Sacro-iliite de grade 3 ou 4 unilatérale ou de grade ≥ 2 bilatérale</p>
<p>CRITERES CLINIQUES</p> <p>Lombalgies avec raideur depuis au moins 3 mois, améliorées par l'activité physique et non soulagées par le repos</p> <p>Limitation de la mobilité du rachis lombaire dans le plan frontal et sagittal</p> <p>Ampliation thoracique diminuée par rapport aux valeurs de sujets de même âge et du même sexe</p>

Gradation :

1. spondylarthrite ankylosante avérée si le critère radiologique est associé à au moins 1 critère clinique
2. spondylarthrite ankylosante probable si présence :
 - a) des 3 critères cliniques
 - b) du critère radiologique sans signe ou symptôme clinique (d'autres causes de sacro-iliites doivent être envisagées)

Actuellement le terme de spondylarthrite (en abandonnant « ankylosante ») est de plus en plus utilisé car il permet de classer les patients sans ankylose et souvent sans sacro-iliite

radiographique mais avec une atteinte clinique axiale et des signes inflammatoires infra-radiologiques (vu à l'IRM) des articulations sacro-iliaques et du rachis. L'ankylose osseuse n'est plus une évolution obligatoire mais une des évolutions possible de cette maladie. Ainsi la spondylarthrite est une spondylarthropathie avec atteinte axiale sans que les critères radiographiques (sacro-iliite et syndesmophytes) soient obligatoires. Dans la mesure où dans les spondylarthrites au stade précoce (sans signes radiographiques), les anti-TNF α seraient capables de diminuer l'activité de la maladie, le retentissement fonctionnel mais aussi induire la régression des lésions inflammatoires à l'IRM, le diagnostic au stade précoce est primordial. [10,23]

V.1.4. Utilité des critères de classification

Un critère de classification permet de classer et de différencier une maladie rhumatismale d'un autre groupe de maladies dans un but de recherche clinique ou d'épidémiologie. Bien que la plupart des critères de classification développés en rhumatologie soient largement utilisés comme critères diagnostiques comme ceux vu précédemment.

Les critères de classification de la SA sont les critères de New York modifiés et sont utilisés pour le diagnostic. Mais il est évident qu'ils ne permettent pas de reconnaître les formes précoces de la maladie, les formes frustrées ni les formes au carrefour de plusieurs spondylarthropathies. Et il est utile pour le patient et le clinicien de poser le diagnostic précocement sans devoir attendre plusieurs années la confirmation radiologique de la sacro-iliite.

Par contre les deux systèmes de critères de classification des spondylarthropathies (Amor et ESSG) sont utiles pour le diagnostic des spondylarthropathies et surtout moins limités que New York modifiés. Ces deux systèmes ont été étudiés et leurs sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives se sont révélées très satisfaisantes dans une étude conduite en France. Les deux peuvent être utilisés avec toutefois un avantage pour les critères d'Amor.

V.2. Critères diagnostiques existants

[10]

Des critères de diagnostic ont été proposés pour le clinicien afin d'aider au diagnostic de spondylarthropathie axiale au stade précoce.

V.2.1. Les critères de Berlin

Les critères de Berlin ont été proposés en 2004 par Rudwaleit et al.. Ces critères ont pour but de diagnostiquer une spondylarthrite chez un patient souffrant de lombalgie chronique (de plus de 3 mois) de type inflammatoire. Les données cliniques sont systématiquement pris en compte et quand nécessaire les critères biologiques (HLA-B27) et radiographiques (IRM des sacro-iliaques). À chaque étape, la probabilité du diagnostic de spondylarthrite a été calculé en fonction des signes présents. Une probabilité supérieure ou égale à 90% permet de poser le diagnostic de spondylarthrite de façon certaine, une probabilité de 80 à 89% permet de porter un diagnostic de spondylarthrite probable.

Le critère d'entrée est la lombalgie inflammatoire et la présence d'au moins trois autres signes cliniques de spondylarthropathie permet de poser le diagnostic de spondylarthrite. Sinon la recherche de l'antigène HLA-B27 sera nécessaire ainsi que l'IRM des sacro-iliaques. Si les signes radiographiques de sacro-iliite sont présents, le diagnostic est directement posé comme spondylarthrite ankylosante. Ainsi on retient le diagnostic de spondylarthrite ankylosante dans les formes cliniques avec sacro-iliite radiographique et le diagnostic de spondylarthrite (ou spondyloarthrite axiale) précoce avec la même forme clinique sans signes radiographiques mais avec des signes à l'IRM.

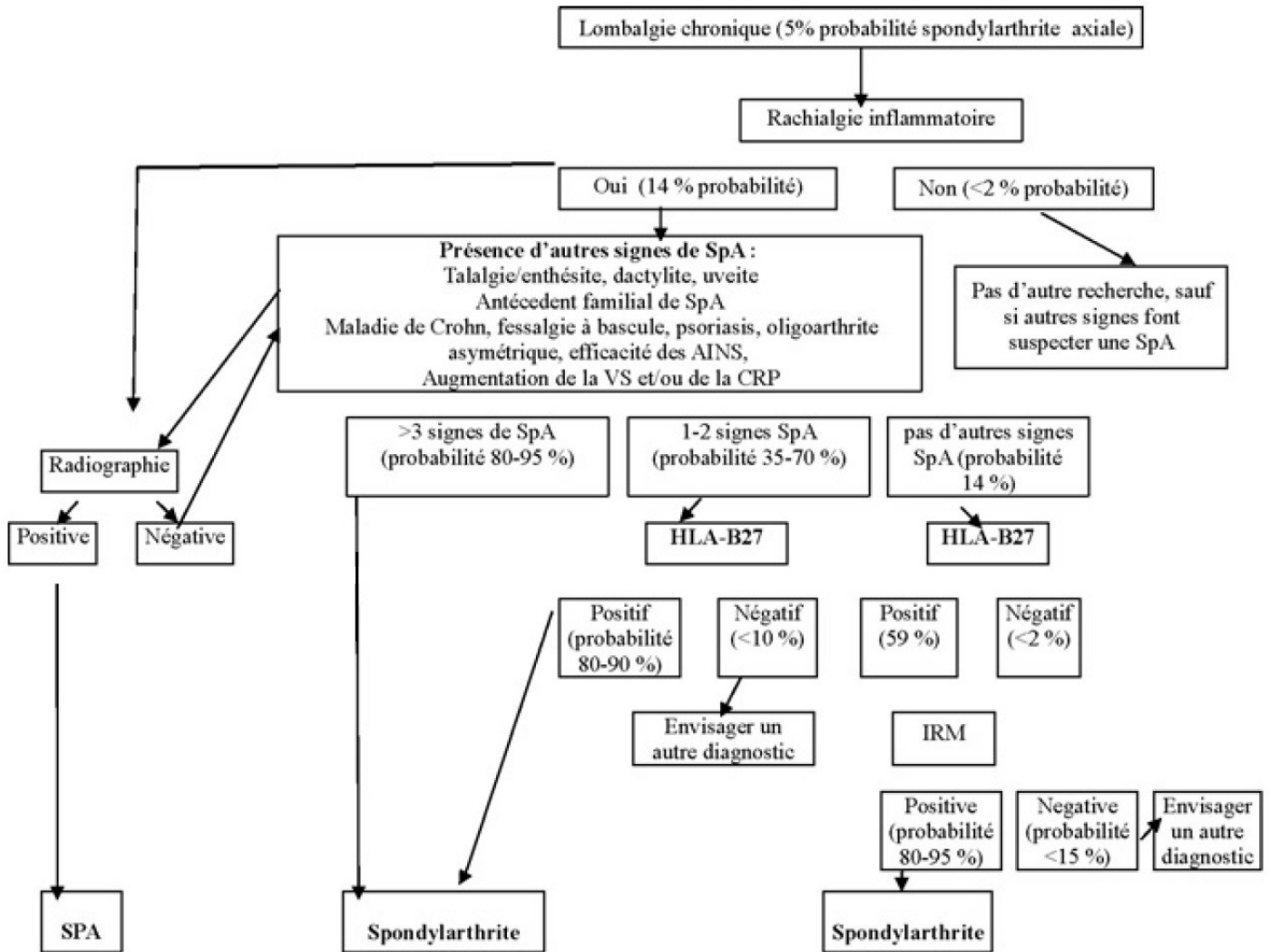


Fig 18 : Algorithme proposé en 2004 pour le diagnostic de spondylarthrite chez les patients souffrant de lombalgies chroniques de plus de 3 mois.

V.2.2. Critères de spondylarthrite de l'ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society)

Le groupe ASAS a élaboré des critères diagnostiques de spondylarthrite où l'atteinte radiologique n'est plus obligatoire. Il existe des critères pour la spondylarthrite axiale et pour la spondylarthrite périphérique.

Pour les critères de spondylarthrite axiale, le diagnostic de spondylarthrite axiale est retenu si le patient présente des lombalgies chroniques dont le début était avant 45 ans et : sacro-iliite + au moins un élément de spondylarthrite ou HLA-B27 positif + au moins deux éléments de spondylarthrite. La sacro-iliite est définie ici par l'IRM ou radiographique selon critères de New York modifiés.

Tableau VI : Critères ASAS 2009, Spondylarthrite axiale chez les patients avec lombalgies > 3 mois dont l'âge du diagnostic est < 45 ans.

<p>Sacro-iliite à l'imagerie* + > 1 signe de SPA**</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>HLA-B27 positif + > 2 autres signes de SPA**</p>	<p>* Sacro-iliite à l'imagerie : · Inflammation fortement évocatrice de sacro-iliite à l'IRM ou · Sacro-iliite radiographique définie suivant les critères de New-York modifiés</p> <p>** Signes de spondylarthrite : · Rachialgie inflammatoire (définie par 4/5 éléments suivants : 1. Age < 40ans 2. Début insidieux 3. Amélioration à l'effort 4. Pas d'amélioration au repos 5. Douleur nocturne</p> <p>· Arthrite (Synovite passée ou présente) · Enthésite (douleur spontanée ou à la palpation du talon) · Uvéite (antérieure passée ou présentes) · Dactylite (active passée ou présente) · Psoriasis (actif passé ou présent) · Maladie de Crohn/RCH (passé ou présent) · Bonne réponse aux AINS (lombalgie disparu ou va beaucoup mieux après 24-48h à pleine dose d'AINS) · Antécédent familial de Spa (1er et 2ème degré) · HLA-B27 positif · CRP augmentée (supérieure à la normale)</p>
---	---

Sensibilité 82,9% et spécificité 84,4% chez 649 patients rachialgiques

Pour les critères de spondylarthrite périphérique, le diagnostic est retenu si le patient souffre de symptômes périphériques c'est-à-dire soit une arthrite soit une enthésite soit une dactylite dont le début est avant 45 ans et avec au moins un signe spécifique de spondylarthrite ankylosante ou avec au moins deux signes dit complémentaires.

Tableau VII : Critères ASAS 2009 Spondylarthrite périphérique chez les patients avec symptômes périphériques dont l'âge du diagnostic est < 45 ans.

<p>Arthrite ou Enthésite ou Dactylite + > 1 autre signe de SPA</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Arthrite ou Enthésite ou Dactylite + > 2 autres signes complémentaires</p>	<p>Autres signes de SPA parmi : · Psoriasis · Maladie inflammatoire intestinale chronique · Antécédent récent d'infection · HLA-B27 positif · Uvéite · Sacro-iliite à la radiographie ou à l'IRM</p> <p>Autres signes complémentaires parmi : · Arthrite · Dactylite · Enthésite · MICI · Antécédent familial de SPA</p>
---	--

Sensibilité 75,0% et spécificité 82,2% chez 266 patients avec des syndromes périphériques

V.3. Bilan diagnostique initial des spondylarthropathies

La démarche diagnostique peut-être résumée en dix étapes et s'effectuer par la façon suivante :

1. Rechercher une notion de spondylarthropathie familiale
2. Rechercher une affection extra-articulaire récente ou passée (personnel ou familiale) : psoriasis, acné, pustulose, entéropathie, infection génito-urinaire ou digestive, atteinte oculaire
3. Confirmer et caractériser la SpA
4. Rechercher une complication extra-articulaire (surtout uvéite et valvulopathie) : discuter d'un bilan ophtalmologique et cardiologique
5. Biologie standard : hémogramme, VS-CRP, bilan hépatique et fonction rénale
6. Bilan radiographique
 - Radiographie standard : systématique du bassin (sacro-iliaques), rachis dorso-lombaire de face et profil et rachis cervicale de profil ; accessoire des enthèses et articulations douloureuses
 - Scanner sacro-iliaque qu'en cas de sacro-iliite non confirmée
 - Scintigraphie osseuse exceptionnelle pour rechercher une enthésopathie
 - IRM des sacro-iliaques et du rachis dorso-lombaire est utile pour rechercher des signes inflammatoires infra-radiologiques
 - Échographie des articulations et des enthèses
7. Bilan génétique uniquement dans les formes atypiques - HLA-B27
8. Analyse du liquide articulaire pour éliminer une étiologie infectieuse ou microcristalline : cellules, cristaux, protéines, micro-organismes
9. Bilan infectieux uniquement dans les spondylarthropathie indifférenciées et les arthrites réactionnelles
 - Sérologie de *Chlamydia trachomatis* et recherche d'ADN sur les urines de 1er jet et/ou sur le frottis cervical
 - Bactériologie de toute infection extra-articulaire
 - Coproculture seulement si syndrome diarrhéique ou signes digestifs
10. Bilan immunitaire uniquement pour le diagnostic différentiel
 - Anticorps antinucléaire pour les rhumatismes auto-immuns
 - Facteurs rhumatoïdes et anticitrulline (anti-CCP) pour la polyarthrite rhumatoïde [4]

V.4. Éléments contribuant au diagnostic de spondylarthrite récente

V.4.1. Éléments cliniques

1) La lombalgie

La lombalgie inflammatoire chronique est estimée comme le symptôme le plus fréquent et révélateur surtout si elle est présente depuis plus de 3 mois chez un sujet jeune de moins de 50 ans. L'existence du caractère inflammatoire de la lombalgie augmente la probabilité de spondylarthrite de 5 à 14% par rapport aux autres étiologies. Cette inflammation est identifiée par certains paramètres sémiologiques : la raideur matinale supérieure à 30 minutes qui permet de distinguer la lombalgie commune avec la lombalgie inflammatoire de la spondylarthrite, l'amélioration avec l'exercice mais pas avec le repos, des réveils nocturnes dus à la douleur en seconde partie de la nuit et l'association à une fessalgie à bascule.

Tableau VIII : Les différentes définitions de la lombalgie inflammatoire.

Calin	New York modifié	Rudwaleit
1. Age de début < 40 ans 2. Début insidieux 3. Durée d'évolution d'au moins 3 mois 4. Association avec raideur matinale 5. Amélioration avec l'exercice Le patient souffre de lombalgie inflammatoire s'il remplit au moins 4 des 5 critères Sensibilité 38% Spécificité 100%	1. Douleur et raideur lombaire 2. Durée d'évolution de plus de 3 mois 3. Amélioration avec l'exercice mais non calmée par le repos Pas de sensibilité et de spécificité définie pour cet item	1. Raideur matinale > 30 min 2. Amélioration avec l'exercice mais pas avec le repos 3. Réveil douloureux en seconde partie de nuit 4. Association avec une fessalgie à bascule Le patient souffre de lombalgie inflammatoire s'il remplit au moins 2 des 4 critères Sensibilité 70,3% Spécificité 81,2%

2) Autres éléments cliniques

Le critère comme la réponse aux AINS ou les fessalgies facilitent le diagnostic de spondylarthrite. Une bonne à excellente réponse aux AINS à dose optimale en 48 heures peut être utilisé comme paramètre de référence avec une sensibilité de 75%. Par contre ce critère doit être testé avec trois AINS de différentes classes. L'antécédent familial de SA, l'enthésite, la dactylite, l'uvéite et l'oligo-arthrite périphérique sont aussi utiles pour le diagnostic précoce. [10]

V.4.2. Paramètres biologiques

Les paramètres pouvant être utiles sont la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique par la vitesse de sédimentation (VS) et la protéine C réactive (CRP) et le typage HLA-B27.

1) VS/CRP

Dans la SA, le syndrome inflammatoire biologique est inconstant. Il est noté dans 60 à 80% des cas mais la VS est souvent inférieure à 50 mm à la première heure (Norme < 7mm) et la CRP inférieure à 60mg/l (Norme < 5mg/l). Un syndrome inflammatoire plus fréquent et plus intense est observé dans certaines formes périphériques en particulier les arthrites réactionnelles à porte d'entrée digestive, les arthrites des entérocolopathie et certains rhumatismes psoriasiques. Par contre, dans les formes purement axiales, le syndrome inflammatoire peut-être discret voire absent dans environ 30% des cas. Lorsque ces anomalies sont présentes, elles sont considérées comme des marqueurs d'évolutivité des spondylarthropathies. La sensibilité de la VS/CRP chez les patients ayant une spondylarthrite isolée est estimée entre 38 et 45%. [4]

2) Thrombocytose

La thrombocytose (augmentation du nombre de plaquettes) est une anomalie inconstante qui peut s'expliquer par un syndrome inflammatoire mais aussi par une carence martiale liée à un saignement digestif induit par une entérocolopathie inflammatoire ou par les AINS. [4]

3) Bilan immunitaire

L'intérêt d'un bilan immunitaire par la recherche d'autoanticorps pour le diagnostic de spondylarthrite est limité mais il est utile pour le diagnostic différentiel. Il peut permettre d'éliminer d'autres affections auto-immunes révélées par des manifestations articulaires périphériques par la recherche d'anticorps antinucléaire et surtout une polyarthrite rhumatoïde débutante par la recherche des facteurs rhumatoïdes (FR) et des anticorps anti peptides cycliques citrulinnés (anti-CCP).

Les seuls autoanticorps pouvant être retrouvés dans les spondylarthropathies sont les facteurs rhumatoïdes. Ils sont observés dans 5 à 10% des spondylarthrites ankylosantes et dans 10 à 20% des rhumatismes psoriasiques. Ces FR n'ont donc pas d'intérêt diagnostique ou pronostique particulier et leur valeur doit être discuté en fonction du contexte clinique. [4]

4) HLA-B27

L'utilisation de ce paramètre pour le diagnostic au stade de spondylarthrite récente est très pertinente parce que le pourcentage dans la population générale du marqueur tissulaire HLA-B27 est de 5 à 10%, en revanche dans la spondylarthrite il est de 80 à 95% et de 70% dans les spondylarthropathies indifférenciées. Cependant si ce marqueur est utilisé seul chez un patient lombalgique chronique il n'a pas de valeur clinique diagnostique parce que la probabilité ne dépasse pas 30% mais il a de la valeur si il est utilisé avec les autres paramètres cliniques et d'imagerie. [10,22]

V.4.3. Apport de l'imagerie pour le diagnostic précoce

1) IRM

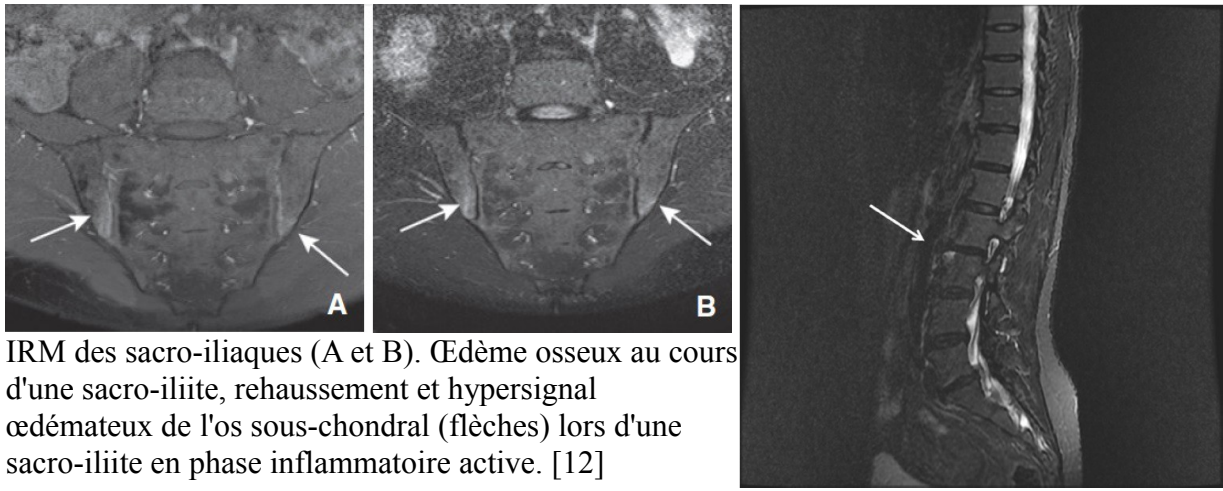
L'IRM est un outil diagnostique de choix pour le diagnostic précoce de spondylarthrite parce qu'il est capable d'identifier l'inflammation au stade précoce et les changements structuraux des sacro-iliaques et du rachis.

L'IRM des sacro-iliaques est sensible pour la visualisation de l'œdème osseux et des érosions au stade pré-radiologique. Pour retenir un diagnostic certain de sacro-iliite à l'IRM, il faut une inflammation nette et présente sur les deux berges des articulations sacro-iliaques.

L'IRM du rachis montre l'inflammation active au niveau des différentes structures anatomiques du rachis comprenant le disque intervertébral, les vertèbres, l'enthèse des ligaments, les articulations zygapophysaires (articulations entre les arcs vertébraux) et costovertébrales. La lésion la plus caractéristique est l'inflammation d'un coin vertébral antérieur ou postérieur (appelé Romanus magnétique). Dans une étude, ce type de lésion était observé chez 67% des patients ayant une spondylarthrite mais aussi chez 63% des patients avec une atteinte dégénérative (arthrose). Toutefois, si il y a présence de plusieurs lésions de ce type chez le sujet jeune c'est beaucoup plus pertinent pour le diagnostic. Il faut noter aussi que l'aspect de ces lésions inflammatoires rachidiennes est différent entre les spondylarthrites et les étiologies dégénératives se situant au niveau du coin vertébral pour les spondylarthrites alors qu'elles sont plus étalées le long du corps vertébral et du disque dans l'atteinte dégénérative. [10,11]

L'IRM est aussi un bon outil pour le diagnostic précoce d'une enthésite active périphérique. [10]

L'IRM est un bon outil diagnostique du fait de sa bonne spécificité (88-98,5%) mais elle ne paraît pas très sensible pour détecter les faibles niveaux d'inflammation (32-50%). Une étude conclue que l'association d'une sacro-iliite sévère à l'IRM et une positivité pour HLA-B27 est un excellent outil prédictif d'une SA alors que l'absence de sacro-iliite ou une sacro-iliite minime indépendamment de HLA-B27 ne sont pas prédictives de l'apparition de SA. Et il semble que les syndesmophytes radiographiques au niveau du rachis se développeraient aux sites préalables d'inflammation vu à l'IRM après deux ans d'évolution. Au vu de la sensibilité on peut dire qu'un examen négatif ne permet pas d'éliminer le diagnostic. Par contre, le risque d'avoir une spondylarthrite récente chez un patient lombalgique inflammatoire est multiplié par dix si l'IRM montre des anomalies inflammatoires. Il est d'ailleurs plus utile d'explorer les deux sites d'inflammation (les sacro-iliaques et le rachis) et il est important d'arrêter les AINS dans la semaine qui précède l'IRM. [10]



IRM des sacro-iliaques (A et B). Œdème osseux au cours d'une sacro-iliite, rehaussement et hypersignal œdémateux de l'os sous-chondral (flèches) lors d'une sacro-iliite en phase inflammatoire active. [12]

IRM du rachis lombaire chez un patient atteint de spondylarthrite ankylosante montrant un œdème inflammatoire du coin vertébrale antérieur de L3 (Romanus inflammatoire magnétique) (flèche) [11]

Fig 19 : IRM des sacro-iliaques et du rachis lombaire

2) Échographie

L'échographie est très utilisée dans la polyarthrite rhumatoïde et peut-être utile dans le diagnostic de spondylarthrite.

L'échographie est un outil simple et plus sensible que l'examen clinique pour le diagnostic des enthésites dans les spondylarthropathies. Une étude a montré que chez les patients atteints de spondylarthropathie 98% des malades avaient une enthésite périphérique et il a été confirmé que les sites les plus souvent atteints étaient le tendon d'Achille et l'aponévrose plantaire. Cette enthésite était caractérisée par la présence d'une vascularisation anormale au site d'insertion de l'enthèse. Chez les patients ayant une suspicion de spondylarthropathie, la sensibilité et la spécificité de l'échographie pour le diagnostic de spondylarthropathie étaient respectivement de 87 et 90%. [10]

3) Scintigraphie osseuse des sacro-iliaques

Il a été suggéré un intérêt limité de la scintigraphie osseuse des sacro-iliaques dans le diagnostic précoce d'une sacro-iliite (sensibilité : 51,8% ; spécificité : 78,3%) [10]

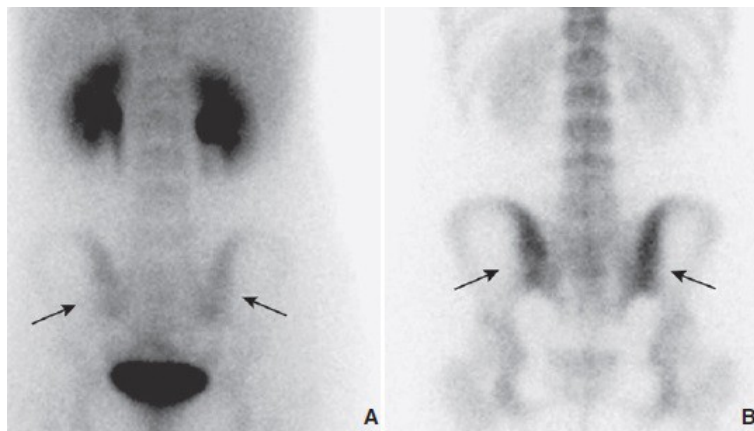


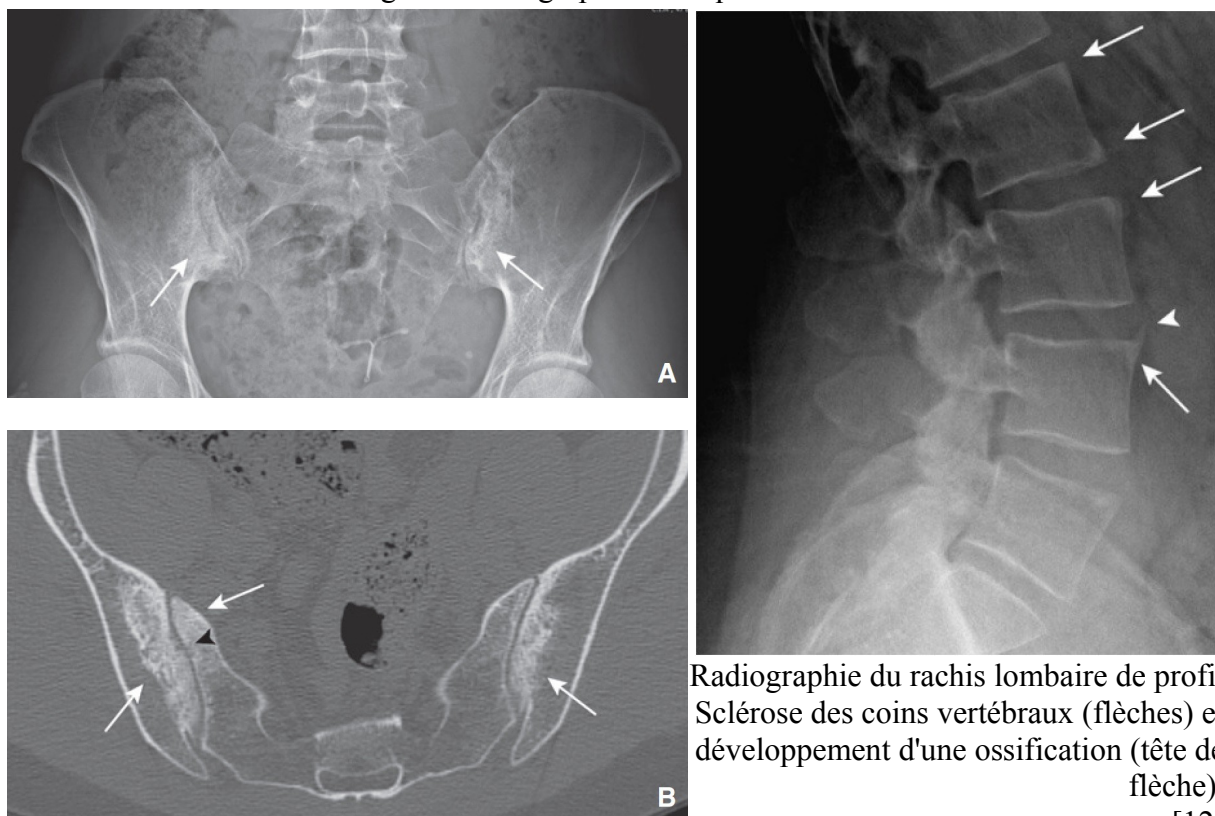
Fig 20 : Scintigraphie sacro-iliaques, vues postérieures au temps précoce (A) et temps tardif (B). Fixation témoignant d'une sacro-iliite (flèches) [12]

4) Radiographie standard

Le bilan radiographique standard qui recherche une sacro-iliite et des syndesmophytes a peu d'intérêt pour le diagnostic précoce de spondylarthropathie récente compte tenu du délai entre les premiers symptômes cliniques et l'apparition de modifications structurales soulignant ainsi les limites de cet examen. Cependant les radiographies des sacro-iliaques sont indispensables, même au stade précoce, car 20 à 30% des patients développent une sacro-iliite radiographique dans les deux premières années suivant les symptômes. En plus, cet examen est la méthode la plus performante pour visualiser l'évolution structurale des lésions chroniques des sacro-iliaques et du rachis.

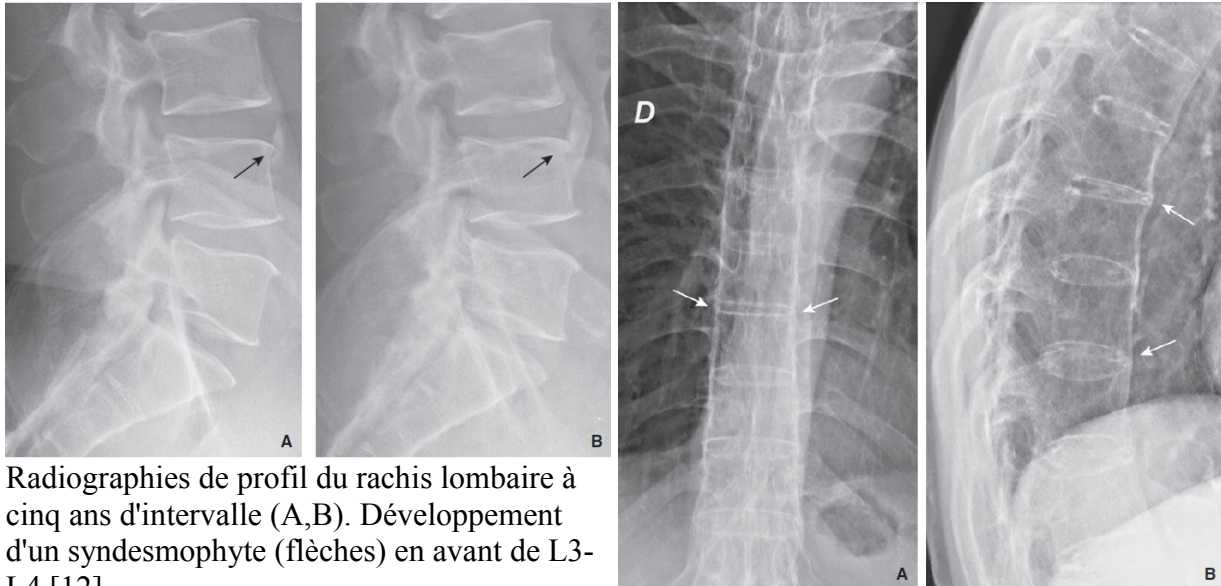
La tomodensitométrie (TDM) ou scanner des sacro-iliaques est supérieur aux radiographies pour visualiser les lésions structurales chroniques. Mais il est moins performant que l'IRM pour le diagnostic précoce. [10,6]

Fig 21 : Radiographies du squelette axial



Radiographie du rachis lombaire de profil
Sclérose des coins vertébraux (flèches) et
développement d'une ossification (tête de
flèche).
[12]

Radiographie du bassin (A) et scanner des articulations sacro-iliaques en coupe axiale (B) montrant une densification des berges articulaires (flèches). Seul le scanner montre la densification en miroir et surtout les érosions (tête de flèche). [12]



Radiographies de profil du rachis lombaire à cinq ans d'intervalle (A,B). Développement d'un syndesmophyte (flèches) en avant de L3-L4 [12]

Radiographies de face (A) et de profil (B) du rachis dorsal. Syndesmophytes latéraux et antérieurs (flèches) donnant un aspect de colonne en « bambou ». [12]

V.5. En pratique pour le diagnostic

Les critères de classification existants (Amor, ESSG) restent utiles pour l'aide au diagnostic. Cependant, dans certains cas, ils sont insuffisants pour faire le diagnostic de spondylarthropathie récente.

L'algorithme de Berlin est un outil intéressant mais les patients débutant une spondylarthropathie par une atteinte extra-rachidienne ne sont pas pris en compte.

Les critères les plus récents (ASAS) sont très intéressants avec une bonne sensibilité (82%) et spécificité (84%). Mais ils ont un inconvénient par rapport aux critères d'Amor qui est qu'en l'absence de lombalgies inflammatoires ils ne permettent pas un diagnostic de spondylarthrite, là où les critères d'Amor n'ont aucun élément obligatoire.

En pratique il n'y a pas de critère parfait, il faut alors rechercher par un interrogatoire minutieux des antécédents personnels ou familiaux évocateurs, faire un test thérapeutique aux AINS (avec trois AINS de classes différentes à forte dose pendant au moins trois jours chacun) et réaliser un examen clinique systématique attentif. La présence du gène HLA-B27 est un argument très utile au diagnostic s'il est associé aux paramètres cliniques et radiologiques mais sa présence isolée n'a aucun intérêt. Si les éléments diagnostiques présents ne sont pas suffisants, il sera utile de rechercher une sacro-iliite radiologique au moyen d'une radiographie du bassin de face. Si cette sacro-iliite n'est pas présente radiologiquement, il faudra recourir à l'IRM des sacro-iliaques et du rachis dorso-lombaire pour rechercher des signes inflammatoires. L'échographie doppler peut être utile au diagnostic des enthésites et synovites périphériques. [10]

VI. Surveillance

La spondylarthrite est un rhumatisme inflammatoire avec une expression phénotypique variée rendant l'évaluation de l'activité de la maladie complexe. L'atteinte axiale est constante mais la présence d'une atteinte périphérique ou enthésitique, d'une atteinte extra-rhumatologique ou d'un syndrome inflammatoire ne le sont pas. Son mode évolutif par la survenue d'une ankylose et donc une réduction des capacités fonctionnelles parfois responsable de douleurs mécaniques, et son caractère chronique rendent aussi cette évaluation difficile.

Le suivi quotidien d'une spondylarthrite a pour objectif d'évaluer l'évolutivité subjective et

objective de la maladie et de rechercher des complications notamment une uvéite. [13,4]

VI.1. Surveillance pratique d'une spondylarthropathie

VI.1.1. Évaluation des symptômes

L'évaluation des symptômes peut se faire par l'appréciation globale de la douleur, la fonction, la raideur et de l'asthénie. Ces signes cliniques peuvent être évalués séparément en utilisant différents instruments validés comme l'échelle visuelle analogique (EVA) ou l'échelle numérique (EN) pour la douleur ou l'index BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) pour la fonction.

Il existe aussi des index composites. Plusieurs index ont été validés mais l'un des plus facile à utiliser est le BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Cet index peut être utilisé au quotidien parce qu'il permet une appréciation concrète et rapide de l'état fonctionnel du patient. Plus récemment un score d'activité validé de l'ASAS est disponible, c'est l'ASDAS (Ankylosing Spondylarthritis Disease Activity Score). Le degré de consommation d'AINS peut aussi apprécier l'activité de la maladie. [4,13]

1) Échelle Visuelle Analogique (EVA)



Fig 22 : Échelle visuelle analogique

L'EVA a pour but d'évaluer l'intensité de la douleur, aussi bien aiguë que chronique, à l'aide d'une règle comportant deux faces, une pour le patient et une pour le soignant. Le patient déplace le curseur figurant sur la règle en fonction de sa douleur ressentie allant de « pas de douleur » à « douleur maximale imaginable » et le soignant relève le chiffre qui donne le score EVA allant de 0 à 10. La correspondance entre niveau d'EVA et intensité de la douleur est la suivante :

- De 0 à 3 : douleur faible
- De 3 à 5 : douleur modérée
- De 5 à 7 : douleur intense
- > 7 : douleur extrêmement intense

Cette échelle est simple, reproductible, sensible aux variations d'intensité de la douleur et offrant un choix de réponse non mémorisable par le patient d'une évaluation à l'autre. [14]

2) Échelle numérique (EN)



Fig 23 : Échelle numérique

L'EN permet aussi d'évaluer la douleur sur le même principe sauf que le patient attribue un chiffre à l'intensité de la douleur allant de 0 pour « douleur absente » à 10 pour « douleur maximale imaginable ».

Cette échelle est sensible, reproductible et fiable mais elle est moins sensible et précise que l'EVA.

3) Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)

Le BASFI est l'index de fonction des spondylarthropathies. Le patient répond à chaque question par une cotation sur une échelle visuelle analogique allant de 0 « sans aucune difficulté » à 10 « impossible ». Le score global des dix questions va donc de 0 à 100.

1. Pouvez-vous mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou de tout autre moyen extérieur (exemple : petit appareil vous aidant à enfiler les chaussettes) ?
 2. Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un moyen extérieur ?
 3. Pouvez-vous atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur ?
 4. Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accouder sans utiliser vos mains ou tout autre aide ?
 5. Pouvez-vous vous relever de la position « couché sur le dos », sans aide ?
 6. Pouvez-vous rester debout sans soutien pendant 10 min sans ressentir de gêne ?
 7. Pouvez-vous monter 12 à 15 marches, en ne posant qu'un pied sur chaque marche, sans vous tenir à la rampe ou utiliser tout autre soutien ?
 8. Pouvez-vous regarder par dessus votre épaule sans vous retourner ?
 9. Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique (exemple : mouvements de kinésithérapie, jardinage ou sports) ?
 10. Pouvez-vous avoir des activités toute la journée, que ce soit au domicile ou au travail ?
- [4]

4) Les scores BASDAI et ASDAS

Il existe actuellement deux outils validés qui permettent d'apprécier et suivre de manière consensuelle l'activité de la maladie, ce sont le BASDAI et l'ASDAS.

Le score BASDAI a été développé en 1994 et il était le seul outil disponible jusqu'à l'arrivée de l'ASDAS en 2009. Le BASDAI est aussi bien utilisé en pratique clinique quotidienne que dans les grands essais cliniques et même retenu pour l'introduction d'un traitement anti-TNF α pour un score supérieur à 4/10. Par contre il est basé uniquement sur l'auto-évaluation du patient et manque donc d'objectivité.

L'ASDAS est un nouveau score composite d'évaluation de l'activité de la spondylarthrite ankylosante. Il prend en compte le niveau de douleur axiale, la durée de dérouillage matinal, des critères biologiques (VS/CRP), l'EVA activité patient et l'importance de l'atteinte périphérique. Il y a deux versions de l'ASDAS, L'ASDAS CRP et ASDAS VS. Les experts recommandent l'utilisation de l'ASDAS CRP et en seconde intention l'ASDAS VS si la CRP n'est pas disponible.

L'ASDAS est un outil supérieur au BASDAI en terme de capacité discriminative et de sensibilité au changement. [13]

4.1) Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Le BASDAI est un index d'activité de la maladie des spondylarthropathies. Le patient répond à chaque question par une cotation sur une échelle visuelle analogique allant de 0 « Absent » à 10 « Extrême ». Pour chaque question, la valeur obtenue va donc de 0 à 10 sauf pour les questions 5 et 6 pour lesquelles est établie une moyenne de 0 à 10. Le score global des six

questions va de 0 à 50 et est converti en valeur de 0 à 10 qui définit le score final du BASDAI. Un score supérieur à 4/10 est considéré comme traduisant une maladie active.

1. Comment décririez-vous le niveau global de fatigue/asthénie que vous avez ressenti ?
2. Comment décririez-vous le niveau global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante que vous avez ressenti ?
3. Comment décririez-vous le niveau global de douleur et/ou gonflement d'articulations autres que le cou, le dos et les hanches que vous avez ressenti ?
4. Comment décririez-vous le niveau global d'inconfort dû à des endroits sensibles au toucher ou à la pression que vous avez ressenti ?
5. Comment décririez-vous le niveau global de raideur matinale que vous avez ressenti au réveil ?
6. Combien de temps dure votre raideur matinale après votre réveil ? (pour cette question on peut utiliser la correspondance : 0min = 0 ; 30min = 2,5 ; 1h = 5 ; 1h30 = 7,5 ; 2h ou + = 10) [4]

4.2) Ankylosing Spondylarthritis Disease Activity Score (ASDAS)

L'ASDAS est un score d'activité de la maladie prenant en compte les paramètres suivant :

- Douleur rachidienne (EVA douleur rachis = BASDAI question 2)
- Durée de raideur matinale (EVA raideur = BASDAI question 6)
- Douleurs et/ou gonflements des articulations périphériques (EVA douleur périph./arthrites = BASDAI question 3)
- Évaluation globale de l'activité par le patient (EVA activité)
- CRP (mg/l) ou VS (mm/h)

Score ASDAS CRP : $0,12 \times \text{EVA douleur rachis} + 0,06 \times \text{Durée raideur matinal} + 0,11 \times \text{EVA activité} + 0,07 \times \text{EVA douleur périph./arthrites} + 0,58 \times \text{Ln}(\text{CRP}+1)$

Score ASDAS VS : $0,08 \times \text{EVA douleur rachis} + 0,07 \times \text{Durée raideur matinal} + 0,11 \times \text{EVA activité} + 0,09 \times \text{EVA douleur périph./arthrites} + 0,29 \times \sqrt{\text{VS}}$ [13,1,15]

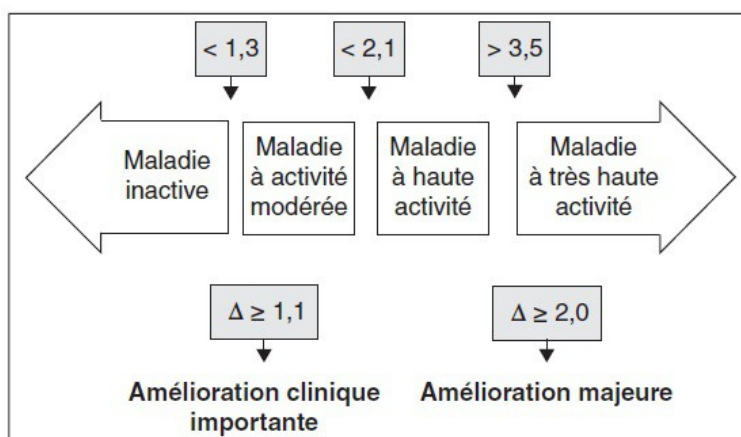


Fig 24 : Niveaux d'activité selon les valeurs de l'ASDAS [13]

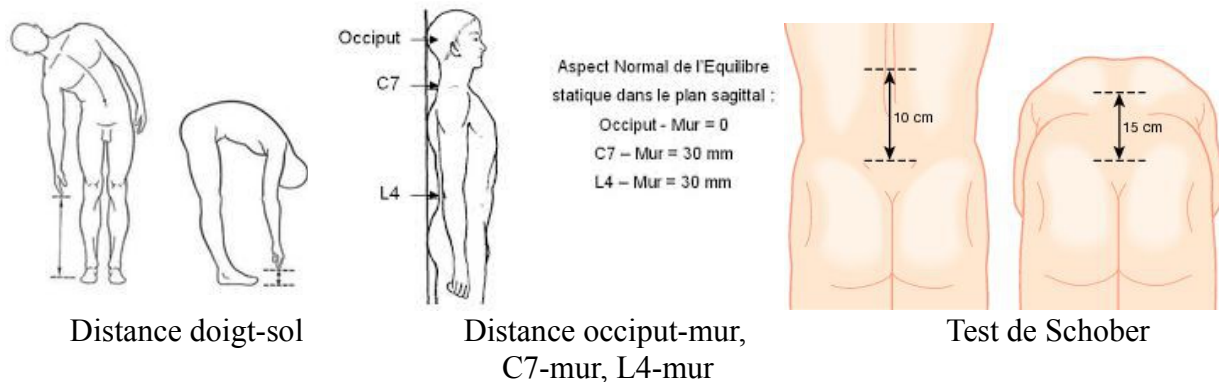
VI.1.2. Évaluation de l'atteinte ostéo-articulaire

Cette évaluation repose sur l'étude de la mobilité par différentes mesures simples :

- La taille qui permet de constater une perte de taille liée à la cyphose
- Mesure de l'atteinte rachidienne avec la distance doigt-sol, occiput-mur, C7-mur, L4-

- mur et le test de Schober
- Mesure de l'atteinte thoracique avec la mesure de l'ampliation thoracique
- Compte des enthésopathies et des arthrites [4]

Fig 25 : Différentes mesures de l'atteinte rachidienne



- La distance doigt-sol permet d'apprécier l'atteinte du rachis complet en particulier la raideur.
- La distance occiput-mur et C7-mur reflètent à la fois la rigidité cervical et l'importance d'une éventuelle cyphose exagérée. La distance L4-mur permet de constater une perte de lordose lombaire annonciatrice du début de la cyphose dorsale.
- Le test de Schober est effectué dans le but d'apprécier la raideur du rachis lombaire. Le protocole est de tracer deux repères quand le patient est debout, le premier au niveau de la charnière lombo-sacrée et le deuxième 10cm au dessus. Ensuite le patient se penche en avant sans plier les genoux et on mesure alors la distance entre les deux repères (indice de Schober). On considère qu'il y a raideur si l'augmentation de la distance est inférieure à 5cm et plus cet indice est limité plus la raideur est importante.
- L'ampliation thoracique quand à elle témoigne à la fois de l'atteinte du rachis dorsal et de la paroi thoracique antérieure et des poumons. Elle est évaluée par la différence de circonférence thoracique, mesurée au niveau du mamelon ou du 4ème espace intercostal, entre l'expiration et l'inspiration maximale.

VI.1.3. Recherche des complications extra-articulaires

La recherche des complications extra-articulaires est essentiellement focalisée sur l'uvéite. Elle est systématiquement recherchée. Le patient doit être informé de ce risque afin de l'inciter à consulter rapidement. En effet la précocité du traitement permet d'éviter les complications irréversibles. Il faut aussi être attentif au risque de valvulopathie même si ce risque est rare. [4]

VI.1.4. Évaluation biologique

L'évaluation biologique a un intérêt moindre dans le suivi des spondylarthrites en raison de l'absence de corrélation entre l'évolutivité clinique et les protéines de l'inflammation. Toutefois il est utile de suivre la VS/CRP dans les formes de spondylarthrite caractérisées par une élévation de ces marqueurs de l'inflammation (formes avec syndrome inflammatoire). [4]

VI.1.5. Évaluation radiologique

Le suivi régulier radiologique d'une spondylarthrite se fait par des clichés du rachis lombaire de face et profil, du rachis cervical de profil et du bassin de face (sacro-iliaques et hanche). [4]

VII. Évolution – Pronostic

L'évolution de la spondylarthrite est extrêmement variable en fonction des individus. Il existe en fait un spectre d'évolutions possibles, allant de formes sévères et invalidantes de façon définitive à des formes mineures où le retentissement de la maladie sur la vie du malade est discret et très intermittent. Entre ces deux extrêmes, il y a tout une gamme de formes intermédiaires montrant l'aspect très polymorphe de l'évolution de la spondylarthrite.

Après la poussée inaugurale, beaucoup de patients vont connaître une rémission de plusieurs semaines à plusieurs années parfois, pendant lesquelles la maladie est oubliée. Puis elle réapparaît sous la forme d'une poussée du même type ou de localisation différente. Chez certains patients, la maladie évolue par poussées séparées d'intervalles libres. Dans ce cas, il est fréquent que la durée des poussées ait tendance à s'allonger et celles des périodes de rémission de se réduire avec le temps. Ensuite il s'installe plus ou moins rapidement un fond douloureux inflammatoire chronique avec des poussées plus intenses. La survenue des poussées est imprévisible de même que la durée et l'intensité. Cette caractéristique, souvent mal vécue, est source d'anxiété et engendre des difficultés à élaborer des projets personnels et professionnels même à court terme. À l'inverse, des rémissions spontanées inattendues sont possibles et parfois prolongées, même après plusieurs années d'activité soutenue de la maladie. Cependant on ne peut jamais parler de guérison car la maladie peut reprendre son cours à n'importe quel moment.

D'autres patients entrent d'emblée dans une forme d'activité chronique de la maladie. La poussée inaugurale ne régresse pas complètement, et d'autres poussées surviennent sans véritables intervalles libres entre elles.

Heureusement chez beaucoup de patients, même en ayant un fond inflammatoire chronique, les dégâts anatomiques et les séquelles fonctionnelles seront modestes voire inexistantes. [2]

VII.1. Formes sévères

Il n'existe actuellement aucune définition validée de la sévérité de la spondylarthrite.

On peut dire que la notion de sévérité de la maladie correspond au handicap fonctionnel et aux dégâts structuraux. Les formes sévères sont alors les formes avec ankylose osseuse diffuse du rachis, fixée en cyphose, et/ou avec atteinte destructrice et enraidissante de la hanche. Mais ces formes sont très minoritaires parmi l'ensemble des spondylarthropathies, ce qui explique que la spondylarthrite ankylosante soit communément considérée comme une affection globalement peu sévère.

Cependant, certains patients font des poussées de la maladie avec un retentissement fonctionnel parfois sévère alors que les modifications radiologiques restent absentes ou minimales. Chez ces patients, la sévérité globale de la maladie dépend de la fréquence, de la durée et de l'intensité de leurs poussées voire de l'existence de manifestations extra-rhumatismales.

Malgré qu'habituellement les lésions et le retentissement fonctionnel de la maladie s'installent avec le temps, les dégâts structuraux importants se révèlent très souvent dans les dix premières années de la maladie voire dans la plupart du temps encore plus tôt. Ceci justifie la surveillance rapprochée dans les premières années de la maladie. À l'inverse si un patient ne présente pas de lésions radiologiques nettes après plusieurs années d'évolution, cela permet d'être rassurant quand à son devenir lésionnel.

Les formes à début juvénile (<16ans) paraissent plus sévères en raison d'une fréquence et d'une sévérité plus grande de l'atteinte de la hanche.

Les formes féminines sont souvent considérées globalement moins sévères que les formes masculines. L'atteinte de la hanche n'est pas moins fréquente et les arthrites périphériques sont probablement plus fréquentes ainsi que les manifestations extra-articulaires telles que l'atteinte intestinale. Néanmoins, concernant les ossifications radiologiques axiales,

l'ankylose osseuse est moins marquée et évolue plus lentement chez la femme.

L'étude de B.Amor et son groupe a permis, à partir du suivi de 151 patients atteints de spondylarthrite depuis au moins dix ans, d'identifier une série de paramètres cliniques et paracliniques qui, lorsqu'ils sont présents dans les deux premières années de la maladie, sont associés à une évolution défavorable à long terme.

Tableau IX : Facteurs précoces statistiquement associés à une sévérité de la maladie après 10 ans d'évolution

Facteurs observés pendant les deux premières années	Point
Coxite	4
VS > 30mm	3
Faible efficacité des AINS	3
Diminution de la mobilité lombaire	3
Doigt ou orteil en saucisse	2
Oligoarthritis	1
Début à 16 ans ou moins	1

Un score de 3 ou moins est prédictif d'une forme bénigne, de 7 ou plus d'une forme sévère. [2]

La Haute Autorité de Santé (HAS) a défini dans son guide pour la prise en charge en affection longue durée (ALD n°27 « spondylarthrite grave »/décembre 2008) la sévérité d'une spondylarthrite.

Une spondylarthrite est considérée sévère ou grave dès lors qu'elle répond à l'un des critères suivants :

- 1) Il existe une manifestation « sévère » évidente :
 - Une arthrite destructrice et tout particulièrement une coxite ;
 - Une pathologie sévère extra articulaire associée :
 - Maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) sévère ;
 - Uvéite à répétition ;
 - Atteinte cardiaque (valvulopathie aortique ou mitrale, cardiomyopathie, péricardite, bloc auriculo-ventriculaire) sévère liée à la spondylarthrite.
- 2) Le médecin constate à au moins deux reprises (à 3 mois d'intervalle), malgré la prise d'AINS à la dose maximale recommandée ou tolérée, l'une des manifestations suivantes :
 - Plus de 3 atteintes articulaires inflammatoires simultanées ;
 - Activité de la spondylarthrite : BASDAI > 4 sur une échelle de 0 à 10 ;
 - Incapacité fonctionnelle importante liée à la spondylarthrite (en particulier BASFI (Annexe 1) > 4, sur une échelle de 0 à 10).
- 3) Une prise permanente d'AINS à la dose maximale recommandée ou tolérée est nécessaire pour contrôler les symptômes. [16, 20]

VII.2. Mortalité dans la spondylarthrite

Les différentes études et revues sont en faveur d'une surmortalité liée à la spondylarthrite ankylosante, comme cela a été démontré dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). Tout comme dans la PR, la cause cardio-vasculaire est incriminée dans cette surmortalité.

Les études les plus récentes montrent des résultats rassurants avec des taux de survie à 30 ans

supérieurs à 90% alors qu'ils n'étaient que de 62% de survie à 25 ans après le diagnostic d'après une étude en 1993. L'amélioration de ces résultats pourrait s'expliquer par des diagnostics de plus en plus précoces. Les taux de survie concernent donc des patients plus jeunes et ainsi améliorent les résultats.

VII.2.1. Causes cardiovasculaires

Dans les différentes études, la mortalité cardio-vasculaire est l'élément principal même si le sur-risque est modéré comparé à la population générale du même âge. Les études ont montré un risque augmenté de développer de l'athérome dans les rhumatismes inflammatoires et qui serait lié à l'inflammation biologique chronique. Les données expliquent qu'une partie de la surmortalité cardio-vasculaire des SA est bien liée à des anomalies artérielles fonctionnelles et structurales. Dans la PR, les anti-TNF α auraient un rôle bénéfique sur ces anomalies. On pourrait s'attendre donc à ce que ces traitements induisent une diminution de la mortalité dans la SA. Concernant les patients sous AINS, il n'y a pas de surmortalité globale ou cardio-vasculaire.

La SA est associée à des événements cardiaques (anomalie de la conduction et insuffisance aortique) dans 3 à 10% des cas, mais aucune donnée ne permet de savoir le pourcentage de ces anomalies qui entraîne un décès prématuré.

VII.2.2. Cancers

Toutes les études confirment l'absence de surmortalité par néoplasie maligne. Il n'y a pas non plus de sur-risque de développer un cancer chez les patients atteints de spondylarthrite. Concernant le risque de néoplasie chez les patients traités par anti-TNF α , les données sont rassurantes dans la SA à court terme. Mais les résultats doivent être confirmés à long terme.

VII.2.3. Fractures et luxations rachidiennes

Selon les études le risque relatif de décès lié à ce type de pathologie est jusqu'à 90 fois supérieur par rapport à la population générale. Les complications pulmonaires représentaient les causes les plus fréquentes de mortalité. À noter que les fractures les plus fréquentes sont cervicales.

VII.2.4. Causes pulmonaire/rénale

Les différentes études ne retrouvent pas d'augmentation de décès liés à des causes pulmonaires. Le nombre de décès par atteinte rénale est rare mais légèrement supérieur à celui de la population générale. La cause la plus fréquente est l'amylose secondaire (62%). Étonnamment, on ne trouve aucune données sur la néphrotoxicité des AINS chez les patients atteints de spondylarthrite.

VII.2.5. Chirurgie

La chirurgie dans la spondylarthrite est utile pour les atteintes sévères du rachis cervical ne permettant plus le regard horizontal et pour la correction de la cyphose thoracolombaire. Comme toute intervention chirurgicale il y a un risque de décès, ici il est de 2 à 4%. La majorité des décès est due à des complications pulmonaires, intestinales, cardiaques et infectieuses. La chirurgie de remplacement de la hanche ne semble pas être liée à une surmortalité peropératoire.

[17]

VIII. Aspects psychologiques et sociaux

Pour le malade, la spondylarthrite ankylosante modifie son mode de vie qui relève parfois du défi, avec des efforts d'adaptation, difficiles et épuisants, à fournir pour allier les contraintes de la maladie aux exigences du quotidien. Les symptômes sont, le plus souvent, peu visibles et

fluctuants et perturbent le malade mais aussi son entourage. Les progrès de la prise en charge ont raréfié les déformations importantes et donc un spondylarthritique n'est plus identifié au premier coup d'œil. Cependant la maladie et les douleurs restent présentes, mais l'entourage, incapable d'objectiver et de quantifier le mal, font preuve de scepticisme. Ce qui pousse le malade à intérioriser la maladie. Ce ne sont pas forcément les malades les plus sévèrement atteints qui rencontrent les plus grandes difficultés psychologiques et sociales.

Un moment souvent mal vécu par les patients est le délai avant le diagnostic qui peut-être encore actuellement de plusieurs années. Ceci est dû à des premiers signes variables, fluctuants, difficiles à étiqueter et d'installation souvent insidieuse. Pendant ce temps, la maladie progresse sans pouvoir être pris en charge convenablement et le patient a l'impression de n'être ni écouté ni compris. Or, il sera d'autant moins écouté par son entourage qu'aucun diagnostic médical précis n'aura « validé » ses plaintes.

Une fois le diagnostic posé, le patient est en partie tranquilisé de connaître enfin sa maladie mais le patient commence à s'inquiéter pour son avenir. Un sentiment d'injustice est souvent éprouvé. Cette période est d'autant plus difficile parce qu'elle concerne le plus souvent les adultes jeunes et en pleine activité, et que la maladie risque de remettre en cause ses projets de vie essentiels : études, profession, famille. De façon générale, la découverte de la maladie est responsable d'une altération de l'image de soi, entretenue par la diminution réelle des capacités physiques du fait des douleurs, de l'ankylose et de la fatigue. Ainsi on voit émerger un sentiment de frustration.

Les activités de la vie quotidienne sont perturbées pour la majorité des malades comme les tâches ménagères, les travaux et le jardinage mais aussi les activités de loisir qui sont restreintes, certaines activités sportives sont stoppées, les sorties limitées en raison de la fatigabilité et les projets de voyage suspendus. Les longs trajets en voiture deviennent pénibles à cause de la station assise prolongée et les vibrations. La conduite est rendue difficile par la raideur de la nuque et des épaules ainsi que la gêne du bassin particulièrement pour l'exécution de manœuvres comme les créneaux, la marche arrière. En période de poussée, les gestes physiques simples peuvent se transformer en épreuves et les répercussions sont multiples au quotidien.

Concernant les conséquences professionnelles, plusieurs études ont démontré les répercussions considérables de la spondylarthrite sur la vie professionnelle conduisant à aménager les conditions de travail (réduction du temps de travail, changement de poste) ou à l'incapacité de travailler. Toutes les situations d'emploi sont touchées quelque soit le secteur professionnel, leur niveau de qualification ou de responsabilités. Le malade en pleine activité professionnelle (comme c'est le plus souvent le cas) souhaite d'abord taire sa maladie par crainte de conséquences sur sa carrière mais les arrêts de travail à répétition seront mal admis. Rapidement cette situation devient ingérable et force le malade à se confier à ses collègues de travail compréhensifs ou sa hiérarchie soit au contraire à se replier sur lui-même.

La plupart des malades parviennent à mener une vie équilibrée mais rares sont ceux qui n'ont jamais eu de moment de découragement. Un tiers des patients, le plus souvent des femmes, ont des épisodes dépressifs sévères dont le principal facteur déclenchant est la douleur. Comme l'évolution de la spondylarthrite est aléatoire, il éprouve des difficultés à faire des projets mais craint surtout l'aggravation de son état. Une rémission est peu espérée mais il espère plus une stabilisation.

L'arrivée des anti-TNF α suscite alors de l'espoir, ce sont des traitements certes lourds, coûteux mais face à l'usure par la douleur et la fatigue, les patients sont prêts à prendre un risque même sérieux pour mieux vivre. Malgré quelques échecs, les effets spectaculaires comme la diminution de la douleur, la raideur, la fatigue et l'arrêt de l'évolution, ont permis une reprise quasi normale des activités de la vie quotidienne, familiale et de loisirs avec une reprise plus ou moins importante de l'activité professionnelle. [2]

IX. Prise en charge de la spondyloarthrite

IX.1. Principes généraux

La spondylarthrite est une maladie chronique potentiellement sévère et invalidante, avec des manifestations diverses, et une réduction de l'espérance de vie. Le rhumatologue coordonne sa prise en charge, en général multidisciplinaire faisant appel à plusieurs intervenants médicaux, paramédicaux et autres, en collaboration avec le médecin traitant.

L'objectif est d'améliorer la qualité de vie, de contrôler les symptômes et l'inflammation, de prévenir les dommages structuraux, de préserver ou restaurer les capacités fonctionnelles, l'autonomie et la participation sociale des patients.

Le traitement est décidé médicalement en partage avec le patient. La prise en charge optimale fait appel à des moyens pharmacologiques et non pharmacologiques.

Le diagnostic ainsi que le traitement doivent être les plus précoces possibles. Une prise en charge précoce pourrait être favorable sur le pronostic à long terme. En effet, le soulagement optimal des symptômes sera possible qu'après un diagnostic précis porté sur le malade. [20]

Il existe très probablement (comme dans la polyarthrite rhumatoïde) une « fenêtre d'opportunité » c'est-à-dire une période où l'instauration d'un traitement et d'un suivi adapté augmentent considérablement les chances d'obtenir une rémission, ou à défaut un bon contrôle de la maladie et un très bon devenir fonctionnel à terme avec peu ou pas de lésions structurales. Cette fenêtre d'opportunité concerne les spondyloarthrites axiales non radiographiques (formes axiales, récentes, actives, avec inflammation biologique ou à l'IRM) ou les spondyloarthrites périphériques. L'objectif est d'empêcher l'apparition ou de freiner le développement des atteintes structurales en particulier les phénomènes d'ossification et d'améliorer la clinique et la biologie. [24]

Le délai moyen s'écoulant encore entre l'apparition des symptômes et le moment du diagnostic de spondylarthrite est de l'ordre de 7 ans. À noter qu'un retard de diagnostic est associé à un excès de mortalité dans le spondylarthrite ankylosante. [20]

IX.2. Stratégie de prise en charge

L'objectif de la prise en charge, comme d'autres maladies chroniques, devrait être la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie. Il n'y a actuellement pas de définitions ni de critères opérationnels et consensuels de rémission pour la spondylarthrite. À défaut, il est possible de faire appel aux seuils d'activité du score ASDAS (Annexe 3) (un score < 1,3 définit un maladie inactive).

Les moyens thérapeutiques variés à disposition pour contrôler l'activité de la maladie permettent dans la plupart des cas d'apporter un bénéfice important.

L'évaluation par imagerie (en particulier l'IRM) dans le suivi du malade n'est en revanche pas justifiée à ce jour. Le traitement du malade nécessite un suivi rapproché afin d'évaluer son évolution sous traitement et d'adapter ses modalités tout en surveillant sa tolérance.

L'arrêt du tabac doit être proposé puisque son usage est associé à une activité et une sévérité plus marquées de la maladie, en plus des bénéfices attendus en terme de santé générale.

La maladie doit être évaluée en explorant différents domaines comme l'activité de la maladie, la dépendance aux traitements anti-inflammatoires, la sévérité (présence d'une coxite, retentissement fonctionnel, atteinte extra-articulaire invalidante, atteinte structurale) et l'évolution. Ainsi une activité élevée de la maladie persistante (sous traitement), la nécessité d'une prise continue d'un AINS à dose maximale pour contrôler les symptômes, un retentissement fonctionnel élevé (évalué par le BASFI (Annexe 1)), une atteinte structurale et

son évolution, l'existence d'une coxite, d'une atteinte extra-articulaire sévère (uvéite antérieure aiguë récidivante, atteinte cardiaque, pulmonaire) sont considérés comme des marqueurs de sévérité de la maladie (voir tableau « Facteurs précoces statistiquement associés à une sévérité de la maladie » de B.Amor et « Sévérité d'une spondylarthrite » du guide ALD n°27 de l'HAS).

Les modalités et la fréquence du suivi sont personnalisées en fonction de la présentation de la maladie, de son évolution, de son traitement et font appel à des consultations médicales, des outils d'auto-évaluation et d'éventuels examens complémentaires. En raison du caractère variable dans le temps de la présentation et de l'activité de la maladie, des difficultés d'en prédire son évolution et de la diversité des traitements médicamenteux qui peuvent être employés, il est impossible de préconiser un rythme ou un type de suivi unique et universellement applicable. Mais le caractère chronique de cette pathologie justifie toutefois un suivi systématique minimal en fonction des symptômes et de l'évolutivité.

Les atteintes extra-articulaires (psoriasis, uvéites, MICI) doivent être prises en charge par les spécialistes respectifs pour optimiser le contrôle et le pronostic à long terme.

Il est important d'assurer le dépistage et la prise en charge des comorbidités, notamment cardio-vasculaire et ostéoporotique dont la prévalence est augmentée dans la spondylarthrite. Ces comorbidités peuvent être aggravées par la maladie inflammatoire et sont également des facteurs limitants de l'utilisation de diverses classes thérapeutiques. [20]

IX.3. Traitement symptomatique

Le traitement médicamenteux doit être adapté à la diffusion et à la sévérité des symptômes. Le traitement de première ligne des atteintes inflammatoires squelettiques repose sur les AINS par voie générale. Les corticoïdes par voie générale sont peu ou pas efficaces sur les atteintes squelettiques mais le sont par voie locale ou sur les manifestations extra-articulaires. S'il y a une résistance aux AINS, les injections locales de corticoïdes sont adaptées aux atteintes focales alors que les traitements de fond sont plus utiles pour les formes plus disséminées.

La spondyloarthrite est une maladie fluctuante et donc le patient a un rôle important dans la gestion de sa maladie. Il doit si possible savoir adapter son traitement à l'évolution fluctuante en sachant l'augmenter de lui-même pour freiner les poussées ou le réduire si son état s'améliore. [2]

IX.3.1. AINS

1) Indication

Les AINS (Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens) sont indiqués, en l'absence de contre-indication, en première ligne de traitement pharmacologique pour les patients avec une spondyloarthrite symptomatique. [20]

Les AINS permettent habituellement un contrôle efficace des signes et symptômes articulaires de la maladie. Au point que devant des lombo-fessalgies inflammatoires persistantes, l'amélioration franche des symptômes due aux AINS ou leur rechute rapide suite à l'arrêt de ce traitement (moins de 48h) sont considérés comme des signes ayant une excellente valeur diagnostique de spondylarthrite ankylosante. Les manifestations articulaires périphériques comme les arthrites, les dactylites ou les enthésopathies sont aussi très souvent soulagées par les AINS. Par contre ils n'agissent pas sur les manifestations extra-articulaires, qu'ils peuvent même aggraver (inflammation intestinale). [2]

Ils n'ont pas d'effet significatif sur les marqueurs biologiques de l'inflammation, par contre ils ont un potentiel effet structural au niveau axial.

La réponse à un AINS donné est très variable individuellement donc il est justifié d'essayer plusieurs molécules (au moins trois) avant de conclure à une inefficacité des AINS. [20]

2) Mécanismes d'action

Les AINS sont des inhibiteurs des cyclooxygénases (COX) dont il existe 3 isoformes, la COX-1, la COX-2 et la COX-3 (elle se situe plutôt au niveau système nerveux central). Les COX sont des enzymes permettant la formation des prostanoïdes qui sont à l'origine des prostaglandines (toutes les cellules), prostacyclines (cellules endothéliales) et thromboxanes (plaquettes).

La COX-1 est ubiquitaire car elle est exprimée dans de nombreux tissus à l'état de base et participe à des fonctions physiologiques importantes comme l'agrégation plaquettaire, la perfusion rénale, le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastrique par la synthèse des prostaglandines et des thromboxanes.

La COX-2 est induite lors de réaction inflammatoire par des facteurs pro-inflammatoires (cytokines [IL-1, TNF- α , IFN- γ], facteurs de croissance..) dans les tissus et cellules qui sont le siège de la réaction inflammatoire mais présente aussi au niveau rénal. Elle est responsable de la synthèse des prostaglandines et des prostacyclines.

Ces prostanoïdes sont responsables des symptômes aigus de l'inflammation c'est-à-dire la rougeur, la chaleur, la douleur et la raideur.

On distingue deux types d'AINS, les AINS dit « classiques » qui sont inhibiteurs des COX-1 et COX-2 et les AINS inhibiteurs spécifiques COX-2 appelés « coxibs ».

Dans l'inflammation de la spondylarthrite, la réversibilité souvent rapide des symptômes témoigne de la prédominance de la phase vasculaire de l'inflammation par rapport à la phase cellulaire qui est habituellement plus marquée dans une maladie comme la polyarthrite rhumatoïde et responsable de « pannus synovial ». [2]

3) Choix de la molécule

La prise d'AINS sera adaptée individuellement, avec une posologie et une durée minimale nécessaire au contrôle des symptômes. Le choix de l'AINS est basé sur l'appréciation des risques cardio-vasculaires, gastro-intestinaux et rénaux. Certaines molécules ont un profil de risque différent, le choix de l'AINS est modulé individuellement par la présence de caractéristiques particulières du malade (risque cardio-vasculaire, digestif et rénal).

Les AINS classiques sont connus pour leur troubles gastro-duodénaux en particulier des ulcérations gastro-duodénales et des saignements digestifs surtout chez les sujets à risques (sujets âgés, antécédents d'ulcères ou saignements digestifs, tabagisme, alcoolisme). Les coxibs ont une meilleure tolérance gastrique globale et sont associés à un moindre risque d'accidents ulcéreux graves. Les coxibs seront privilégiés si il y a présence d'atteintes gastro-duodénales. Cependant le risque ulcérogène est semblable aux AINS classiques si le traitement dure plus de 6 mois avec des doses élevées. De plus une étude comparant le célécoxib (Célébrex®) à l'association d'un AINS classique à un anti-ulcéreux de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) n'a pas montré de différence au niveau des risques digestifs. En cas d'antécédent d'ulcère, il est indispensable d'adjoindre à l'AINS un traitement anti-ulcéreux comme les IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) ou le misoprostol. De manière générale, l'association de deux AINS est interdite en raison de la majoration des risques digestifs sans augmentation du bénéfice thérapeutique ; le risque de saignement digestif est augmenté par l'association d'un anticoagulant et aussi avec l'aspirine à dose antiagrégante plaquettaire.

Concernant le risque rénal, les deux classes d'AINS sont concernés car les COX-1 et 2 sont présentes au niveau rénal. Ils peuvent déclencher ou aggraver une insuffisance rénale par hypoperfusion, cela dépend de la dose et est favorisé par une hypoperfusion préalable (insuffisance cardiaque, déshydratation, traitement diurétique..).

Au niveau cardio-vasculaire, les coxibs posent plus de problèmes que les AINS classiques. Ils n'ont pas d'effet anti-agrégant plaquettaire par respect de la COX-1 plaquettaire et ils inhibent la COX-2 endovasculaire ce qui diminue les prostacyclines vasodilatateurs et anti-agrégants plaquettaires. De part ces mécanismes, les coxibs favorisent les accidents

thrombotiques comme les infarctus du myocarde, l'angor et les accidents vasculaires cérébraux chez les sujets ayant une affection cardio-vasculaire. Par contre cette absence de modification de la fonction plaquettaire peut-être mis à profit en cas de risque hémorragique élevé comme un traitement anti-coagulant concomitant ou avant un geste chirurgical.

Finalement tous les AINS ont des risques d'aggravation possible d'entérocolite, ce qui a son importance dans la prise en charge des spondylarthrites compliquées de maladie inflammatoire intestinale.

Exemple de molécules :

AINS classiques par classification chimique:

- Indoliques : Indométacine : Indocid®, Sulindac : Arthrocin®. Ils ont l'indication pour le traitement au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques.
- Arylcarboxyliques : Acide Tiaprofénique : Surgam®, Diclofénac : Voltarène® (+misoprostol : Artotec®), Kétoprofène : Profénid®, Naproxène : Apranax®, Acéclofenac : Cartrex®, Etodolac : Lodine®, Ibuprofène : Advil® Nureflex®. Ils ont moins de risque de toxicité.
- Oxicams : Piroxicam : Feldène® Brexin® Cycladol®, Ténoxicam : Tilcotil®. Ils ont l'indication pour le traitement au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques.
- Fénamates : Acide niflumique : Nifluril®, Acide méfénamique : Ponstyl®

Coxibs : les coxibs ont des indications restreintes.

- Célécoxib : Célébrex®. Il a l'indication pour l'arthrose, la spondylarthrite ankylosante et la polyarthrite rhumatoïde.
- Etoricoxib : Arcoxia®. Il a l'indication seulement pour l'arthrose.

Les AINS ont une efficacité et une toxicité extrêmement variable d'un patient à l'autre. Le choix de la molécule se fait donc de manière empirique. En cas de réponse insuffisante ou d'intolérance, il faut alors explorer systématiquement d'autres AINS. Par contre, une fois qu'une molécule avec une bonne efficacité/tolérance a été identifiée, il n'y a pas d'avantage à en changer. Au vu de la longue exposition aux AINS, il est recommandé d'y associer un protecteur gastrique (type IPP) même en l'absence de facteurs de risques.

Le problème qui se pose souvent est une perte d'efficacité apparente du produit chez un patient. En fait, cela n'est pas dû le plus souvent à une résistance aux AINS mais plutôt une évolution de la spondylarthrite rendant le produit insuffisant. [2]

4) AINS et sujet âgé

Chez le sujet âgé les risques de complications digestives induites par les AINS sont plus importants. Ces patients sont fréquemment polymédicamentés et ainsi peut majorer les effets indésirables du traitement anti-inflammatoire, en particulier lorsqu'un AINS est prescrit conjointement à un diurétique ou un IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion) qui peut entraîner une insuffisance rénale. Si les AINS s'avèrent indispensables, il faut toujours leur adjoindre un traitement préventif antiulcéreux et surveiller régulièrement la fonction rénale. [4]

5) Modalités d'administration

Dans l'immense majorité des cas, la voie entérale est utilisée. En dehors des crises aiguës où une réponse très rapide est souhaitée, le recours à la voie parentérale n'a pas d'avantage. Une prise pendant le repas est préférable.

La dose et le rythme d'administration sont adaptés à la sévérité de la maladie. Une prise le soir

est recommandée pour mieux couvrir la nuit comme elle correspond généralement à la période des douleurs inflammatoires. Il ne faut pas « économiser » le traitement dès que les douleurs et raideurs apparaissent.

Dans les formes sévères, l'objectif est de soulager efficacement en couvrant tout le nycthémère. Il est donc possible de dépasser les posologies habituelles recommandées des AINS à demi-vie courtes (pas plus de quelques heures), sinon il faut utiliser les molécules à demi-vie les plus longues ou utiliser les formes à libération prolongée. [2]

Plusieurs études suggèrent qu'un traitement par AINS en continu permet une moindre progression structurale (syndesmophytes) chez les patients atteints d'une spondylarthrite ankylosante par rapport à un traitement par AINS à la demande. Mais les données ne sont pas suffisantes pour conseiller un changement de pratique clinique (c'est-à-dire mettre tous les patients en traitement continu, plutôt qu'un traitement en fonction de la sévérité). Il n'existe pas de preuve que le traitement continu apporte un bénéfice au point de vue contrôle de la maladie à long terme (BASDAI (Annexe 2), évaluation globale et douleur du patient et CRP). La tolérance d'un traitement continu par inhibiteur sélectif COX-2 ne semble pas différente de celle d'un traitement à la demande sauf pour les événements gastro-intestinaux, toutefois les AINS classiques n'ont pas été évalués dans ce contexte. [21]

6) Surveillance

Une surveillance attentive et régulière de leur tolérance est systématiquement effectuée, il faut rechercher la posologie minimale efficace pour contrôler la maladie à cause des risques conférés par une prise continue et à posologie maximale.

En cas de contre-indication, l'usage en première intention d'antalgiques et d'un traitement physique est à privilégier. [20]

IX.3.2. Antalgiques

Les antalgiques peuvent être utilisés pour les douleurs résiduelles, ou en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux AINS. [20]

IX.3.3. Corticoïdes

1) Traitement des manifestations articulaires

1.1) *Voie générale*

Contrairement à la polyarthrite rhumatoïde, la corticothérapie par voie générale est considérée comme peu efficace voire inefficace sur les manifestations axiales de la spondylarthrite, de plus ce traitement entraîne de nombreux et potentiellement sévères effets indésirables.

En revanche, il peut être envisagé en cas de contrôle non satisfaisant de manifestations articulaires périphériques et en l'absence d'alternative thérapeutique efficace ou envisageable (par exemple contre-indications des anti-TNF α) de recourir à une corticothérapie générale avec une posologie la plus faible possible. [20]

1.2) *Voie locale*

Les injections locales de corticoïdes aux sites symptomatiques (arthrite et enthésite) peuvent être envisagées. Car à l'inverse de la voie générale l'injection locale de corticoïdes au site de l'inflammation est souvent remarquablement efficace. [20]

2) Traitement des manifestations extra-articulaires

Toutes les manifestations extra-articulaires sont sensibles aux corticoïdes.

2.1) *Uvéite*

Les collyres corticoïdes sont le traitement symptomatique de l'uvéite et peuvent être associés

aux collyres mydriatiques. L'uvéite antérieure aiguë est habituellement rapidement réversible avec la corticothérapie locale en collyre surtout si le traitement est instauré précocement.

Cette corticothérapie sera administrée à fortes doses avec un corticoïde puissant, la dexaméthasone : Dexafree®, Maxidex®, selon un rythme d'administration en fonction de la sévérité de l'inflammation. Si il y a insuffisance thérapeutique initiale cela expose au risque de persistance inflammatoire ou de passage à la chronicité.

Ainsi en cas d'inflammation sévère, il peut être préconisé des instillations horaires et avec application d'une pommade ophtalmique corticoïde le soir. Cette fréquence sera réduite au fur et à mesure que l'inflammation s'atténue. Ensuite une dose d'entretien d'une goutte 3 fois par jour peut-être nécessaire pour éviter une éventuelle rechute. La durée moyenne du traitement est de l'ordre de 4 à 6 semaines. Une surveillance clinique de la corticothérapie locale doit être rapprochée afin d'évaluer l'inflammation et la mesure de la tension oculaire doit être systématique en raison de la fréquence des hypertonies cortisoniques.

Les collyres mydriatiques et cycloplégiques (tropicamide, néosynéphrine, atropine) sont associés pour traiter les complications ou prévenir leur formation et ont également une action antalgique.

Les formes sévères sont rare mais en l'absence de réponse au traitement topique, des flashes de méthylprednisolone peuvent être réalisés relayés par une corticothérapie per os sur une courte période. Il peut être nécessaire d'effectuer des injections périoculaires de corticoïdes retard par un ophtalmologue.

Un traitement préventif des récurrences peut être instauré à partir de 3 à 4 poussées d'uvéites par an et selon la sévérité ainsi que la menace sur la fonction visuelle. Il est d'abord recommandé de proposer un traitement corticoïde local au long court en cherchant le seuil de corticoïdes minimal évitant la récurrence. Si ce seuil est trop élevé ou qu'il provoque des complications, un traitement systémique sera indiqué. [27,20] Le traitement systémique sera vu plus loin.

2.2) Psoriasis

Les manifestations cutanées et unguéales sont de type psoriasique et sont généralement traités efficacement par les dermocorticoïdes (en complément des dérivés de la vitamine D et/ou kératolytiques).

2.3) Manifestations inflammatoires intestinales

Les manifestations inflammatoires intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) peuvent nécessiter un traitement corticoïde par voie orale ou en lavement au cours des poussées. Pour la forme orale, la Prednisolone (Solupred®) est habituellement utilisée ou le Budésonide (Entocort®) corticoïde à usage « local » (c'est-à-dire au niveau intestinal) peut-être intéressant dans ce cas. Par contre ce traitement est rarement efficace sur l'atteinte squelettique donc il faut garder l'AINS. Cependant dans certains cas, il est impossible de conserver l'AINS au vu de l'aggravation de l'inflammation intestinale qu'il provoque. [20]

IX.4. Traitement de fond

IX.4.1. Traitement de fond conventionnel

Les traitements de fond « conventionnels » ou « classiques » font référence aux traitements de fond utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde. Ces traitements ont été utilisés dans les spondylarthrites réfractaires aux AINS mais les résultats sont assez décevants.

Ces molécules sont : la Sulfasalazine : Salazopyrine® ; le Méthotrexate : Methotrexate Bellon®, Imeth®, Novatrex® ; le Léflunomide : Arava® ; les Sels d'or : Allochrysine®.

1) Indications

Il n'y a pas d'indication actuelle à un traitement de fond conventionnel pour les manifestations axiales ou enthésitiques isolées. Deux études allemandes randomisées ont comparé l'éta nercept

(ENBREL®, un anti-TNF α) et la Salasopyrine® dans les formes axiales de spondylarthrite, l'éta-nercept était supérieur à la Salasopyrine®.

Par contre ces traitements de fond conventionnels (essentiellement le Salazopyrine® et le Méthotrexate) peuvent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique, malgré le faible voire l'absence d'arguments scientifiques. Mais l'expérience clinique est en faveur d'une efficacité de ces traitements. Il est donc possible de les utiliser chez les malades présentant une atteinte articulaire périphérique insuffisamment contrôlée par les AINS et/ou les injections locales de corticoïdes.

Le choix de la molécule sera adapté individuellement selon le profil du patient. Par exemple un choix préférentiel pour le méthotrexate si il y a atteinte cutanée psoriasique associée. Le méthotrexate et le léflunomide ont l'AMM pour dans le rhumatisme psoriasique. Il n'existe pas d'études évaluant l'effet structural sur les articulations périphériques de ces traitements. La Salazopyrine® et le méthotrexate peuvent avoir une efficacité sur les manifestations extra-articulaires comme l'uvéite et l'atteinte intestinale. [20]

Concernant le traitement préventif des récurrences d'uvéites, la Salazopyrine® était initialement utilisée mais elle est dotée de plusieurs effets secondaires et des problèmes de tolérance. Actuellement ce traitement est abandonné concernant l'uvéite. L'utilisation du méthotrexate associée à la corticothérapie locale semble être une étape intermédiaire avant de proposer les agents biologiques. L'avènement des biothérapies anti-TNF α a révolutionné la prévention des récurrences. [27]

La stratégie thérapeutique est résumée par un algorithme thérapeutique qui est utilisé devant une uvéite rhumatismale HLA-B27 :

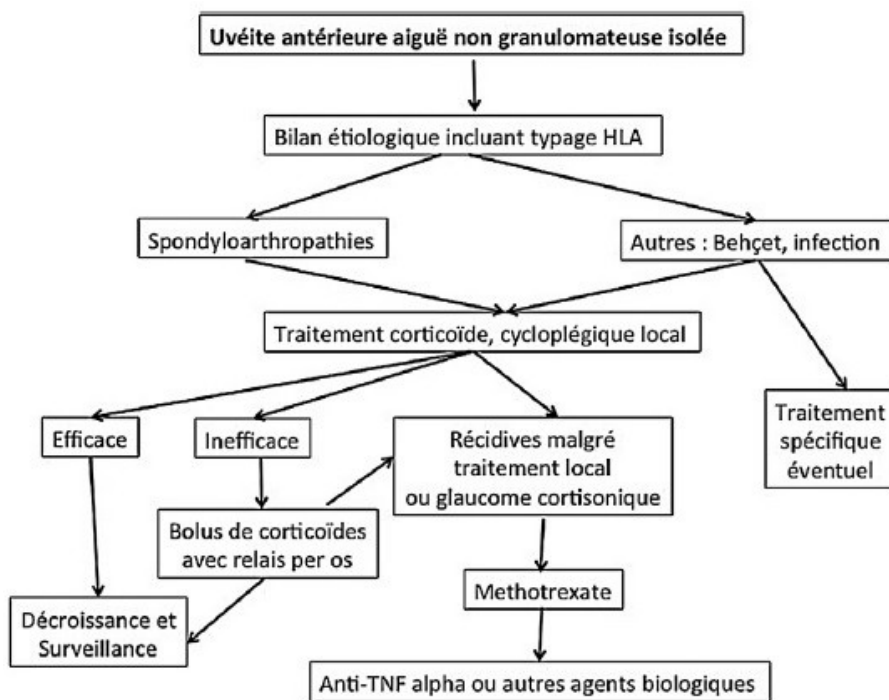


Fig 26 : Stratégie thérapeutique de l'uvéite

2) La Sulfasalazine

Pour la Sulfasalazine (Salazopyrine® 500mg), la posologie efficace est de 2 à 3g/jour en deux ou trois prises, cette posologie doit être augmentée progressivement par paliers hebdomadaires de 500mg. Le principal obstacle de l'augmentation des doses sont les troubles digestifs (nausées et vomissements). Elle peut occasionner des réactions immunoallergiques cutanées, rénales, hépatiques ou hématologiques (agranulocytose, thrombopénie, anémie hémolytique)

survenant au début de traitement. Il faut donc surveiller les paramètres biologiques (NFS, créatininémie, transaminases) avant la mise en route du traitement puis trois semaines après puis régulièrement. Ce traitement agit sur les paramètres biologiques et cliniques dans un délai de six semaines à six mois mais si aucune amélioration est perceptible au-delà de cette durée il convient d'arrêter le traitement.

3) Le Méthotrexate

Le Méthotrexate a une certaine efficacité chez les patients souffrant de spondylarthrite ankylosante sévère, aux doses utilisées pour la polyarthrite rhumatoïde soit 0,3mg/kg/semaine ou 15 à 25mg/semaine. Les principaux effets indésirables (dûs à son mécanisme d'action antifolates) sont une leucopénie voire aplasie médullaire, anémie et des troubles digestifs qui peuvent être prévenus par une complémentation par acide folique (vitamine B9) à une dose d'au moins 5mg/semaine avec une prise à plusieurs jours d'intervalle par rapport au méthotrexate. D'autres effets indésirables fréquents sont par exemple : diminution de la résistance aux infections, céphalées, fatigue, pneumopathie interstitielle. La surveillance consiste à rechercher les symptômes de pneumopathie interstitielle c'est-à-dire la dyspnée, toux sèche, fièvre et effectuer des examens biologiques (NFS, fonction hépatique et rénale) et radiographique (radiographie thoracique).

IX.4.2. Nouveaux traitements de fond

Les nouveaux traitements de fond sont les biomédicaments. Les biomédicaments sont des molécules complexes, le plus souvent des protéines comme des anticorps ou des récepteurs, produites à partir d'organismes vivants et non par synthèse chimique. Ces traitements ciblent des points spécifiques de l'organisme, ce sont des traitements ciblés (treat to target).

Les biomédicaments actuellement utilisés (ayant l'indication) dans les spondylarthrites sont les anti-TNF α . Les agents anti-TNF α représentent un progrès majeur dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, et ceci quelque soit leur présentation phénotypique. Ils sont proposés aux patients ayant une maladie dont l'activité est persistante malgré le traitement conventionnel selon les recommandations [26,20]. La place de ces traitements dans la stratégie thérapeutique sera abordé dans le chapitre suivant.

En dehors des médicaments anti-TNF α , les autres biomédicaments disponibles en rhumatologie se sont révélés peu ou pas efficaces. L'axe de recherche actuelle dans ce domaine est le ciblage thérapeutique de la voie IL-23/Th17, dont les résultats des études en cours sont attendus avec intérêt. Il faut donc pour l'instant optimiser l'utilisation des agents anti-TNF α [26]

IX.5. Traitement des formes particulières

IX.5.1. Formes juvéniles

Les AINS constituent le traitement de première ligne des spondylarthropathies juvéniles. Les corticoïdes sont rarement utilisés d'une part en raison de leur effets secondaires notamment le ralentissement de la croissance staturo-pondérale et d'autre part parce qu'ils ne semblent pas être plus efficace que les AINS.

Les traitements de fond sont indiqués dans les formes sévères, réfractaires aux AINS (après échec de deux ou trois AINS). La sulfasalazine n'a pas réellement fait la preuve de leur efficacité et le méthotrexate n'a pas fait l'objet d'étude dans les formes juvéniles. De ce fait, les biomédicaments anti-TNF α peuvent être proposés car ils ont fait la preuve de leur efficacité dans les formes juvéniles. En pratique les anti-TNF α doivent être réservées aux formes sévères (échec d'au moins deux AINS), leur efficacité doit être évaluée dès deux à trois mois par des critères cliniques et biologiques. La durée de traitement n'est pas codifiée mais en cas de rémission, une réduction voire un arrêt peuvent être envisageables malgré le risque de rechute.

Il est possible d'associer des injections intra-articulaires en utilisant essentiellement l'hexacétonide de triamcinolone (Hexatrione®). Des mesures de rééducation et de physiothérapie sont indispensables. Les uvéites seront traitées par collyre corticoïde. La chirurgie est rare mais en tous cas après la croissance. [30]

IX.5.2. Grossesse

Concernant la fertilité, certains traitements peuvent la diminuer comme la sulfasalazine qui diminue la mobilité des spermatozoïdes ou les coxibs qui agissent sur l'ovulation (réversible à l'arrêt). Les anti-TNF α n'ont pas de conséquences sur la vitalité des spermatozoïdes. [31]

Pendant la grossesse, il est connu que les AINS sont déconseillés pendant le premier et deuxième trimestre de grossesse et formellement contre-indiqués à partir du début du 6ème mois de grossesse. [32] Ils seront utilisés que de manière très ponctuelle et qu'au cours du 1er et 2ème trimestre mais les antalgiques classiques sont à privilégier. Concernant les traitements de fond, le méthotrexate est formellement contre-indiqué chez la femme enceinte ainsi que chez l'homme désirant un enfant. Les traitements par anti-TNF α ne sont pas conseillés pendant la grossesse devant le risque d'immunosuppression (déjà présente pendant la grossesse) et les incertitudes sur le long terme pour l'enfant, cependant ils ont été parfois utilisés pendant les grossesses avec une évolution favorable de la poussée et sans complication ni pour la mère ni pour l'enfant. Donc en cas de poussées douloureuses non contrôlables, les anti-TNF α reste une possibilité sous réserve de tenir compte du risque d'immunodépression chez le fœtus. [31]

IX.6. Prise en charge non pharmacologique

IX.6.1. Éducation thérapeutique

L'information, l'éducation à la santé et l'éducation thérapeutique font partie de la prise en charge d'un patient atteint de spondylarthrite. Une étude a montré qu'un programme d'éducation de 3 jours (avec séances d'enseignement, kinésithérapie individuelle et en groupe, échanges..) permettait d'obtenir une amélioration significative des connaissances sur la maladie et des mobilités rachis/hanche.

Le recours à des associations de malade, de santé ou d'aide peut-être utile. [20]

IX.6.2. Rééducation

La spondylarthrite nécessite plus que les autres rhumatismes inflammatoires le recours à la rééducation car elle enraidit et déforme tout l'axe rachidien. La rééducation concerne surtout le syndrome rachidien. La rééducation doit être proposée aux patients atteints de spondylarthrite axiale et gardant une expression clinique, une activité ou une limitation fonctionnelle sous traitement adapté quelque soit l'âge. Le patient doit être informé que la rééducation est un complément à son traitement pharmacologique. Dans l'idéal, il faudrait que le patient consacre tous les jours un peu de temps à la rééducation sous forme d'auto-programme personnalisé.

Les différentes techniques de rééducation sont :

- La kinésithérapie individuelle, avec un kinésithérapeute, permettant d'adapter les techniques à chaque malade et lui enseigner le programme d'exercice qu'il devra faire chez lui.
- La kinésithérapie de groupe qui a l'avantage de la dynamique de groupe avec un aspect ludique et stimulant.
- Les auto-programmes d'exercices à domicile sont indispensables à la rééducation, les exercices et les postures doivent être peu nombreux et simples à réaliser pour une bonne observance.
- Les orthèses vertébrales sont importantes pour le traitement des déformations et sont indiquées si il y a perte de lordose lombaire ou l'aggravation de la cyphose dorsale. [2,28]

1) Kinésithérapie

Les exercices de kinésithérapie sont des exercices de mobilisation dirigés vers les zones en cours d'enraidissement ou susceptibles de s'enraidir (thorax, rachis, articulations périphériques), des postures et des exercices de renforcement et d'étirement musculaire en ciblant les muscles pouvant empêcher les déformations. [28]

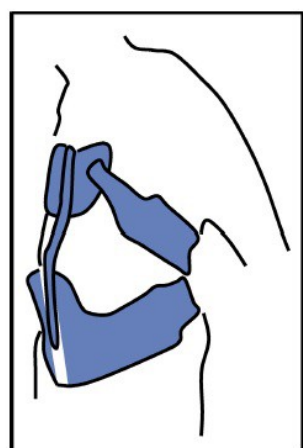
2) Orthèses

Les orthèses vertébrales sont indiquées aux rares cas de déformation rachidienne évolutive sous traitement médicamenteux et kinésithérapie bien conduits et en l'absence d'ankylose irréversible. Le principe est un redressement actif qui est toujours associé aux exercices musculaires. Cependant cet appareillage est contraignant pour les patients.

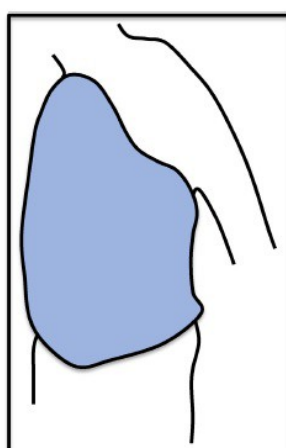
Diverses orthèses ont été proposées dans le but de lutter contre les déformations rachidiennes survenant dans le plan sagittal. Par contre, elles n'ont été que très peu évaluées. Les modèles les plus connus sont l'orthèse lombaire lordosant de Cochin et le corset thoracolumbaire de Swaïm pour le traitement des cyphoses thoraciques évolutives.

- Orthèse de lordose trois points de Cochin : c'est une orthèse légère avec trois points d'appui (sternum, région pubienne et région lombaire) qui vise à corriger l'effacement de la lordose lombaire (première déformation qui apparaît au cours de la spondylarthrite ankylosante).
- Corset de Swaïm : c'est une orthèse de redressement de la cyphose dorsal et/ou de l'antéprojection de la tête. Ce corset s'arrête juste au dessous de la cyphose dorsale et comporte soit un appui sternal pour redresser la cyphose soit un support mentonnier pour l'antéprojection de la tête. Il est réalisé en plâtre ou en résine pour permettre de le modifier puis après adaptation il sera fait en plastique thermo-formé durable.

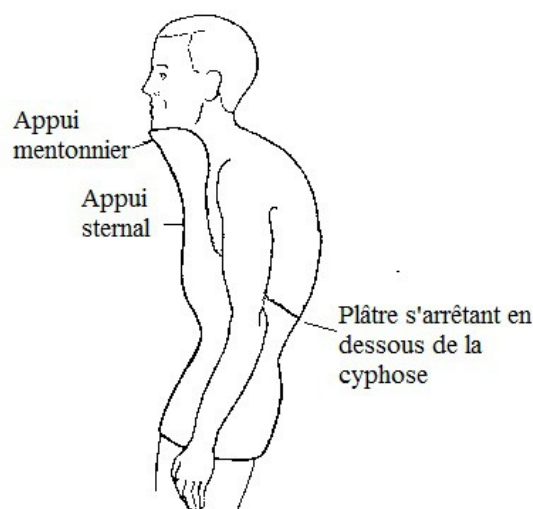
La durée de l'immobilisation lorsqu'elle est indiquée au cours des spondylarthrites axiales va de 6 à 12 mois. [2,28]



Orthèse en trois points de Cochin



Corset de Swaïm



Corset de Swaïm avec appui mentonnier

Fig 27 : Les orthèses vertébrales

3) Exercices à domicile

Les exercices à domicile, en particulier les auto-programmes sont efficaces, mais le traitement physique avec balnéothérapie individuelle ou en groupe est à privilégier car plus efficace en cas de manifestations axiales. Cela s'applique en particulier aux patients avec atteinte axiale clinique (mobilité limitée) ou radiographique. Une étude italienne a montré qu'une rééducation associée à de l'éducation thérapeutique améliorent significativement et de façon plus marquée le BASDAI (Annexe 2), les mobilités et un BASFI (Annexe 1) maintenu par rapport au groupe

témoin. [20]

4) Activités physiques / Hygiène de vie

Concernant les activités physiques professionnelles et de loisirs, il n'y a aucune raison de les limiter sauf dans les formes sévères quand le syndrome inflammatoire, la douleur et la raideur empêchent les activités physiques. Les activités physiques à un niveau raisonnable est un élément d'entretien de la forme physique générale. En période non douloureuse, il faut récupérer une bonne mobilité et une bonne musculature axiale et périphérique par une gymnastique médicale et une activité sportive adaptée. Les sports qui permettent des postures adaptées et un étirement harmonieux du rachis sont tout a fait indiqués. La natation, les jeux aquatiques, le ski de fond sont des sports à conseiller. La course en terrain souple avec des chaussures adaptées n'est pas déconseillée parce que l'effort prolongé permet d'améliorer la capacité respiratoire en développant la capacité de la cage thoracique. [2,4]

La rééducation doit être obligatoirement associée à des règles d'hygiène de vie que le patient doit connaître.

Proposer	Déconseiller
Literie ferme, oreiller plat	Port de charges lourdes
Alternance décubitus ventral et dorsal	Décubitus latéral
Activité sportive (natation++)	Sports de combat
Automobilisation infradouloureuse des articulations touchées	Station assise ou debout prolongée
Postures et gymnastique pluriquotidiennes	Surcharge pondérale Tabagisme

Les exercices de gymnastique à domicile doivent être effectués plusieurs fois tous les jours : étirement musculaire global des membres, extension du rachis, amélioration de la lordose et de la mobilité vertébrale, étirement de la paroi thoracique et de la musculature pectorale, exercices respiratoires. [4]

IX.6.3. Moyens chirurgicaux

L'arthroplastie totale (mise en place d'une prothèse) peut-être proposée chez les patients avec des douleurs réfractaires et gêne fonctionnelle sévère, avec lésion articulaire structurale, indépendamment de l'âge. Cela concerne essentiellement l'articulation coxo-fémorale.

L'ostéotomie rachidienne (redressement de l'axe) peut exceptionnellement être envisagée chez les patients avec déformation rachidienne invalidante sévère. Cette chirurgie est devenue exceptionnelle avec pour objectif la récupération de l'horizontalité du regard. Les résultats sont intéressants mais c'est une chirurgie difficile avec des risques importants.

Des fractures rachidiennes peuvent survenir au cours de la spondylarthrite. D'autres causes en dehors de l'inflammation, comme une fracture du rachis est à envisager en cas de modification significative et/ou brutale de la symptomatologie. Ces fractures survenant sur un rachis ankylosé expose au risque d'instabilité avec complications neurologiques secondaires. En cas de fracture rachidienne récente ou n'évoluant pas vers la consolidation, un chirurgien du rachis doit être consulté. [20]

PARTIE II : Place des Anti-TNF α dans la stratégie thérapeutique

I. Généralités

I.1. Développement des anti-TNF α

Les arguments qui ont servi de base de développement des anti-TNF α dans les spondylarthropathies sont leur efficacité dans d'autres maladies inflammatoires ayant des points communs avec la spondylarthrite comme la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn ainsi que la détection du TNF α sur les biopsies de sacro-iliaque de patients atteints de spondylarthrite.

Avant les biothérapies, le premier des anti-TNF α à avoir été administré au cours des spondylarthropathies est sans doute le thalidomide. Initialement développé comme somnifère dans les années 50, il a vite été retiré du marché pour sa tératogénéicité. Puis dans les années 90, il a été montré qu'il inhibe la production du TNF α et donc a une action sur de nombreuses pathologies immunologiques et/ou inflammatoires. Son utilisation n'est possible que sous forme d'ATU. [2]

Les premières informations concernant le traitement de spondylarthrite réfractaires par un médicament anti-TNF α (initialement développé dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn) qui était l'infliximab (Rémicade®) ont été dévoilés en 1999. Ces premiers résultats spectaculaires ont engendré un grand espoir qui a pu être confirmé dans les années suivantes grâce à la publication d'études randomisées en double aveugle contre placebo. Ces résultats très positifs concernent non seulement les formes axiales mais aussi l'ensemble des spondylarthropathies, et ne sont pas limités au seul Rémicade® mais concernent également les autres anti-TNF α disponibles. Il s'agit soit d'une protéine de fusion, l'éta nercept (Enbrel®) qui comporte le fragment Fc d'une IgG1 (immunoglobuline) et la fraction P75 du récepteur soluble soit d'anticorps monoclonaux pouvant être chimériques anti-souris/humain pour l'infliximab (Rémicade®) et ses biosimilaires (Remsima® et Inflectra®) ou humanisés pour l'adalimumab (Humira®), le golimumab (Simponi®), le certolizumab (Cimzia®). Ce dernier est pégylé n'a que le fragment Fab' de l'anticorps monoclonal humanisé. Ces études ont toutes montré une amélioration rapide, fréquente et nette de tous les paramètres cliniques d'activités de la spondylarthrite, en particulier la douleur et la raideur matinale, mais également un contrôle des paramètres biologiques de l'inflammation. Et donc une amélioration significative de la qualité de vie des patients. [4,33]

I.2. Rappel structure des anticorps

Les anticorps sont des protéines, encore appelées immunoglobulines, sont les effecteurs solubles de l'immunité humorale spécifique d'un antigène (par exemple l'anti-TNF α). Ils comportent une partie variable, différente pour chaque anticorps, capable de reconnaître l'épitope d'un antigène, et une partie effectrice permettant que cette reconnaissance soit suivie d'effets dans le système immunitaire.

La structure d'une immunoglobuline (ici IgG) est composée de 12 domaines. L'immunoglobuline comporte deux chaînes lourdes (H) identiques entre elles (bleu clair) comportant trois domaines constants (CH) et un domaine variable (VH) et deux chaînes légères (L) identiques entre elles (bleu foncé) comportant un domaine constant (CL) et un domaine variable (VL). Les domaines variables (VH,VL) constituent les sites de reconnaissance de l'antigène.

Le fragment Fab est formé de la chaîne légère en entier (VL+CL) et d'une partie de la chaîne lourde (VH+CH1), il a la même affinité pour l'antigène que l'anticorps complet. Le fragment Fc est constitué des fragments constants des chaînes lourdes au-delà de la zone charnière (CH2+CH3), il ne reconnaît pas l'antigène mais à la capacité à être reconnu par des effecteurs de l'immunité ou à activer le complément. [34]

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps reconnaissant un même antigène et qui ont été fabriqués par une seule et même cellule (clonée en plusieurs milliers de cellules identiques).

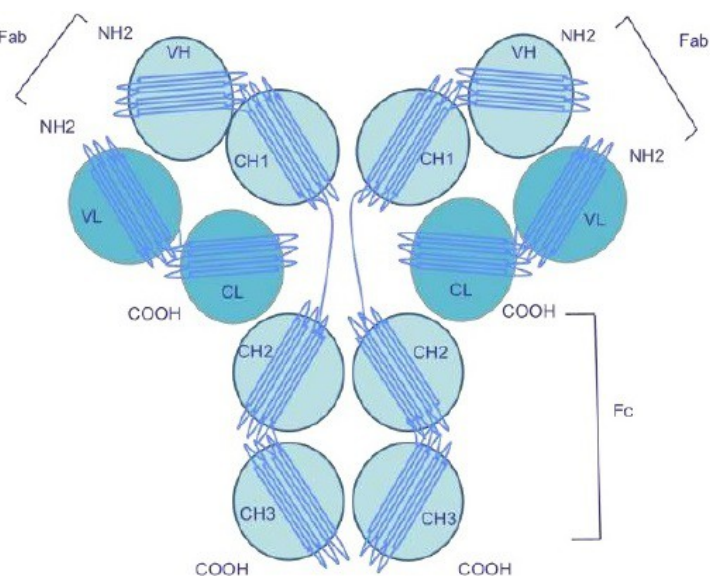


Fig 28 : Structure d'une immunoglobuline (IgG)

I.3. *TNF α*

Le *TNF α* (ou cachexine) fait partie du groupe des cytokines, c'est une protéine de faible poids moléculaire produite par les cellules du système immunitaire et impliquée dans la réponse immunitaire et l'inflammation. Le *TNF α* est produit par les macrophages activés, les monocytes et les lymphocytes T et, après son transport jusqu'aux membranes cellulaires, il est clivé en une forme soluble. Le *TNF α* est activé après sa liaison à deux récepteurs cellulaires, localisés sur la membrane de la plupart des cellules humaines. La liaison à ces récepteurs induit la production de NF- κ B entraînant le relargage de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6..) et d'autres médiateurs de l'inflammation (metalloprotéases...). Le *TNF α* peut aussi induire l'apoptose de cellules cibles comme certaines cellules tumorales ou au contraire induire la différenciation et/ou l'activation de cellule. [2,33]

II. Les Anti-*TNF α* utilisés dans la spondylarthrite

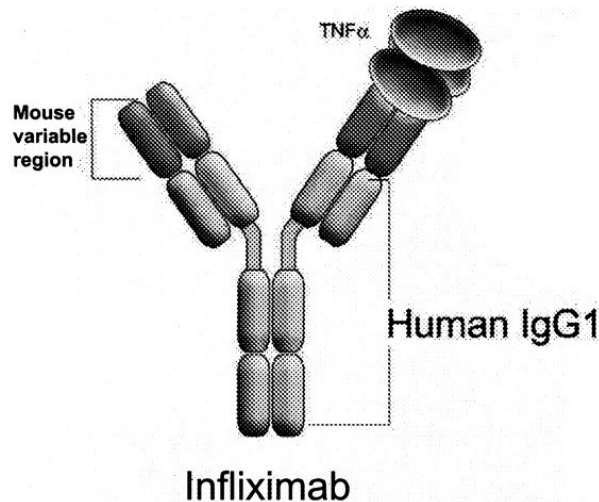
II.1. *Infliximab* : *REMICADE*® et biosimilaires *REMSIMA*® *INFLECTRA*®

L'*infiximab* est le premier inhibiteur du *TNF- α* à être mis sur le marché en 1999 et a eu une extension d'indication pour la spondylarthrite ankylosante en 2003.

Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier et est sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse, conditionné en flacon.

Dosage : 100mg (10ml de solution reconstituée).

Composition : L'*infiximab* est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1 produit dans des cellules hybridomes murines par la technique de l'ADN recombinant.



Indication : L'infiximab est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

Posologie : Pour l'induction, la posologie est de 5mg/kg administrés en perfusion intraveineuse de 2h (à la semaine 0) suivis par des perfusions supplémentaires de 5mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion. Puis ensuite toutes les 6 à 8 semaines en entretien. Si un patient ne répond pas à la semaine 6 (c'est-à-dire après 2 doses), aucun traitement supplémentaire par infiximab ne doit être administré.

La tolérance et l'efficacité de la ré-administration, autre que les 6 à 8 semaines, ne sont pas établies.

En cas de d'interruption de traitement d'entretien, et de nécessité de reprendre le traitement, l'utilisation du schéma d'induction n'est pas recommandée. Il doit être ré- initié sous forme d'une seule administration, suivie de la dose d'entretien (toutes les 6 à 8 semaines).

Mode d'administration : L'infiximab doit être administré par voie intraveineuse sur une durée de 2h. Tous les patients recevant ce traitement doivent être maintenus en observation pendant au moins 1 à 2h après la perfusion en raison du risque de réactions aiguës (allergiques, céphalées..) liées à la perfusion. Un équipement d'urgence tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles, d'où la réserve à usage hospitalier soumis à ce médicament. Les patients peuvent être préalablement traités avec, par exemple, un anti-histaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol et la vitesse de perfusion peut-être ralentie afin de diminuer les risques de réactions surtout s'il y a déjà eu des antécédents.

Chez certains patients adultes soigneusement sélectionnés qui ont toléré au moins 3 perfusions initiales (traitement d'induction) chacune ayant duré 2 heures, la durée d'administration des perfusions suivantes peut être raccourcie mais ne doit pas être inférieure à 1 heure. Si une réaction survient lors d'une perfusion raccourcie, une diminution de la vitesse de perfusion doit être considérée. Les perfusions raccourcies aux doses >6mg/kg n'ont pas été étudiées.

Conservation : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) avant reconstitution. Après reconstitution, le produit doit être utilisé dès que possible et dans les 3 heures suivantes. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée de conservation ne doit pas dépassé 24h entre 2°C et 8°C.

Mécanisme d'action : L'infiximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaires du TNF α mais pas à la lymphotoxine α (TNF β). Il forme rapidement des complexes stables avec le

TNF α humain, processus qui équivaut à la perte de bioactivité du TNF α .

Efficacité et sécurité cliniques : L'efficacité et la tolérance de l'infliximab ont été évaluées au cours de deux études multicentriques, en double aveugle, contrôlées contre placebo chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante active (avec un BASDAI (Annexe 2) ≥ 4 et des douleurs rachidiennes ≥ 4 sur une échelle de 0 à 10) et résistante aux AINS.

Dans la première étude (P01522) randomisée, qui a eu une phase en double-aveugle de 3 mois, 70 patients ont reçu soit 5mg/kg d'infliximab soit du placebo aux semaines 0, 2, 6 (35 patients dans chaque groupe). L'âge moyen était de 40 ans. À la semaine 12, les patients du groupe placebo ont changé leur traitement pour l'infliximab 5mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 54. Après la première année de l'étude, 53 patients ont poursuivi une phase d'extension en ouvert jusqu'à la semaine 102. Le critère de jugement principal était le BASDAI 50 c'est-à-dire le nombre de patients présentant une amélioration du score BASDAI (Annexe 2) d'au moins 50%.

L'amélioration des signes et symptômes était observée dès la semaine 2. À la semaine 12, le nombre de répondeur BASDAI 50 était de 3/35 (9%) dans le groupe placebo, et de 20/35 (57%) dans le groupe infliximab. 53 patients ont poursuivi à 5mg/kg toutes les 6 semaines. À la semaine 102, 49 patients étaient toujours sous traitement par infliximab et parmi eux, 30 (61%) étaient répondeurs BASDAI 50.

Tolérance : À 12 semaines : Les effets indésirables les plus fréquents ont été les infections des voies respiratoires hautes. 3 sorties d'essai ont eu lieu dans le groupe infliximab/infliximab pour effets indésirables sévères (tuberculose, granulomatose pulmonaire, leucopénie).

À 54 semaines : les effets indésirables les plus fréquents ont été : céphalées, infections des voies respiratoires hautes et sinusite, herpès, pharyngite, rhinite et diarrhée ; les effets indésirables biologiques étaient perturbation des fonctions hépatiques, élévation des anticorps anti-nucléaires (ANA).

Huit personnes sont sorties de l'étude pour : lupus (2), réaction allergique, tuberculose, leucopénie, zona, granulomatose pulmonaire, perturbation du bilan hépatique. [35]

Dans la seconde étude clinique (ASSERT), 279 patients ont été randomisés pour recevoir soit du placebo (Groupe 1, n=78), soit 5mg/kg d'infliximab (Groupe 2, n=201) aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 24. Ensuite, tous les patients ont poursuivi sous infliximab toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96. Les patients du groupe 1 ont reçu 5mg/kg d'infliximab. Dans le Groupe 2, à partir de la perfusion de la semaine 36, les patients qui avaient un BASDAI (Annexe 2) ≥ 3 lors de deux visites consécutives, ont reçu alors 7,5mg/kg d'infliximab toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96. Le critère principal de jugement était le ASAS 20, c'est-à-dire une réponse d'au moins 20% du critère ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis) (Annexe 5).

Dans ASSERT, l'amélioration des signes et symptômes était aussi observée dès la semaine 2. À la semaine 24, le nombre de répondeurs ASAS 20 était de 15/78 (19%) dans le groupe placebo et de 123/201 (61%) dans le groupe infliximab. Dans le groupe 2, 95 patients ont poursuivi à 5mg/kg toutes les 6 semaines. À la semaine 102, 80 patients étaient toujours sous traitement infliximab et parmi eux, 71 (89%) étaient répondeur ASAS 20.

Dans les deux études, la fonction physique et la qualité de vie mesurées par BASFI (Annexe 1) et la composante physique du score SF-36 (questionnaire généraliste de qualité de vie) (Annexe 9) ont été également améliorées de façon significative. [36]

II.2. Etanercept : ENBREL®

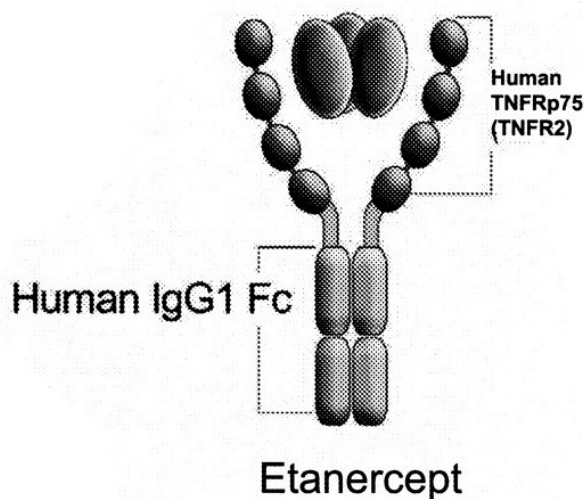
L'étanercept est le deuxième anti-TNF α à être mis sur le marché. Son AMM date de 2000 et a obtenu l'extension d'indication pour la spondylarthrite ankylosante en 2004. Ceci concerne la forme poudre et solvant pour solution injectable en 25mg, depuis d'autres formes et dosages ont été mis sur le marché. Ce sont la forme seringue préremplie en 25mg et en 50mg en 2006 puis en stylo prérempli en 50mg en 2009. Ensuite il y a eu une extension d'indication pour toutes ces formes pour la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère en juin 2015.

Ce médicament est disponible en ville, et soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie. C'est un médicament d'exception, sa prescription doit donc être rédigée sur une ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception pour sa prise en charge.

Dosage : 25 mg et 50mg.

Composition : L'étanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du TNF α , elle est produite par génie génétique et exprimée dans des cellules ovariennes de hamster chinois. C'est un dimère d'une protéine chimère génétiquement modifiée qui a été obtenue en fusionnant le domaine de liaison extracellulaire du récepteur 2 humain au TNF α (TNFR2/p75) et le domaine Fc de l'IgG1 humaine. Ce fragment Fc contient les régions charnières CH2 et CH3 mais pas la région CH1.

L'activité spécifique est de $1,7 \times 10^6$ unités/mg.



Indications : - Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel

- Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux AINS.

Posologie : La dose recommandée est de 25mg administrée deux fois par semaine ou de 50mg administrée une fois par semaine.

Les données disponibles laissent supposer qu'une réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ce délai.

Mode d'administration : Enbrel® est administré par injection sous-cutanée.

Enbrel® poudre pour solution doit être reconstitué dans 1ml de solvant . Il ne contient aucun agent conservateur et donc doit être administré le plus vite possible, au plus tard dans les six heures suivant le reconstitution.

Pour les seringues préremplies, la seringue préremplie doit atteindre la température ambiante (environ 15 à 30 min) avant l'injection. Le protège aiguille ne doit pas être retiré pendant que la seringue atteint la température ambiante. La solution doit être limpide à légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle, et peut contenir des petites particules de protéines translucides ou blanches.

Pour les stylos préremplis, le stylo prérempli à usage unique doit atteindre la température ambiante avant l'injection et le protège aiguille ne doit pas être retiré pendant ce temps. Vue à travers la fenêtre d'inspection, la solution doit être limpide à légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle, et peut contenir des petites particules de protéines translucides ou blanches.

La forme stylo prérempli est le système MYCLIC.

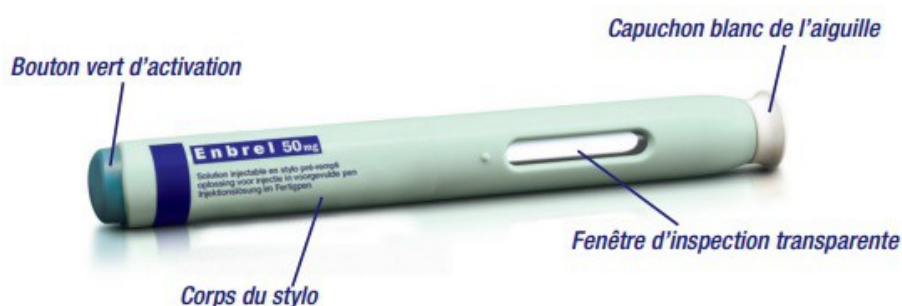


Fig 29 : Enbrel® 50mg, stylo prérempli MYCLIC

Le site d'injection recommandé pour ENBREL® est le milieu du devant des cuisses. On peut utiliser de façon alternative la zone abdominale, en s'assurant de choisir un site à plus de 5 cm de distance du nombril. Si une personne externe fait l'injection, la zone arrière du haut des bras peut aussi être utilisée. Chaque nouvelle injection doit être effectuée à plus de 3 cm du précédent site d'injection.

Après s'être lavé soigneusement les mains au savon et à l'eau, il faut nettoyer le site d'injection avec la compresse alcoolisée en effectuant un mouvement circulaire (depuis le point d'injection vers l'extérieur) et laissez sécher. Quand la peau est sèche, il faut retirer le capuchon blanc en le tirant dans l'axe. Il ne faut jamais remettre le capuchon une fois qu'il a été enlevé.

Il faut positionner le stylo à angle droit (90°) par rapport au site d'injection en appuyant fermement l'extrémité ouverte du stylo contre la peau jusqu'à ce que l'on ne puisse plus voir l'embout de protection violet de l'aiguille.

En maintenant le stylo fermement en place, il faut presser et relâcher immédiatement le bouton vert en haut du stylo avec votre pouce pour commencer l'injection. En pressant le bouton, on entend un clic. Ce clic indique que l'injection commence. Il faut continuer à tenir le stylo fermement contre votre peau jusqu'à ce qu'on entend un deuxième clic. En entendant le deuxième clic (ou, si on n'entend pas attendre 10 secondes après le premier), l'injection est terminée. Lorsqu'on soulève le stylo, l'embout de protection violet sort de manière à recouvrir automatiquement l'aiguille. La fenêtre d'inspection du stylo MYCLIC® doit à présent être complètement violette, confirmant que la dose a été injectée correctement. Si on remarque une goutte de sang au niveau du site d'injection, il faut presser le coton ou la gaze sur le site d'injection pendant 10 secondes mais ne pas frotter le site d'injection. [37]



Fig 30 : Procédure d'administration d'Enbrel® stylo prérempli

Conservation : -Poudre pour solution injectable : Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement sinon le délai ne doit pas dépasser 6 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

- Pour toutes les formes : à conserver au réfrigérateur (+2°C à +8°C). Il est possible de conserver Enbrel® à une température ne dépassant pas 25°C pendant une durée maximum de 4 semaines, non renouvelable (après il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur). Il doit être jeté si il n'est pas utilisé dans les 4 semaines suivant le retrait du réfrigérateur.

- Pour les formes seringues et stylos : il faut les conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Mécanisme d'action : Le TNF α est une cytokine dominante dans le processus inflammatoire de la spondylarthrite. Des taux élevés de TNF α sont retrouvés dans le sérum et le tissu synovial des patients atteints de spondylarthrite. L'éta nercept est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF α à ses récepteurs de surface inhibant ainsi l'activité biologique du TNF α .

Le TNF α et la lymphotoxine (sous formes d'homotrimères) sont des cytokines pro-inflammatoires qui se lient à deux récepteurs distincts à la surface des cellules : les récepteurs du facteur nécrosant des tumeurs (TNFR) de 55-kilodaltons (p55) et de 75-kilodaltons (p75). Ces deux TNFR existent naturellement sous forme membranaire et soluble. On pense que les TNFR solubles régulent l'activité biologique du TNF. Les récepteurs dimères solubles, comme l'éta nercept, présentent une affinité plus marquée pour le TNF α que les récepteurs monomères et sont donc des inhibiteurs compétitifs puissants de la liaison du TNF α à ses récepteurs cellulaires. L'utilisation de la région Fc de l'IgG1 en tant qu'élément de fusion d'un récepteur dimère confère à la molécule une demi-vie plasmatique plus longue.

La majorité des atteintes articulaires de la spondylarthrite sont médiés par des molécules pro-inflammatoires qui appartiennent à un réseau contrôlé par le TNF α . Le mécanisme d'action supposé consiste à une inhibition compétitive de la liaison du TNF α aux TNFR de la surface cellulaire ainsi les réponses cellulaires sont bloquées en rendant le TNF α biologiquement inactif.

Efficacité et sécurité cliniques :

Études pour l'indication spondylarthrite ankylosante :

L'efficacité d'Enbrel® dans la spondylarthrite ankylosante a été évaluée dans 3 études, randomisées, en double aveugle, qui ont comparé l'administration à deux fois par semaine d'Enbrel® 25mg versus placebo. Un total de 401 patients ont été inclus dont 203 étaient traités par Enbrel®.

La plus importante de ces études (Étude 16.0037) incluant 277 patients âgés de 18 à 70 ans (l'âge moyen était de 42 ans) et qui avaient une spondylarthrite ankylosante active définie par des scores d'EVA ≥ 3 pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores d'EVA ≥ 3 pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs EVA pour la douleur rachidienne nocturne et la douleur rachidienne totale ; moyenne des 10 questions du BASFI (Annexe 1). Les patients ayant des

traitements de fond, des AINS ou des corticoïdes pouvaient continuer ces traitements à doses constantes. Les patients présentant une ankylose complète de la colonne vertébrale n'ont pas été inclus dans l'étude. Des doses de 25mg d'Enbrel® (déterminées lors des études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo ont été administrées par voie sous cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois chez respectivement 138 et 139 patients.

Le critère principal d'efficacité (ASAS 20) consistait en une amélioration $\geq 20\%$ d'au moins 3 des 4 domaines du critère ASAS (Annexe 5) et à l'absence d'aggravation du domaine restant. Les critères secondaires étaient ASAS 50 et ASAS 70 qui consistaient en des améliorations respectives de 50% et 70% sur les mêmes critères. Le traitement avec Enbrel® par rapport au placebo a montré des améliorations significatives des réponses ASAS 20, ASAS 50 et ASAS 70 dès la deuxième semaine après l'initiation du traitement.

Tableau X : Résultats de l'Étude 16.0037, Enbrel® pour la SA

Réponses des patients atteints de spondylarthrite ankylosante		
	Pourcentage de patients	
Réponse de la spondylarthrite	Placebo N=139	Enbrel N=138
ASAS 20		
2 semaines	22	46
3 mois	27	60
6 mois	23	58
ASAS 50		
2 semaines	7	24
3 mois	13	45
6 mois	10	42
ASAS 70		
2 semaines	2	12
3 mois	7	29
6 mois	5	28

Les réponses cliniques sont apparues dès la première visite (2 semaines) et se sont maintenues au cours des 6 mois de traitement. Les réponses étaient similaires chez les patients qui initialement recevaient ou non des traitements concomitants.

Des résultats similaires ont été obtenus au cours de deux essais d'effectifs (Étude 311-EU et Étude 16.0626) moins importants réalisés dans la spondylarthrite ankylosante. [38]

Dans une quatrième étude, la tolérance et l'efficacité d'Enbrel® 50mg (deux injections sous-cutanées de 25mg) administrés une fois par semaine versus Enbrel® 25mg administré deux fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double-aveugle, contrôlée versus placebo chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les profils de tolérance et d'efficacité des deux schémas posologiques ont été similaires.

Étude pour l'indication spondyloarthrite axiale non radiographique :

L'efficacité dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) a été évalué dans une étude randomisée (étude 1031), contrôlée contre placebo, d'une durée de 12 semaines en double aveugle. L'étude a évalué 215 patients adultes atteints de SpA axiale NR active (âge

de 18 à 49 ans), définis comme répondant aux critères de classification ASAS pour la spondylarthrite axiale mais ne répondant pas aux critères New-York modifiés pour la spondylarthrite ankylosante.

Les patients devaient avoir une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins deux AINS. Les patients ont reçu 50mg d'Enbrel par semaine ou un placebo pendant 12 semaines.

Le critère principal d'efficacité (ASAS 40) consistait à une amélioration de 40% d'au moins 3 des 4 domaines du critère ASAS (Annexe 5) sans aggravation du domaine restant. Des IRM de l'articulation sacro-iliaque et du rachis ont été réalisés pour évaluer l'inflammation à l'inclusion et à la semaine 12. La période de traitement en double aveugle était suivie d'une période de traitement en ouvert au cours de laquelle tous les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine pendant une durée complémentaire pouvant aller jusqu'à 92 semaines.

Comparé au placebo, le traitement avec Enbrel a montré une amélioration statistiquement significative des réponses ASAS 40, ASAS 20 et ASAS 5/6 (Annexe 6). Une amélioration significative de la rémission partielle ASAS (Annexe 5) et de la réponse BASDAI 50 a également été observée. Les résultats obtenus à la semaine 12 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XI : Résultats de l'étude 1031, Enbrel® pour la SpAaxNR

Efficacité d'Enbrel contre placebo: pourcentage de patients ayant atteint les objectifs		
Réponse clinique en double aveugle à la semaine 12	Placebo N=106 à 109	Enbrel N=103 à 105
ASAS 40	15,7	32,4
ASAS 20	36,1	52,4
ASAS 5/6	10,4	33
Rémission partielle ASAS	11,9	24,8
BASDAI 50	23,9	43,8

À la semaine 12, une amélioration significative du score SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) (Annexe 8) pour l'articulation sacro-iliaque mesuré par IRM a été observée chez les patients recevant Enbrel. La variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale était de 3,8 pour les patients traités par Enbrel contre 0,8 pour les patients ayant reçu le placebo.

Comparé au placebo, Enbrel a permis une amélioration significativement plus importante de la plupart des évaluations de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie liées à la santé entre l'inclusion et la semaine 12, y compris le BASFI (Annexe 1), le score sur l'état de santé général EuroQol 5D et la composante physique du score SF-36 (Annexe 9).

Chez les patients atteints de SpA axiale NR traités par Enbrel, les réponses cliniques étaient visibles au moment de la première visite (2 semaines) et ont perduré pendant 24 semaines de traitement. [36]

Immunogénicité :

Des anticorps contre Enbrel ont été détectés dans le sérum de patients traités par étanercept. Ces anticorps ont tous été non-neutralisants et sont généralement transitoires. Il semble qu'il n'y a aucune corrélation entre le développement d'anticorps et un effet clinique ou des effets secondaires.

Chez les patients traités par des doses autorisées d'étanercept dans des études cliniques d'une durée supérieure à 12 mois, les taux cumulés d'anticorps anti-étanercept ont été

approximativement de 2% chez les patients ayant une spondylarthrite ankylosante.

La proportion de patients qui ont développé des anticorps contre Enbrel dans des essais à long terme (de plus de 3,5 ans) augmente avec le temps, comme attendu. Cependant, du fait de leur nature transitoire, l'incidence des anticorps détectés lors de chaque évaluation a été habituellement inférieure à 7% chez les patients.

II.2.1. Particularités pour Enbrel® : efficacité dès la posologie de 25mg/semaine.

L'étanercept a la particularité d'être efficace à la posologie de 25mg/semaine. En effet, du fait d'une pharmacocinétique/pharmacodynamie originale, l'étanercept semble offrir des résultats quasiment aussi bons dès la posologie de 25mg/semaine qu'à la dose de 50mg/semaine, alors qu'un effet aussi marqué dès la demi-dose n'a pas été démontré pour les anticorps anti-TNF α . Cette efficacité tient sans doute au fait que son affinité pour le TNF α soluble est bien plus forte que celle des anticorps anti-TNF α .

Comme la posologie de 25mg par semaine peut suffire à induire des rémissions durables, il peut être intéressant que le traitement soit initié à cette posologie chez les patients craignant les effets indésirables des anti-TNF α . À l'inverse, cette posologie peut concerner les patients qui ont initialement obtenu une rémission ou une très faible activité de leur maladie avec une posologie de 50mg par semaine et ainsi diminuer ensuite à 25mg par semaine (ou 50mg toutes les 2 semaines). Cependant un arrêt complet provoque une rechute de la maladie.

Cette particularité à induire d'excellents résultats à une posologie de 25mg/semaine améliore le ratio coût/efficacité de cette molécule et peut diminuer les conséquences néfastes éventuelles d'une immunodépression prolongée. Néanmoins ceci ne convient qu'aux spondylarthrites sans maladies inflammatoires de l'intestin et aux bons ou très bons répondeurs à la molécule. [47]

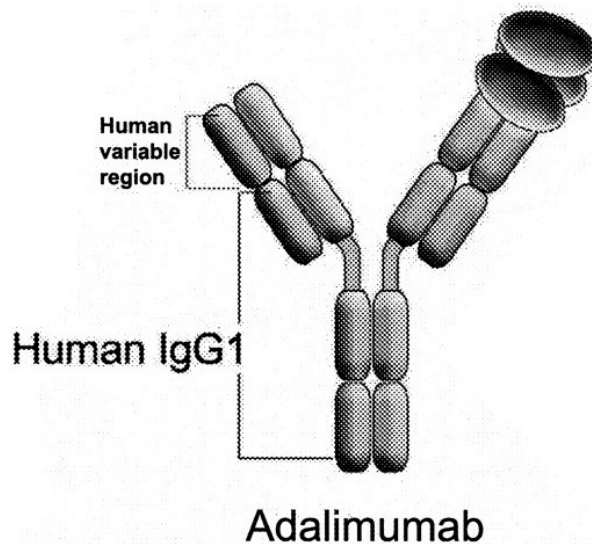
II.3. Adalimumab : HUMIRA®

L'adalimumab est le troisième anti-TNF α qui a été mis sur le marché en 2003 sous forme de seringues préremplies. Il a eu l'indication pour la spondylarthrite ankylosante en 2006. En 2006, la forme stylos préremplis a été mis sur le marché. Humira® a obtenu l'indication pour la spondylarthrite axiale non radiographique en 2013, ce qui en fait le premier à avoir eu cette indication.

Il est disponible en ville et est soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription ainsi que le renouvellement sont réservés aux spécialistes en rhumatologie, en hépato/gastro-entérologie, en chirurgie digestive, en dermatologie, en pédiatrie ou en médecine interne. C'est un médicament d'exception, sa prescription doit donc être rédigée sur une ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception pour sa prise en charge.

Dosage : 40mg.

Composition : L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois.



Indications : - Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

- Traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux AINS.

Posologie : La posologie recommandée de Humira® chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante et de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques est de 40 mg en dose unique toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ce délai.

Mode d'administration : Humira® est administré en injections sous-cutanée. Les patients peuvent s'auto-injecter Humira®, après une formation correcte à la technique d'injection.

Préparation de l'injection :

1. Sortir la seringue ou le stylo du réfrigérateur 10 minutes avant l'injection.
2. Se laver les mains.
3. Choisir l'endroit de l'injection en veillant à varier d'endroit d'une injection à l'autre, au niveau du ventre ou des cuisses et à au moins 3cm au moins du dernier site d'injection. Ne pas faire l'injection à un endroit où la peau est rouge ou indurée.

L'injection :

Seringue préremplie :

1. Désinfecter le site d'injection grâce à une lingette désinfectante.
2. Retirer le capuchon de l'aiguille.
3. Pincer fermement la zone nettoyée et désinfectée. Positionner l'aiguille à un angle de 45°
4. En un petit mouvement rapide, enfoncer toute l'aiguille sous la peau.

5. Relâcher la peau.
6. Injecter lentement le produit en comptant 20 à 30 secondes pour vider la seringue.
7. Retirer l'aiguille de la peau tout en respectant l'angle de 45°.



Fig 31 : Procédure d'administration de Humira® seringue préremplie

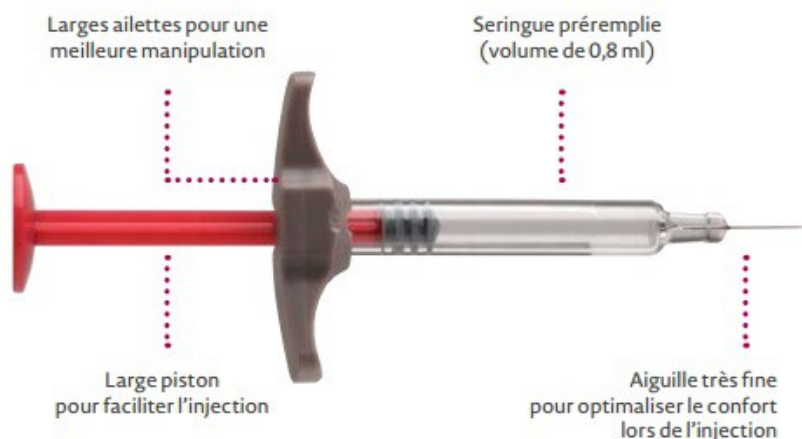


Fig 32 : Seringue préremplie de Humira®

Stylo prérempli :

1. Désinfecter le site d'injection grâce à une lingette désinfectante.
2. Retirer le capuchon gris (1) puis retirez ensuite le capuchon bordeaux (2). Il ne faut pas appuyer sur le bouton déclencheur (bordeaux) tant que le stylo n'est pas positionné sur le site d'injection.
3. Pincer la zone de peau désinfectée d'une main et tenir de l'autre main le stylo selon un angle de 90° par rapport à la peau, en s'assurant que la fenêtre est bien visible.
4. Appuyer sur le bouton déclencheur (bordeaux) et entendant le «CLIC».
5. Maintenir la pression et compter 10 secondes.
6. S'assurer que l'indicateur jaune soit complètement visible dans la fenêtre et ne bouge plus.
7. Retirer le stylo.

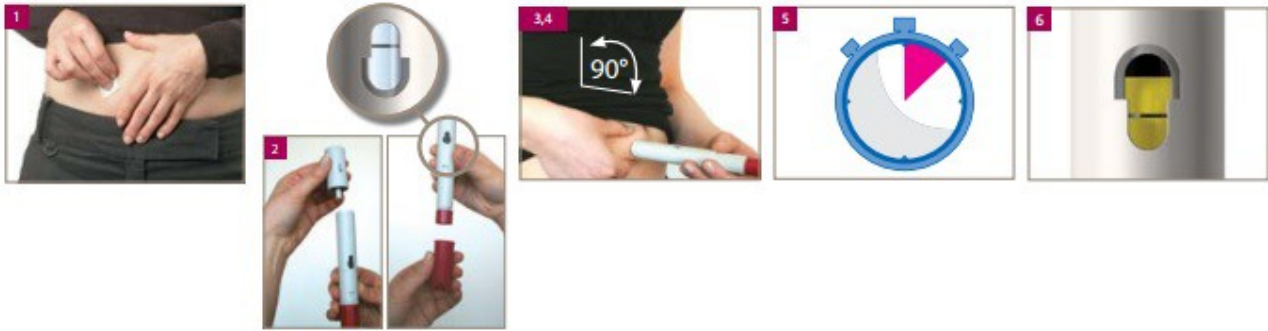


Fig 33 : Procédure d'administration de Humira® stylo prérempli

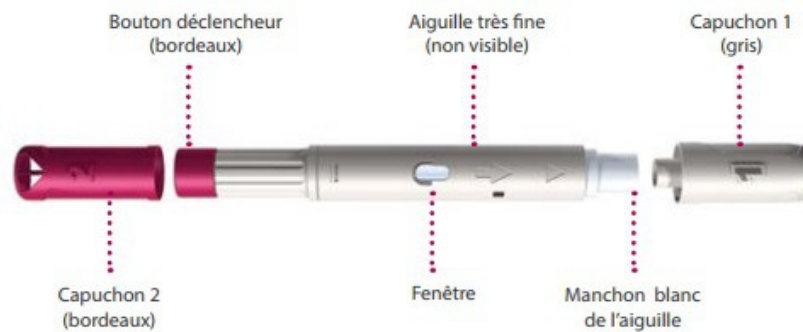


Fig 34 : Stylo prérempli de Humira®

Après l'injection :

1. Appuyer 10 secondes sur l'endroit d'injection avec un coton ou de la gaze. Un léger saignement est possible, mais il ne faut pas frictionner le site d'injection. Appliquer éventuellement un petit pansement.
2. Règle d'or: La seringue ou le stylo ne doivent jamais être réutilisés. Ne jamais recapuchonner l'aiguille. Une fois l'injection terminée, il faut jeter la seringue ou le stylo dans un container prévu à cet effet. Jeter également la lingette désinfectante à la poubelle. [40]

Conservation : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Il faut veiller à ne pas les congeler. Il faut conserver la seringue ou le stylo dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Une seringue préremplie ou un stylo prérempli d'Humira® peut être maintenue en dehors du réfrigérateur (entre 8 °C et 25 °C) pendant 14 jours maximum à l'abri de la lumière. Après cette période, le médicament doit être jeté.

Mécanisme d'action : L'adalimumab se lie spécifiquement au TNF α et neutralise sa fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75 situés à la surface cellulaire. Il module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF α , y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes.

Après traitement par Humira®, on observe une diminution rapide du taux des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation (CRP et VS) et des cytokines sériques (comme IL-6) par rapport aux valeurs initialement observées. Les patients traités par Humira® présentent généralement une amélioration des signes hématologiques de l'inflammation chronique.

Efficacité et sécurité cliniques :

Étude pour l'indication spondylarthrite ankylosante :

Humira® a été évalué à la dose de 40mg toutes les 2 semaines dans deux études randomisées, en double-aveugle, contre placebo, d'une durée de 24 semaines chez 393 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active (la valeur moyenne initiale du BASDAI (Annexe 2) était de 6,3 dans tous les groupes) qui n'avaient pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel. Soixante-dix neuf (20,1 %) patients étaient traités de manière concomitante par DMARD's (disease modifying anti-rheumatic drugs: methotrexate, salazopyrine..) et 37 (9,4 %) patients par de corticoïdes. La période en aveugle a été suivie d'une période en ouvert pendant laquelle les patients recevaient 40 mg d'Humira® toutes les 2 semaines pendant 28 semaines supplémentaires.

L'étude la plus importante comprenant 315 patients (Étude M03-607 ATLAS), a montré une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de spondylarthrite ankylosante comparé au placebo. La première réponse significative a été observée à la semaine 2 et s'est maintenue pendant 24 semaines.

Tableau XII : Réponses d'efficacité de l'étude M03-607 ATLAS, Humira® pour la SA

Réponse (%)	Placebo N=107	Humira® N=208
ASAS 20		
Semaine 2	16	42
Semaine 12	21	58
Semaine 24	19	51
ASAS 50		
Semaine 2	3	16
Semaine 12	10	38
Semaine 24	11	35
ASAS 70		
Semaine 2	0	7
Semaine 12	5	23
Semaine 24	8	24
BASDAI 50		
Semaine 2	4	20
Semaine 12	16	45
Semaine 24	15	42

Les patients traités par Humira® avaient une amélioration significativement plus importante à la semaine 12 qui se maintenait jusqu'à la semaine 24 à la fois pour le SF36 et pour l'Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Des résultats tendant à être comparables ont été observés dans une étude moins importante (Etude M03-606), randomisée, double-aveugle, contre placebo de 82 patients adultes atteints d'une spondylarthrite ankylosante active. [41]

Étude pour l'indication spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques :

Humira® a été évalué (à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines) dans une étude randomisée (M10-791 : « Ability-1 ») en double aveugle contrôlée contre placebo d'une durée de 12 semaines menée chez 185 patients atteints de spondyloarthrite axiale active sans signes radiographiques (le score initial moyen d'activité de la maladie (BASDAI = Annexe 2) était de 6,4 chez les patients traités par Humira® et de 6,5 chez les patients du groupe placebo) qui avaient présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins 1 AINS ou une contre-indication aux AINS.

A l'inclusion dans l'étude, 33 patients (18 %) étaient traités de façon concomitante par des DMARD's et 146 patients (79 %) par des AINS. La période en double aveugle a été suivie d'une période en ouvert au cours de laquelle les patients ont reçu Humira® 40 mg toutes les deux semaines par voie sous-cutanée pendant 144 semaines supplémentaires. Les résultats à la semaine 12 ont montré une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de spondyloarthrite axiale active sans signes radiographiques chez les patients traités par Humira® comparativement au placebo.

Tableau XIII : Réponse d'efficacité de l'étude M10-791 :Ability-1, Humira® pour la SpAaxNR

Réponse à la semaine 12 (double-aveugle) %	Placebo N=94	Humira N=91
ASAS 40	15	36
ASAS 20	31	52
ASAS 5/6	6	31
ASAS Rémission partielle	5	16
BASDAI 50	15	35
ASDAS (évolution score)	-0,3	-1,0
ASDAS Maladie inactive	4	24
Variation moyenne CRP	-0,3	-4,7
SPARCC IRM sacro-iliaques	-0,6	-3,2
SPARCC-IRM rachis	-0,2	-1,8

Dans l'étude d'extension en ouvert, l'amélioration des signes et symptômes s'est maintenue avec le traitement par Humira® jusqu'à la semaine 156.

Une amélioration significative des signes d'inflammation telle que mesurée par les taux de CRP et l'IRM des articulations sacro-iliaques et du rachis s'est maintenue chez les patients traités par Humira® jusqu'à la semaine 156 et la semaine 104, respectivement.

La qualité de vie liée à la santé et la fonction physique ont été évaluées à l'aide des questionnaires HAQ-S et SF-36 (Annexe 9). Les patients traités par Humira® ont présenté une amélioration significativement supérieure du score HAQ-S total et du score de la composante physique (PCS) du questionnaire SF-36 (Annexe 9) du début de l'étude à la semaine 12 par rapport au placebo. Une amélioration de la qualité de vie liée à la santé et la fonction physique s'est maintenue au cours de l'étude d'extension en ouvert jusqu'à la semaine 156. [39]

Immunogénicité :

La formation d'anticorps anti-adalimumab est associée à une augmentation de la clairance et à une diminution de l'efficacité de l'adalimumab. Il n'y a pas de corrélation apparente entre la présence d'anticorps anti-adalimumab et la survenue d'effets indésirables.

Chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 17 des 204 patients (8,3 %) traités avec l'adalimumab. Chez les patients ne recevant pas simultanément de méthotrexate, la fréquence était de 16 patients sur 185 (8,6 %) comparé à 1 patient sur 19 (5,3 %) lorsque l'adalimumab était ajouté au méthotrexate.

II.4. Golimumab : SIMPONI®

Le Golimumab est le quatrième anti-TNF α à être mis sur le marché en 2009 sous forme de seringue préremplie et de stylo prérempli au dosage de 50 mg. Simponi® obtient une extension d'indication pour la spondylarthrite ankylosante en 2012. En 2013, le nouveau dosage en 100 mg est disponible pour palier aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Ensuite Simponi® obtient l'indication pour la spondylarthrite axiale non radiographique en 2015.

Il est disponible en ville et est soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription ainsi que le renouvellement sont réservés aux spécialistes en rhumatologie, en hépatologie, en gastro-entérologie ou en médecine interne. C'est un médicament d'exception, sa prescription doit donc être rédigée sur une ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception pour sa prise en charge.

Dosage : 50mg et 100mg.

Composition : Le Golimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1Kappa produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris par la technique de l'ADN recombinant.

Le Golimumab a le même type de structure moléculaire que l'adalimumab.

Indications : - Traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

- Traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine CRP et/ou de signes visibles à l'IRM, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Posologie : La posologie est de 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 3 à 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré dans ce délai.

- Patients dont le poids corporel est supérieur à 100 kg :

Les patients avec un poids corporel de plus de 100 kg et qui n'obtiennent pas de réponse clinique satisfaisante après 3 ou 4 doses, une augmentation de la dose à 100 mg une fois par mois peut être envisagée, en tenant compte du risque accru de certains effets indésirables graves survenant avec une dose de 100 mg par rapport à 50 mg. La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré après 3 à 4 doses supplémentaires de 100 mg.

- En cas d'oubli d'une prise de Simponi® :

Si un patient oublie une injection de Simponi® le jour prévu, elle doit être effectuée dès que le patient s'en souvient. Les patients doivent recevoir comme instruction de ne pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée.

La dose suivante devra être administrée d'après le principe suivant :

- Si la dose est administrée avec moins de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier initial.
- Si la dose est administrée avec plus de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et un nouveau calendrier devra être établi à partir de la date de cette injection.

Mode d'administration : Simponi® est destiné à un usage sous-cutané. Après avoir été formés de manière appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes.

Préparation à l'utilisation de la seringue et du stylo :

1. Laisser la seringue/stylo à température ambiante hors de sa boîte pendant 30 minutes.
2. Vérifier le liquide dans la seringue/stylo.
3. Choisir le site d'injection : devant du milieu de la cuisse ou soit sous le nombril à plus de 5 cm du nombril.
4. Préparer le site d'injection : lavage des mains, nettoyage du site d'injection avec désinfectant.

Injection :

Seringue préremplie :

1. Retirer le protège aiguille (l'injection doit être effectuée dans les 5 minutes suivant le retrait)
2. Pincer légèrement la peau qui a été nettoyée.
3. Injecter la totalité du médicament, en inclinant la seringue d'un angle d'environ 45°, en enfonçant le piston jusqu'à ce que la tête du piston se trouve entièrement entre les ailettes de protection de l'aiguille.
4. Retirer l'aiguille en maintenant le pouce appuyé sur la tête du piston, puis retirer doucement le pouce afin que l'aiguille rentre totalement dans le corps de la seringue.

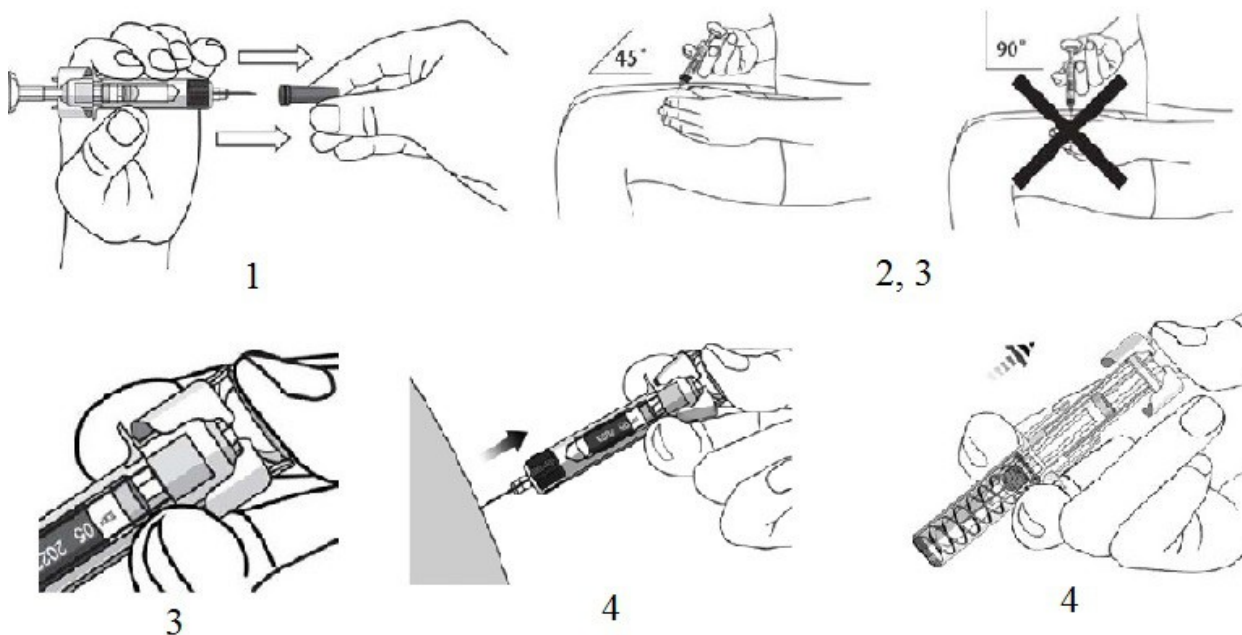


Fig 35 : Procédure d'administration de Simponi® seringue préremplie

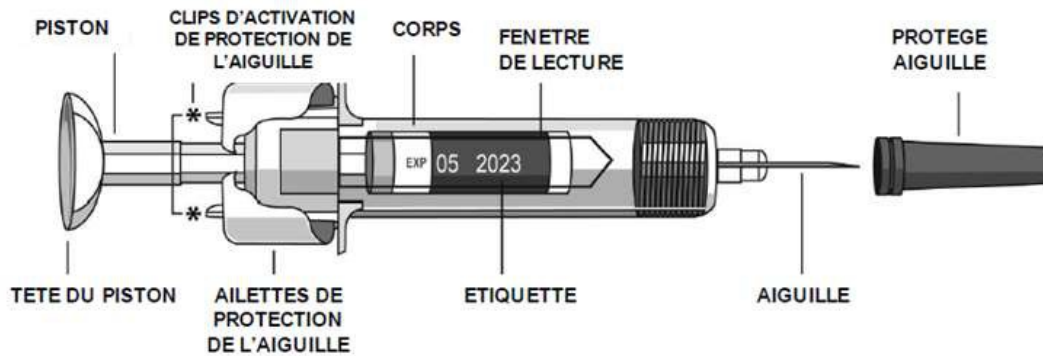


Fig 36 : Seringue préremplie de Simponi®

Stylo prérempli SmartJect® :

1. Retirer le protège aiguille (l'injection doit être effectuée dans les 5 minutes suivant le retrait)
2. Appuyer fermement le stylo contre la peau avec un angle de 90° jusqu'à ce que le manchon de sécurité glisse entièrement sous la membrane transparente.
3. Appuyer sur le bouton pour injecter ce qui provoquera un premier « clic ».
4. Maintenir appuyé jusqu'au second « clic » qui signale la fin de l'injection (3 à 6 secondes mais parfois jusqu'à 15 secondes). Puis enlever le stylo.
5. Vérifier que l'indicateur jaune est apparu dans la fenêtre d'observation confirmant que l'administration a été correctement réalisée.

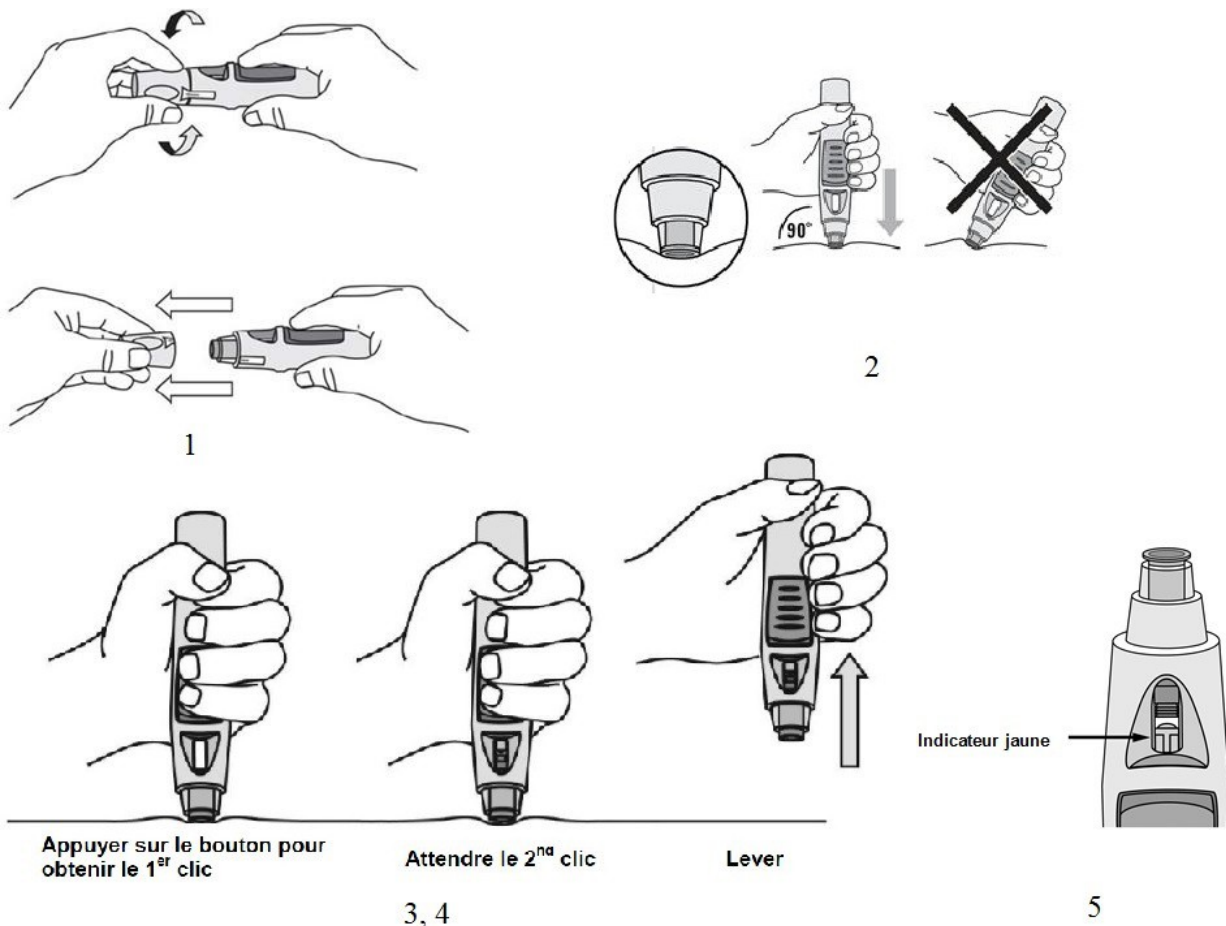


Fig 37 : Procédure d'administration de Simponi® Stylo prérempli SmartJect®

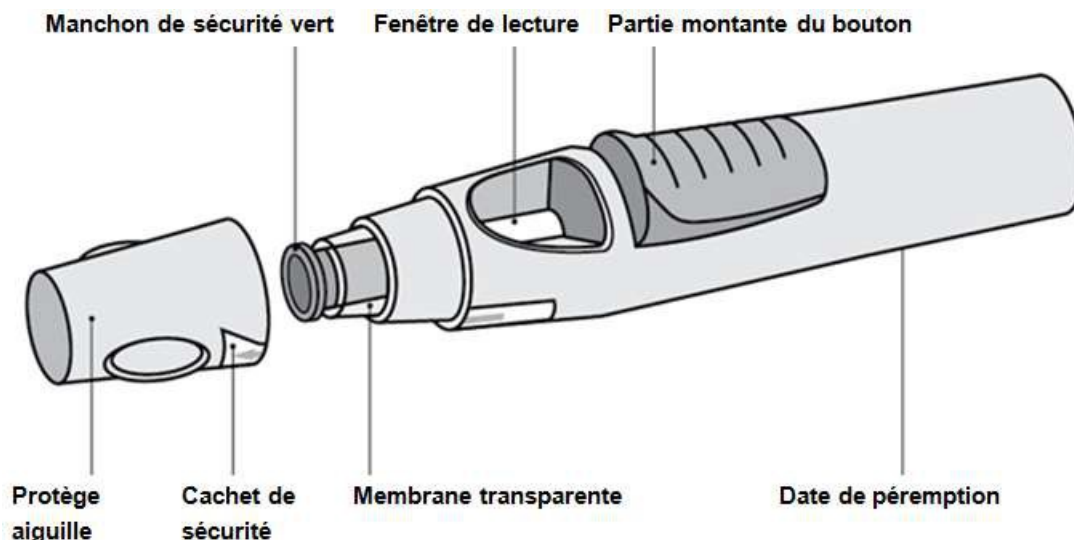


Fig 38 : Stylo prérempli SmartJect® de Simponi®

Après l'injection :

Les modalités d'après injection sont les mêmes que les autres anti-TNF α . [42]

Conservation : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Mécanisme d'action : Le golimumab est un anticorps monoclonal humain qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes, transmembranaire et soluble, du TNF- α humain, ce qui empêche la liaison du TNF- α à ses récepteurs.

Il a été montré que la liaison du TNF humain au golimumab neutralisait l'expression à la surface des cellules, induite par le TNF- α , des molécules d'adhésion sélectine E, des molécules d'adhésion des cellules vasculaires-1 (VCAM-1) et des molécules d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) par les cellules endothéliales humaines. *In vitro*, la sécrétion induite par le TNF d'interleukine (IL-6), IL-8 et du facteur de croissance GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) par les cellules endothéliales humaines était également inhibée par le golimumab.

Une amélioration des taux de protéine C-réactive (CRP) a été observée comparativement aux groupes placebo et le traitement par Simponi® a permis d'obtenir des réductions significatives des taux sériques d'IL-6, d'ICAM-1, de métalloprotéinase matricielle-3 (MMP-3) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) par rapport au traitement de référence. De plus, les taux de TNF- α ont été réduits chez les patients atteints de PR et de SA et les taux d'IL-8 ont été réduits chez les patients atteints de RP. Ces modifications ont été rapportées lors de la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de Simponi® et se sont généralement maintenues jusqu'à la semaine 24.

Efficacité clinique :

Étude pour l'indication spondylarthrite ankylosante :

La tolérance et l'efficacité de Simponi® ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (Étude GO-RAISE) chez 356 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active (définie par le score BASDAI (Annexe 2) ≥ 4 et une EVA pour des douleurs dorsales totales ≥ 4 , sur une échelle de 0 à 10 cm). Les patients inclus dans cette étude étaient atteints d'une maladie active malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS ou DMARD et n'avaient encore

jamais été traités par anti-TNF α . Simponi® ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo, Simponi® 50 mg ou Simponi® 100 mg et étaient autorisés à poursuivre leur traitement DMARD de façon concomitante (MTX, SSZ). Le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ASAS 20 à la semaine 14. Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 24.

Les résultats clés pour le dosage de 50 mg sont indiqués dans le tableau ci-dessous. En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages 50 mg et 100 mg, jusqu'à la semaine 24. Suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de 50 mg à 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

Tableau XIV : Résultats d'efficacité obtenus lors de l'essai GO-RAISE, Simponi® dans la SA

	Placebo N=78	Simponi® 50mg N=138
	Répondeurs, % de patients	
ASAS 20		
Semaine 14	22	59
Semaine 24	23	56
ASAS 40		
Semaine 14	15	45
Semaine 24	15	44
ASAS 5/6		
Semaine 14	8	50
Semaine 24	13	49

Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi®, la proportion de patients avec une réponse ASAS 20 et ASAS 40 a été similaire de la semaine 24 à la semaine 256.

Des réponses BASDAI 50, 70 et 90 statistiquement significatives ont également été observées aux semaines 14 et 24. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de variation du BASDAI similaires, par rapport à la valeur initiale, ont été observés de la semaine 24 à la semaine 256. Une efficacité comparable a été observée chez les patients, indépendamment de l'utilisation de DMARD, de l'antigène HLA-B27 ou du taux initial de CRP évalués par les réponses ASAS 20 à la semaine 14.

Il résulte du traitement une amélioration significative de la fonction physique évaluée par les variations du BASFI (Annexe 1) entre la semaine 0 et les semaines 14 et 24. La qualité de vie mesurée selon la composante physique du score SF-36 (Annexe 9) a été également améliorée significativement aux semaines 14 et 24. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi®, les améliorations de la fonction physique et de la qualité de vie ont été similaires de la semaine 24 à la semaine 256. [43]

Étude pour l'indication spondyloarthrite axiale non radiographique :

La tolérance et l'efficacité de Simponi® ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (Étude GO-AHEAD) chez 197 patients adultes atteints de SpA axiale NR sévère, active (définis comme les patients répondant aux critères de la classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA). Les patients inclus dans cette étude avaient une maladie active (définie par un BASDAI (Annexe 2) ≥ 4 et une EVA pour des douleurs

dorsales totales ≥ 4 , chaque score étant sur une échelle de 0 à 10 cm) malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS et n'avaient encore jamais été traités par des agents biologiques, y compris un anti-TNF α . Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo soit Simponi® 50 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. À la semaine 16, les patients sont rentrés dans une phase en ouvert dans laquelle tous les patients ont reçu Simponi® 50 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48. Les analyses ont été effectuées sur la population totale de patients traités (N = 197) et sur la population de patients avec des signes objectifs d'inflammation (N = 158, défini par une CRP élevée et/ou des signes de sacro-iliite à l'IRM à l'inclusion). Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 16. Le critère principal était la proportion de patients ayant une réponse ASAS 20 à la semaine 16. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XV : Résultats d'efficacité obtenus dans l'étude GO-AHEAD à la semaine 16, Simponi® dans la SpAaxNR

	Population totale de patients		Population de patients avec des signes d'inflammation	
	Placebo	Simponi® 50mg	Placebo	Simponi® 50mg
N	100	97	80	78
	Répondeurs, % de patients			
ASAS 20	40	71	38	77
ASAS 40	23	57	23	60
ASAS 5/6	23	54	23	63
Rémission partielle ASAS	18	33	19	35
ASDAS-CRP <1,3*	13	33	16	35
BASDAI 50	30	58	29	59
Inhibition de l'inflammation dans l'articulation sacro-iliaque mesurée par IRM				
	Placebo	Simponi® 50mg	Placebo	Simponi® 50mg
N	87	74	69	61
SPARCC Sacro-iliaque	-0,9	-5,3	-1,2	-6,4

*ASDAS-CRP (Annexe 3) <1,3 correspond à une maladie inactive.

Des améliorations ont été observées dès la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de Simponi®. Le score SPARCC (Annexe 8) mesuré par IRM a montré une réduction statistiquement significative de l'inflammation des articulations sacro-iliaque à la semaine 16 chez les patients traités par Simponi® 50 mg par rapport au placebo. La douleur évaluée par EVA pour les douleurs dorsales totales et pour les douleurs dorsales nocturnes, et l'activité de la maladie mesurée par l'ASDAS-CRP (Annexe 3) ont également montré une amélioration statistiquement significative de l'inclusion jusqu'à la semaine 16 chez les patients traités par Simponi® 50 mg par rapport au placebo.

Des améliorations statistiquement significatives de la mobilité rachidienne évaluée par le BASMI (Annexe 7) et de la capacité fonctionnelle évaluée par le BASFI (Annexe 1) ont été démontrées chez les patients traités par Simponi® 50 mg par rapport aux patients traités par

placebo. Les patients traités par Simponi® ont présenté une amélioration significativement plus importante de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par ASQoL, EQ-5D, et les composantes physiques et mentales du score SF-36 (Annexe 9), et ont présenté une amélioration significativement plus importante sur la productivité évaluée par des réductions plus importantes de la détérioration du travail et de l'activité évalué par le questionnaire WPAI, par rapport aux patients recevant le placebo.

Immunogénicité :

Au cours des études dans la SA jusqu'à la semaine 52, des anticorps anti-golimumab ont été détectés chez 5 % des patients traités par golimumab et, pour ceux testés, presque tous les anticorps étaient neutralisants *in vitro*. Il résulte de l'association du MTX au traitement une proportion moindre de patients présentant des anticorps anti-golimumab par rapport aux patients recevant du golimumab sans MTX (environ 3 % [41/1262] versus 8 % [64/853], respectivement).

Dans la SpA axiale NR, les anticorps anti-golimumab ont été détectés chez 4 % (4/93) des patients traités par golimumab jusqu'à la semaine 16.

La présence d'anticorps anti-golimumab peut augmenter le risque de réaction au site d'injection, cependant, le faible nombre de patients positifs aux anticorps anti-golimumab limite la capacité à tirer des conclusions définitives concernant la relation entre les anticorps anti-golimumab et l'efficacité clinique ou la tolérance.

II.5. Certolizumab pegol : CIMZIA®

Le Certolizumab est le cinquième et dernier anti-TNF α à être mis sur le marché en 2009 sous forme de seringues préremplies. CIMZIA® obtient une extension d'indication pour la spondylarthrite ankylosante ainsi que la spondyloarthrite axiale sévère non radiographique en 2014.

Il est disponible en ville et est soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription ainsi que le renouvellement sont réservés aux spécialistes en rhumatologie et en médecine interne. C'est un médicament d'exception, sa prescription doit donc être rédigée sur une ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception pour sa prise en charge.

Dosage : 200 mg.

Composition : Le certolizumab pegol est un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant, dirigé contre le TNF α , exprimé dans *Escherichia coli*, et conjugué à du polyéthylène glycol (PEG).

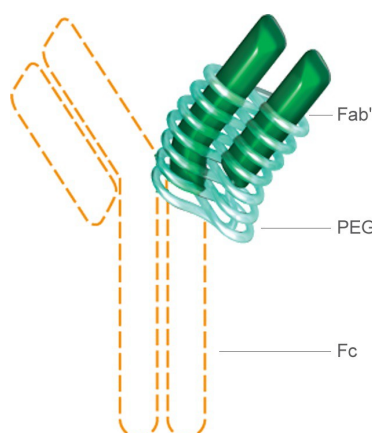


Fig 39 : Certolizumab pegol : Fragment Fab' d'un anticorps humanisé lié à deux molécules de polyéthylène glycol

Indications : - Traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.

- Traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.

Posologie : La posologie du Cimzia® comprend une dose de charge puis une dose d'entretien.

- Dose de charge : La dose initiale recommandée de Cimzia® chez l'adulte est de 400 mg (2 injections sous-cutanées de 200 mg chacune) aux semaines 0, 2 et 4.

- Dose d'entretien : Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de Cimzia chez l'adulte ayant une spondyloarthrite axiale est de 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue au cours des 12 premières semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée avec attention chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été observé à l'issue des 12 premières semaines de traitement.

Oubli de dose : Il faut recommander aux patients qui ont oublié une dose, d'injecter celle-ci dès qu'ils s'en aperçoivent puis, de s'injecter les doses suivantes aux dates initialement prévues.

Mode d'administration : Le contenu total (1 ml) de la seringue préremplie doit être injecté, par voie sous-cutanée uniquement. Les sites d'injection adaptés sont la cuisse ou l'abdomen.

Après une formation adaptée à la technique d'injection et avec un suivi médical adéquat, les patients peuvent s'auto-injecter Cimzia® avec la seringue préremplie.

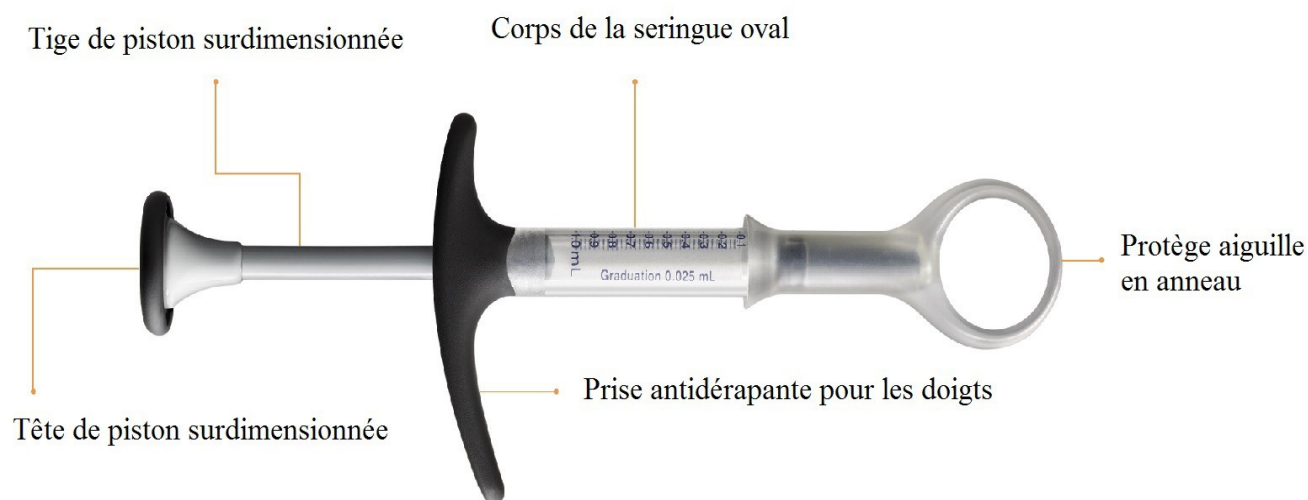


Fig 40 : Seringue préremplie de Cimzia®

Préparation de l'injection :

1. Laver et sécher soigneusement les mains
2. Choisir un site d'injection sur le ventre ou les cuisses. Chaque nouvelle injection doit être effectuée à un site distinct du dernier site d'injection, même si on injecte une seringue après l'autre. Ne pas injecter dans les zones où la peau est rouge, contusionnée...
3. Essuyez le site d'injection avec le tampon imbibé d'alcool, en effectuant un mouvement circulaire de l'intérieur vers l'extérieur. Ne pas toucher à nouveau la zone avant d'injecter.

Injection :

1. Ne pas agiter la seringue.
2. Retirez le capuchon de l'aiguille, en faisant attention à ne pas toucher l'aiguille et éviter que l'aiguille touche toute surface. Tenir la seringue avec l'aiguille vers le haut tapoter la seringue pour envoyer les bulles d'air vers le haut. Appuyer doucement sur le piston pour expulser l'air et s'arrêter lorsqu'une petite goutte apparaisse à la pointe de l'aiguille.
3. Saisir doucement la zone nettoyée de la peau avec une main et tenir fermement.
4. Avec l'autre main, tenir la seringue à un angle de 45 degrés avec la peau. Avec un mouvement court et rapide, enfoncer l'aiguille à fond dans la peau.
5. Pousser le piston pour injecter la solution. L'injection doit prendre 10 secondes pour vider la seringue.
6. Lorsque la seringue est vide, retirer délicatement l'aiguille de la peau avec le même angle sous lequel il a été inséré puis relâcher la peau.
7. Utiliser un morceau de gaze et appliquer une pression sur le site d'injection pendant quelques secondes. Mais ne pas frotter le site d'injection. On peut recouvrir le site d'injection avec un petit pansement adhésif, si nécessaire.

Après l'injection :

1. Vous ne devez pas réutiliser ou réencapuchonner l'aiguille
2. Après l'injection, jeter immédiatement la seringue utilisée dans un container approprié. [44]

Conservation : À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Mécanisme d'action : Le certolizumab a une affinité élevée pour le TNF α humain. Le Certolizumab neutralise de manière sélective le TNF α mais ne neutralise pas la lymphotoxine α (TNF β).

Il a été montré que le certolizumab neutralise le TNF α humain membranaire et soluble de manière dose-dépendante. L'incubation de monocytes humains avec le certolizumab a entraîné une inhibition dose-dépendante de la production de TNF α induit par les lipopolysaccharides (LPS) et d'IL1 β .

Le certolizumab ne contient pas la région du fragment Fc, normalement présente dans un anticorps complet. C'est pourquoi, *in vitro*, il ne fixe pas le complément et ne provoque pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Il n'induit, *in vitro*, ni apoptose des monocytes ou des lymphocytes du sang périphérique humain, ni dégranulation des neutrophiles.

Le polyéthylène glycol (PEG) permet d'augmenter la biodisponibilité du certolizumab, prolonge sa demi-vie et augmente la stabilité ainsi que l'accumulation du médicament permettant une réduction du dosage et de la fréquence d'administration.

Efficacité clinique :

L'efficacité et la sécurité de Cimzia® pour la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale non radiographique ont été évalué lors d'une seule étude.

C'était une étude (Étude AS001 ou RAPID-axSpA) multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, chez 325 patients âgés ≥ 18 ans ayant une spondyloarthrite

axiale active de l'adulte depuis au moins 3 mois, définie selon les critères ASAS pour les spondyloarthrites axiales. La population totale de patients ayant une spondyloarthrite axiale incluait des sous-populations avec et sans signes radiographiques (spondyloarthrite axiale non radiographique [SpAaxNR] ou spondylarthrite ankylosante [SA]). Les patients avaient une maladie active, définie par un score d'activité de la maladie BASDAI (Annexe 2) ≥ 4 , un score de douleurs rachidiennes ≥ 4 sur une échelle numérique de 0 à 10 et un taux de CRP élevé ou des signes de sacro-iliite à l'imagerie IRM. Les patients devaient avoir eu une intolérance ou une réponse inadéquate à au moins un AINS. Au total, 16 % des patients avaient été précédemment exposés à un anti-TNF α . Les patients ont été traités par une dose de charge de Cimzia® de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4 (dans les deux bras de traitement) ou par un placebo, suivi(e) de 200 mg de Cimzia® toutes les 2 semaines ou de 400 mg de Cimzia® toutes les 4 semaines ou d'un placebo. 87,7 % des patients ont reçu des AINS concomitants. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse ASAS20 à la semaine 12.

Dans l'étude clinique AS001, la réponse ASAS20 a été obtenue à la semaine 12 chez 58 % des patients traités par Cimzia® 200 mg toutes les 2 semaines et chez 64 % des patients traités par Cimzia® 400 mg toutes les 4 semaines versus 38 % des patients recevant le placebo. Dans l'ensemble de la population, le pourcentage de répondeurs ASAS20 était cliniquement pertinent et significativement plus élevé à chaque visite, de la semaine 1 à la semaine 24 dans les groupes de traitement par Cimzia® 200 mg toutes les 2 semaines et Cimzia® 400 mg toutes les 4 semaines versus placebo. Aux semaines 12 et 24, le pourcentage de patients répondeurs ASAS40 a été plus élevé dans les groupes traités par Cimzia® que dans le groupe placebo.

Des résultats comparables ont été obtenus dans les sous-populations de patients ayant une spondylarthrite ankylosante et de patients ayant une spondyloarthrite axiale non radiographique. Chez la femme, la réponse ASAS20 versus placebo n'était statistiquement significative qu'après la semaine 12.

L'amélioration de la réponse ASAS 5/6 (Annexe 6), de la rémission partielle (Annexe 5) et du score BASDAI-50 a été statistiquement significative aux semaines 12 et 24 et elle s'est maintenue jusqu'à la semaine 48 dans l'ensemble de la population ainsi que dans les sous-populations. Les principaux résultats d'efficacité de l'étude clinique AS001 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XVI : Résultats d'efficacité obtenus lors de l'étude AS001 (% de patients), Cimzia® pour la SA et la SpAaxNR.

Paramètres	Spondylarthrite ankylosante		Spondyloarthrite axiale non radiographique		Spondylarthrite axiale population totale	
	Placebo N=57	Cimzia®* N=121	Placebo N=50	Cimzia® * N=97	Placebo N=107	Cimzia®* N=218
ASAS 20						
Semaine 12	37	60	40	61	38	61
Semaine 24	33	69	24	68	29	68
ASAS 40						
Semaine 12	19	45	16	47	18	46
Semaine 24	16	53	14	51	15	52
ASAS 5/6						
Semaine 12	9	42	8	44	8	43
Semaine 24	5	40	4	45	5	42

Rémission partielle						
Semaine 12	2	20	6	29	4	24
Semaine 24	7	28	10	33	9	30
BASDAI 50						
Semaine 12	11	41	16	49	13	45
Semaine 24	16	49	20	57	18	52

*Cimzia® tous schémas d'administration : 200 mg toutes les 2 semaines, précédé d'une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, et 400 mg toutes les 4 semaines, précédé d'une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4.

La mobilité rachidienne a été évaluée à l'inclusion, à la semaine 12 et à la semaine 24 au moyen du BASMI (Annexe 7). Des différences cliniquement importantes et statistiquement significatives ont été observées à chaque visite chez les patients traités par Cimzia® versus placebo. Une tendance à une différence versus placebo plus importante dans la sous-population de patients atteints de SpAaxNR que dans celle de patients atteints de SA a été observée; ceci pourrait être dû aux moindres dommages structuraux chroniques des patients atteints de SpAaxNR.

Dans l'étude clinique AS001, les patients traités ont rapporté une amélioration significative par rapport au placebo de leur capacité fonctionnelle évaluée par le BASFI (Annexe 1) et de la douleur évaluée par les scores de douleurs dorsales totales et nocturnes (échelle numérique). Les patients traités ont rapporté une amélioration significative par rapport au placebo de la fatigue évaluée par l'item « fatigue » du BASDAI (Annexe 2) ainsi que de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par l'échelle de qualité de vie spécifique de la spondylarthrite ankylosante (ASQoL) et par les scores résumés des composantes physique et mentale et le score total du SF-36 (Annexe 9). Les patients traités ont rapporté une amélioration significative de la productivité associée à la SpAax, au travail et au domicile, mesurée par le questionnaire de productivité au travail (Work Productivity Survey) par rapport au placebo. Ces améliorations ont été maintenues jusqu'à la semaine 48.

Dans une sous-étude d'imagerie conduite chez 153 patients, les signes d'inflammation ont été évalués par IRM à la semaine 12 et exprimés par la variation par rapport à l'inclusion du score SPARCC (Annexe 8) pour les articulations sacro-iliaques et du score ASspiMRI-a modifié (score de Berlin) pour le rachis. Une inhibition significative des signes d'inflammation dans les articulations sacro-iliaques ainsi que dans le rachis a été observée dans le groupe de patients traités par Cimzia® (toutes doses), dans l'ensemble de la population de patients atteints de spondyloarthrite axiale comme dans les sous-populations de patients atteints de spondyloarthrite ankylosante et de spondyloarthrite axiale non radiographique.

Immunogénicité: Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-certolizumab détectables à au moins une occasion avant la semaine 24 a été de 4,4 % dans l'étude contrôlée versus placebo chez des patients ayant une spondyloarthrite axiale. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament.

III. Utilisation des anti-TNF α pour d'autres aspects de la maladie

III.1. Spondylarthropathies en l'absence de signes à l'imagerie

Une étude rétrospective a été effectuée pour évaluer l'efficacité des anti-TNF α chez les

patients présentant un tableau clinique de spondylarthropathie sans signe d'imagerie que ce soit aux radiographies, au scanner et à l'IRM.

Le diagnostic précoce est un facteur important dans la prise en charge mais l'apparition des signes d'imagerie cinq à dix ans après les premiers symptômes rend le diagnostic précoce difficile même si l'IRM permet de raccourcir un peu ce délai. Lorsque le tableau clinique satisfait aux critères de spondylarthropathies sans aucun signe d'imagerie n'est détecté, la question se pose parfois en pratique clinique courante de débiter une biothérapie par anti-TNF α .

Cette étude comportait deux groupes, un groupe avec imagerie positive incluait tout signe radiographique, TDM (scanner) et/ou IRM au niveau des sacro-iliaques ou du rachis, suggérant une spondylarthrite, alors que les patients dans le groupe sans imagerie ont été diagnostiqués en se basant exclusivement sur des éléments cliniques, avec ou sans la présence du HLA-B27, tout comme les patients rencontrés dans la « vraie vie ».

Dans la spondylarthrite non radiographique, le taux de réponse globale (BASDAI-50 et ASAS) en l'absence de signe d'imagerie, est proche de 40 %. Bien que plus faible que celui des patients avec imagerie positive, ce taux de réponse est loin d'être négligeable.

Dans cette étude, la présence combinée de l'allèle HLA-B27 et de signes d'imagerie en faveur de la spondylarthrite ankylosante était en faveur d'une meilleure réponse aux anti-TNF α . Afin d'obtenir une bonne réponse aux anti-TNF α , il est apparemment avantageux d'introduire celui-ci rapidement, dès que les signes d'imagerie apparaissent.

En conclusion, la réponse aux anti-TNF α des patients présentant une spondylarthrite sans signe d'imagerie, avec ou sans allèle HLA-B27, n'est pas négligeable (~40 %) même si elle n'atteint pas les taux habituellement obtenus chez les patients avec une imagerie positive. Après avoir évalué le risque individuel associé à leur utilisation, les anti-TNF α , comme cela est indiqué dans les recommandations de l'EULAR (the European League Against Rheumatism), peuvent être prescrits chez des patients fortement suspects d'avoir une spondylarthrite basée sur des éléments cliniques et résistante aux traitements conventionnels. Cependant, contrairement aux patients atteints de spondylarthrite avec imagerie positive chez qui l'introduction d'un traitement doit être la plus rapide possible, ni l'âge de début de la biothérapie ni la durée d'évolution des symptômes ne conditionnent la réponse aux anti-TNF α en l'absence de signe d'imagerie. [45]

III.2. Coxites au cours de la spondylarthrite

Chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, la fréquence de l'atteinte de la hanche (coxite) est d'environ 30%. Elle peut amener à la prothèse de hanche dans 5% des cas. Ces atteintes de la hanche sont souvent traitées par AINS et par des traitements de fond (DMARD) avec peu d'amélioration. Une étude a observé l'efficacité de l'éta nercept (Enbrel®) dans le traitement de la coxite de la spondylarthrite ankylosante.

Au moment de l'inclusion, tous les patients étaient en échec des AINS standards et des DMARD depuis plus de six mois. L'éta nercept 50mg a été injecté une fois par semaine pendant 12 semaines et le Méthotrexate 10mg a été administré en association une fois par semaine. Quatre semaines après, certains patients présentaient une amélioration des symptômes de la hanche. Après 12 semaines de traitement, les symptômes de la hanche et la fonction étaient significativement améliorés. L'activité de la maladie était contrôlée et les paramètres inflammatoires étaient proches des valeurs normales. [46]

III.3. Uvéites au cours de la spondylarthrite

En cas de récurrences fréquentes, il est d'abord recommandé un traitement corticoïde local au long cours en cherchant le seuil de cortico dépendance minimal évitant la récurrence. En cas de seuil élevé ou de complications de cette corticothérapie, le traitement systémique sera indiqué. Les biothérapies anti-TNF α ont révolutionné la prévention des récurrences. Initialement utilisée,

la Salazopyrine était dotée de plusieurs effets secondaires et des problèmes de tolérance avec notamment un risque de toxicité hématologique. Aucune étude contrôlée n'a pu montrer l'efficacité de cette stratégie. Actuellement ce traitement est abandonné, en faveur des biomédicaments anti-TNF α . L'utilisation du méthotrexate associée à la corticothérapie locale est une étape intermédiaire avant de proposer les agents biologiques.

L'efficacité de l'infliximab (Rémicade®) et de l'adalimumab (Humira®) est meilleure que celle de l'étanercept (Enbrel®) sur la réduction des récives. Récemment le Golimumab (Simponi®), a démontré une efficacité dans le contrôle d'uvéite récalcitrante secondaire aux spondyloarthrites et HLA B27, et peut être indiqué en cas d'intolérance à l'infliximab. [27]

III.4. Effet sur l'ossification

L'effet des anti-TNF α sur l'ossification peut représenter un enjeu lors de la prise en charge. Sur le plan radiologique, il n'y a pas d'étude contrôlée du fait de l'impossibilité éthique de maintenir des patients sous placebo durant deux ans (voire plus vu que ce phénomène d'ossification est lent), les privant ainsi d'un traitement dont l'efficacité clinique n'est pas contestée. Les études disponibles sont des comparaisons de groupes de patients traités par anti-TNF α durant une certaine période, à des patients suivis dans des cohortes constituées avant la mise à disposition des anti-TNF α . Une étude suggère un ralentissement radiographique et les autres peu de différence. L'effet structural des anti-TNF α dans la spondylarthrite ankylosante reste un sujet de débat.

Le phénomène d'ossification est complexe et multifactoriel. Ce processus met en jeu des acteurs cellulaires, des facteurs de croissance, des voies de signalisation dont l'activité est modulée, entre autres, par les cytokines pro-inflammatoires en particulier le TNF α . (voir Chapitre I, III.4) L'effet du TNF α (et donc des anti-TNF α) serait différent sur les diverses phases de l'évolution vers l'ossification (voir figure Chapitre I, III.4) avec peu d'effet sur le ralentissement de l'ossification sous anti-TNF α une fois le processus d'ostéof ormation est initié. Une autre hypothèse fait envisager un facteur déclenchant commun pour l'inflammation et l'ossification, ces deux phénomènes se développent ensuite par des mécanismes différents. Ceci argumente pour une prise en charge thérapeutique précoce, avant le déclenchement du processus d'ossification, pour utiliser une éventuelle fenêtre d'opportunité. [18]

IV. Les anti-TNF α dans la prise en charge thérapeutique

La spondylarthrite est en pleine évolution depuis plusieurs années, sur le plan de la classification et de la nosologie et des explorations paracliniques (imagerie) mais surtout thérapeutiques avec l'utilisation des biomédicaments, les anti-TNF α .

Les anti-TNF α sont considérés comme des traitements de fond de la spondylarthrite mais leur action ressemble à de « super anti-inflammatoires ». Leurs effets peuvent se manifester très rapidement et la rechute peut se produire aussi brutalement dès l'arrêt lorsque le pouvoir neutralisant a disparu. Ceci semble montrer que les anti-TNF α n'ont pas une action sur les mécanismes en amont de la maladie, mais qu'ils agissent sur un effecteur terminal jouant un rôle crucial dans l'inflammation de la spondylarthrite. [2]

Comme les traitements de fond classiques ont une mauvaise performance habituellement, il est logique que les anti-TNF α soient devenus le traitement de deuxième intention de référence dans cette pathologie, dès que les AINS ne suffisent plus à contrôler les symptômes. L'inconvénient à ceci est l'importance du prix à payer par la collectivité et peut freiner la diffusion de ces produits malgré les preuves de leur supériorité, surtout qu'il s'agit de traitements suspensifs donc poursuivis indéfiniment. [2]

La SFR (Société Française de Rhumatologie) a émis des recommandations pour la prise en charge par les anti-TNF α .

Les anti-TNF α devraient être proposés aux patients ayant une activité de la maladie persistante malgré le traitement conventionnel, selon les recommandations en fonction de la présentation

clinique du patient. Ces recommandations sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XVII : Recommandations pour l'initiation d'un anti-TNF α selon le phénotype clinique

SpA axiale Réponse AINS insuffisante ET BASDAI \geq 4* ou ASDAS \geq 2,1*	SpA périphérique articulaire Réponse AINS insuffisante et \geq 1 DMARD ET NAG et NAD \geq 3**	SpA périphérique enthésitique Réponse AINS insuffisante Et +/- infiltration ET -Signes objectifs d'inflammation -Douleurs \geq 5 (item 4 du BASDAI)
ET Signes objectifs d'inflammation (synovites, CRP, imagerie)		
En leur absence : avis d'experts, prenant en compte également l'existence et l'évolutivité de manifestations extra-articulaires (uvéite, MICI, psoriasis), l'évolution structurale et le retentissement fonctionnel.		

*Valeur plus basse en cas de prise quotidienne de dose maximale d'AINS et risque cardiovasculaire

**NAG (Nombre Articulations Gonflées), NAD (Nombre Articulations Douloureuses), nombre inférieur si coxite ou arthrite réfractaire aux infiltrations ou progression radiographique.

BASDAI (Annexe 2) , ASDAS (Annexe 3), NAD, NAG, CRP : constatés à 2 visites à 1 mois d'intervalle.

La stratégie thérapeutique peut-être résumée par l'arbre décisionnel ci-dessous concernant l'instauration d'un anti-TNF α selon si la maladie est à prédominance axiale ou périphérique.



Fig 41 : Arbre décisionnel pour l'instauration d'un anti-TNF α

Un traitement anti-TNF α peut être proposé en cas d'échec ou de réponse insuffisante au traitement classique avec des signes persistants d'activité de la maladie et la présence de signes objectifs d'inflammation. En l'absence de ces derniers, c'est l'avis des experts qui est pris en compte. En parallèle à cela, les indications peuvent être modulées en fonction de certains éléments comme la consommation d'AINS nécessaire quotidiennement, et en tenant compte de la balance bénéfices risques de chaque option thérapeutique.

La réponse insuffisante aux AINS peut être définie par une persistance de la symptomatologie malgré des doses maximales d'AINS, ou une activité persistance de la

maladie avec un BASDAI (Annexe 2) ≥ 4 ou un ASDAS (Annexe 3) $\geq 2,1$ sous traitement AINS.

L'initiation et le suivi du traitement anti-TNF α s'effectuent selon des recommandations et conseils pratiques, il seront vus plus loin.

Dans la spondylarthrite, des facteurs prédictifs de bonne réponse aux anti-TNF α ont été identifiés : la présence d'un syndrome inflammatoire initial (CRP), une activité de la maladie et un indice fonctionnel élevés, le jeune âge, la présence de HLA-B27, l'existence d'une arthrite périphérique et le sexe masculin. À l'inverse, l'obésité est un facteur de moins bonne réponse dans la spondylarthrite ankylosante. La présence d'un ou plusieurs de ces éléments peut être un argument supplémentaire pour une instauration de traitement.

Les différents anti-TNF α ont montré leur efficacité dans les diverses formes de la maladie, sur les signes et symptômes de la maladie, la qualité de vie, la productivité et la densité minérale osseuse. Le profil de tolérance des agents anti-TNF α dans la spondylarthrite est superposable à celui des anti-TNF α en général (ceci sera vu aussi plus loin).

Il n'est pas nécessaire de co-prescrire systématiquement un DMARD en association à un anti-TNF α . Les études pivots ont démontré l'efficacité en monothérapie des anti-TNF α . L'association d'un DMARD dans le but de diminuer l'immunogénicité (en particulier des anticorps monoclonaux) fait l'objet d'études et de débats. En effet, il peut survenir une immunisation anti-biomédicament plus fréquente avec les anticorps monoclonaux, souvent associée à une augmentation de fréquence de réactions (réactions à la perfusion) et à une diminution d'efficacité. Par contre les AINS peuvent être co-prescrits, ils sont le plus souvent réduits voire arrêtés mais nombreux sont les patients qui les continuent, ceux-ci deviennent alors un traitement d'appoint.

La réponse thérapeutique du traitement anti-TNF α est évaluée après au moins 3 mois à l'aide de critères mesurables d'activité. Ces critères peuvent être : la réduction de consommation d'AINS ou le pourcentage de journée sans prise d'AINS, la réduction du BASDAI (Annexe 2) de 50% ou la diminution de 2 unités, la réduction de plus de 1,1 de l'ASDAS (Annexe 3), ou encore la réponse ASAS 20, ASAS 40 (Annexe 5) ou rémission partielle ASAS (Annexe 5) et le suivi du syndrome inflammatoire initial. Il n'y a pas lieu de refaire, en pratique courante, une évaluation d'imagerie (IRM ou radiographie) pour évaluer la réponse thérapeutique car le possible effet structural repose à ce jour sur un nombre limité d'études. L'efficacité sur les manifestations extra-articulaires sera aussi évaluée. La poursuite du traitement tient compte aussi de la tolérance aux traitements.

En cas d'inefficacité primaire ou secondaire à un anti-TNF α , il n'y a pas d'intérêt d'augmenter la posologie. En effet, différentes études ont montré l'absence d'intérêt des fortes doses d'anti-TNF α (comme l'étude LOADET pour la spondylarthrite ankylosante). Cependant il est justifié, après avoir reconsidéré le diagnostic de spondylarthrite, la rotation pour un autre anti-TNF α . Cette rotation vers un autre anti-TNF α peut être bénéfique, en particulier en cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF α . Des travaux ont montré que le taux de maintien d'un second anti-TNF α est proche mais inférieur à celui de l'utilisation en première ligne, par contre le taux de maintien d'un troisième anti-TNF α est moins bon.

En se référant aux critères de rémission partielle de l'ASAS (Annexe 5), près de un patient sur 4 est en rémission partielle à 24 semaines (6 mois) dans la spondylarthrite ankylosante. En cas de rémission ou de faible activité maintenue au moins 3 à 6 mois sous anti-TNF α , il paraît légitime dans un premier temps d'arrêter les co-prescriptions (AINS, antalgiques, corticoïdes et DMARDs) puis il peut être envisagé d'espacer progressivement les administrations ou de réduire la dose du traitement.

Par exemple : - **Pour l'infliximab**, il s'agit du passage de 5mg/kg à 3mg/kg ou du passage de 6 à 8 semaines puis 10 voire 12 semaines et au-delà.

- **Pour l'étanercept**, il s'agit du passage de 50 à 25mg par semaine et/ou le passage d'une

injection tous les 7 jours à 10 voire 14 jours et au-delà.

- **Pour l'adalimumab**, il s'agit d'un espacement des injections en passant d'une injection de 40mg toutes les 2 semaines à une injection toutes les 3, voire 4 semaines et au-delà.

Cette adaptation a un impact économique favorable mais doit se faire de façon progressive et avec un suivi clinique du fait du risque de poussée lors de la réduction de posologie ; dans ce cas il faut revenir au rythme ou doses préalables. Par contre l'arrêt complet des anti-TNF α conduit à la rechute. [20,50]

Concernant le choix entre les divers anti-TNF α , il n'y a pas de différence d'efficacité entre les différents anti-TNF α sur les manifestations articulaires, mais en cas de MICI active une différence de l'efficacité doit être pris en compte. En effet, seuls les anticorps monoclonaux ont démontré une efficacité sur les manifestations digestives. En fait il n'y a pas d'étude comparative face-face de différents agents anti-TNF α dans la spondylarthrite, ainsi il n'y a pas de hiérarchie.

Il n'y a pas d'argument actuel en faveur de l'utilisation d'autres biomédicaments non anti-TNF α , dans les formes axiales de spondylarthrite. En cas d'échec aux AINS et anti-TNF α , il n'y a pas d'alternative. L'abatacept (Orencia®), le rituximab (Mabthera®) et les anti-IL6 (Tocilizumab=Roactemra®, Siltuximab..) n'ont pas démontré leur efficacité. Diverses options sont en cours d'étude dans la spondylarthrite. Ces perspectives seront vu plus loin. [20]

V. Initiation et suivi d'un traitement par anti-TNF α

[48]

Pour permettre une utilisation plus efficace et plus sécurisée des traitements par anti-TNF α , la SFR (Société Française de Rhumatologie) et le CRI (Club Rhumatismes et Inflammations) en partenariat avec la HAS (Haute Autorité de Santé) ont établi des recommandations de bonne pratique de prescription et de suivi des traitements par anti-TNF α .

V.1. Recommandations pré-thérapeutiques

Avant l'instauration initiale hospitalière d'un traitement anti-TNF α plusieurs étapes préalables sont recommandées :

- Examen clinique complet.
- Prendre un avis auprès d'un spécialiste en cas de doute sur une manifestation articulaire évocatrice de spondylarthrite.
- Vérifier que le dépistage habituel recommandé pour un individu de même âge et de même sexe a été effectué (mammographies, frottis cervicovaginal...).
- Interroger le patient sur son mode vie (voyage, contact professionnel ou familiale avec des enfants en bas-âge..).
- Vérifier les vaccinations (idéalement avant instauration de tout immunosuppresseur) à l'aide du carnet de santé et/ou de vaccination. Évaluer alors le bénéfice de faire certains vaccins vivants en fonction des conséquences liées au non contrôle de la maladie par le retard de l'initiation de l'anti-TNF.
- Faire systématiquement les sérologies VIH, hépatite B, C (voire A). Si besoin les sérologies varicelle, rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune, VZV, CMV, Parovirus.
- Des soins bucco-dentaires appropriés seront effectués si nécessaire.
- Bilan biologique pré-thérapeutique : NFS avec plaquettes, fonction rénale (urée, créatininémie) avec recherche de protéinurie ou d'infection à la bandelette, transaminases, γ GT, quantiféron et IDR (pour le dépistage de la tuberculose),

électrophorèses des protéines, dosage pondéral des Ig, cholestérol total, HDL, triglycérides.

- Bilan d'imagerie pré-thérapeutique : radiographie du thorax de face (tuberculose..).
- Dans le cas d'une patiente en âge de procréer : proposer une contraception efficace.
- Éducation du patient pour s'administrer son traitement (en cas d'auto-injections SC) et pour faire face à certaines situations précises comme les infections (arrêt de l'anti-TNF α), apparition d'une lésion cutanée (avis médical et arrêt de l'anti-TNF), chirurgie programmée.

Sous traitement anti-TNF α

- Effectuer régulièrement un examen clinique complet.
- Dosage de l'hémogramme et des transaminases tous les trimestres.
- Faire renouveler le traitement une fois par an en milieu hospitalier.

V.2. Recommandations lors de certaines situations rencontrées

V.2.1. Cancers et anti-TNF α

1) Néoplasies solides

En l'absence d'antécédents de cancer il faut dépister avant le traitement, selon les recommandations pour tout sujet de même âge et de même sexe. Et éventuellement une recherche de néoplasies en fonction des facteurs de risques du patient. Il est aussi fait un examen complet dermatologique pour rechercher des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses, le patient doit être informé sur la nécessité de consulter un dermatologue lors de l'apparition ou la modifications de lésions cutanées sous traitement.

En cas de présence de lésion pré-cancéreuse, la décision d'instauration du traitement se fera selon le bénéfice/risque individuel.

En cas de cancer solide < 5 ans, l'instauration de l'anti-TNF n'est pas recommandée. Si le cancer > 5 ans et présumé guéri, il est possible d'instaurer le traitement ou évaluer le rapport bénéfices/risques si c'est un cancer à fort risque de micro-métastases comme le cancer du sein et le mélanome.

La surveillance carcinologique du patient est recommandée sous anti-TNF α . En cas de découverte d'un cancer sous anti-TNF α , l'arrêt de l'anti-TNF α est recommandé. La reprise du traitement est contre-indiquée dans les 5 ans suivant la rémission du cancer.

2) Hémopathies

En cas d'hémopathie maligne en rémission, les anti-TNF α pourront être autorisés avec accord de l'hématologue pour évaluer le rapport bénéfice/risque. Si elle n'est pas en rémission il sera possible d'avoir recours à un anti-TNF α en fonction du type et de la sévérité de l'hémopathie.

En cas de survenue d'une hémopathie sous anti-TNF α , il est recommandé d'arrêter le traitement.

Avant l'instauration du traitement, un examen clinique à la recherche de signes pouvant évoquer une hémopathie aiguë ou chronique (signes d'anémie, saignements, adénopathies..) est réalisé ainsi qu'un bilan biologique avec hémogramme et électrophorèse des protéines plasmatiques. Ensuite au cours du traitement, un examen clinique et un hémogramme seront effectués régulièrement.

V.2.2. Infections et anti-TNF α

1) VIH

Les anti-TNF α peuvent être utilisés chez les patients séropositifs pour le VIH, en concertation avec le médecin spécialiste du VIH, et que si le patient est estimé contrôlé en terme de lymphopénie CD4 et de charge virale. Sous traitement, ces paramètres seront bien sûr suivis régulièrement.

Le calendrier vaccinal doit être mis à jour en tenant compte du statut VIH et des contre-indications liées aux anti-TNF α

Il n'y a pas de données concernant les interactions entre antirétroviraux et anti-TNF α , il est recommandé de contrôler les dosages pharmacologiques sanguins des antirétroviraux.

2) VZV (Varicelle zona virus)

Avant la mise sous anti-TNF α , la réalisation d'une sérologie VZV est recommandée pour connaître le risque infectieux vis-à-vis de la varicelle et du zona. Si la sérologie est négative, le patient doit être informé d'éviter tout contact avec une personne présentant une varicelle ou un zona, une fois le traitement débuté.

Il est recommandé de vacciner les patients avec sérologie VZV négative avant instauration du traitement si le retard n'est pas préjudiciable au bon contrôle de la maladie.

Si la varicelle ou le zona apparaît sous anti-TNF α , il est recommandé d'interrompre le traitement jusqu'à guérison complète. Le traitement anti-infectieux (Zovirax®, Zélitrex®) doit être débuté le plus précocement possible avec les posologies chez le sujets immunodéprimé.

3) Herpès

Si un épisode d'infection herpétique génitale ou orofaciale non compliquée survient, un traitement précoce anti-herpétique doit être pris à la dose pour l'immunodéprimé mais l'anti-TNF α est poursuivi. En cas de récurrences fréquentes (plus de 6 par an), un traitement au long cours à la posologie préconisée chez le sujet immunodéprimé est recommandé avec une évaluation après 6 à 12 mois.

4) Paludisme

En cas de voyage en zone impaludée, les patients doivent bénéficier de conseils concernant la lutte anti-vectorielle et la chimioprophylaxie. Il doivent avoir une chimioprophylaxie adaptée même en cas de faible incidence dans la zone de voyage.

Si le paludisme survient, il faut suspendre le traitement par anti-TNF α jusqu'à guérison.

5) VHB (Hépatite B)

Avant de recevoir le traitement, un dépistage de l'infection par le VHB est effectué. Il repose sur la recherche de l'AgHBs, des Ac anti-HBc totaux et des Ac anti-HBs.

Si le patient est séronégatif pour le VHB, il est recommandé de faire le vaccin anti-VHB avant l'instauration du traitement. Pour les patients porteurs de l'AgHBs (hépatite chronique ou porteurs inactifs), il est recommandé d'instaurer un traitement pré-emptif systématique par analogue nucléos(t)idiques avec une surveillance régulière (à 1 mois puis tous les 3 mois) des transaminases et de l'ADN du VHB (charge virale). En cas d'arrêt du traitement anti-TNF α , le traitement sera poursuivi pendant 6 à 12 mois après l'arrêt. Et avant de débiter le traitement anti-TNF α , il est recommandé d'attendre la négativité de l'ADN du VHB.

Dans le cas d'un patient aux antécédents d'hépatite B ancienne et guéri, il faut réaliser une surveillance régulière (à 1 mois puis tous les 3 mois) des transaminases, de l'AgHBs et de l'ADN du VHB, mais pas de traitement pré-emptif systématique. Si il y a réactivation confirmée, la mise en route d'un traitement anti viral B est recommandée. L'arrêt du traitement

anti-TNF α sera préféré, mais pourra se discuter au cas par cas.

6) VHC (Hépatite C)

Avant d'instaurer l'anti-TNF α , il faut réaliser un dépistage de l'infection VHC reposant sur la recherche des anticorps anti-VHC. Chez les patients infectés par le VHC il est possible d'instaurer le traitement anti-TNF α , ils recevront un traitement antiviral. Il faut surveiller sous anti-TNF α de façon régulière les enzymes hépatiques et la charge virale VHC.

V.2.3. Vaccinations et anti-TNF α

En cas d'immunodépression, l'immunogénicité de la vaccination est diminuée et peut entraîner une diminution de l'efficacité de la vaccination chez ces patients. Il est donc important de mettre à jour les vaccinations avant la mise sous traitement immunosuppresseur comme les anti-TNF α .

1) Vaccination anti-pneumococcique

La vaccination contre le pneumocoque est recommandée tous les 3 à 5 ans chez les patients sous anti-TNF α . Cette vaccination doit être effectuée de préférence avant l'instauration du traitement. La recommandation est une dose de Prévenar13® puis une dose de Pneumo23® un à deux mois après.

2) Vaccination anti-grippale

La vaccination anti-grippale est recommandée de manière annuelle chez les patients sous anti-TNF α , avec de préférence un vaccin trivalent inactivé.

3) Vaccination diphtérie tétanos poliomyélite (dTP)

La vaccination dTP est recommandée selon les modalités du calendrier vaccinal avec la valence coqueluche une fois dans la vie adulte, et selon le schéma habituel chez l'enfant.

4) Vaccination Hépatite B

Il est recommandé de proposer la vaccination anti-VHB avant l'instauration des anti-TNF α pour les patients séronégatifs pour le VHB.

5) Vaccination contre les Papillomavirus

La vaccination contre les Papillomavirus est recommandée selon les mêmes modalités que la population générale : pour les jeunes filles à partir de 11 ans et jusqu'à 20 ans.

6) Vaccination contre le VZV (Varicelle Zona Virus)

En cas de séronégativité pour le VZV, la vaccination peut-être effectuée 3 semaines avant le début de tout traitement immunodépresseur mais le retard de contrôle de la maladie devra être pris en compte dans l'intérêt de cette vaccination. Les vaccins contre la varicelle et le zona sont contre-indiqués chez les patients sous anti-TNF α comme ce sont des vaccins vivants.

7) Vaccination Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR)

Les vaccins contre les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole sont contre-indiqués chez les patients sous anti-TNF α . En cas de doute sur une infection ancienne à la rougeole, une sérologie est recommandée avant traitement anti-TNF α .

La vaccination pourra être faite 3 semaines avant le début du traitement anti-TNF α en tenant compte du retard de contrôle de la maladie.

8) Vaccination BCG

Le BCG est contre-indiqué chez les patients sous anti-TNF α . Pour les nouveaux-nés à risque de tuberculose dont la mère a été traitée par anti-TNF α pendant la grossesse et en l'absence d'allaitement maternel, un délai d'au moins 6 mois après la naissance est nécessaire avant de vacciner contre le BCG.

Le calendrier vaccinal des enfants dont la mère a reçu des anti-TNF α au cours de sa grossesse voire pendant l'allaitement, devra être adapté et retardé sous peine d'exposer l'enfant à des complications potentiellement mortelles.

9) Vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués (Fièvre jaune, ROR, VZV, BCG, Rotavirus, Poliomyélite vaccin oral) sont contre-indiqués avec les anti-TNF α . Si un patient est sous anti-TNF α , un délai d'au moins 3 mois est nécessaire avant de vacciner avec un vaccin vivant atténué. La reprise pourra se faire 3 semaines après la vaccination.

V.2.4. Grossesse et anti-TNF α

Chez la femme en âge de procréer une contraception efficace et adaptée est recommandée avant de débuter un traitement par anti-TNF α et est à poursuivre tout au long du traitement.

D'après les connaissances actuelles, il n'y a pas de traitement anti-TNF α préférentiel en particulier chez une femme en âge de procréer et qui souhaite mener ultérieurement une grossesse. Si une femme sous anti-TNF α désire mener une grossesse, et après avis du médecin spécialiste, la contraception pourra être arrêtée tout en poursuivant l'anti-TNF α jusqu'à conception. Chez l'homme, il n'est pas justifié d'arrêter le traitement avant la conception.

Dès la confirmation de la grossesse, il est conseillé d'arrêter le traitement anti-TNF α mais il n'y a pas lieu d'interrompre la grossesse. Cependant, au cas par cas et en concertation avec la patiente et le gynécologue-obstétricien, la poursuite du traitement pourra être discutée jusqu'au deuxième trimestre révolu, si l'activité de la maladie entraîne un risque sévère pour la mère ou l'évolution de la grossesse. À partir du 3ème trimestre de grossesse, il n'est pas recommandé de poursuivre le traitement. À cause de l'immunodépression induite, il est important d'avoir une attention particulière quant au risque d'infection materno-foetale, notamment du fait de l'absence possible de fièvre.

Si la grossesse a été exposé à un traitement anti-TNF α , les intervenants auprès du nouveau-né doivent être prévenu pour adapter la prise en charge par rapport au risque infectieux et en prévision du calendrier vaccinal de l'enfant.

V.2.5. Chirurgie et anti-TNF α

La chirurgie pose le problème du risque infectieux augmenté du fait de l'immunodépression.

En cas de chirurgie programmée et compte-tenu de leur demi-vies respectives, il est recommandé de stopper l'anti-TNF α au moins 15 jours avant la chirurgie pour l'éta nercept et au moins 4 semaines pour l'infliximab, l'adalimumab, le certolizumab et le golimumab. Le traitement pourra être repris qu'après cicatrisation complète du site opératoire et en l'absence formelle de toute infection postopératoire. Il y aura une prudence particulière en cas de remplacement prothétique.

En cas de geste chirurgicale urgent, le traitement sera arrêté jusqu'à cicatrisation complète. Une antibioprophylaxie sera discutée en cas de chirurgie à haut risque septique (péritonite, polytraumatisme)

Concernant les soins bucco-dentaires : ils devront être effectués avant de débuter un traitement anti-TNF α afin de réduire le risque infectieux.

Pour des soins usuels (caries, détartrage), il n'est pas justifié d'arrêter l'anti-TNF α . Mais en fonction du terrain une antibioprophylaxie peut être proposée.

Pour des soins dentaires à risque infectieux élevé (extraction dentaire, granulome apical, abcès), il est recommandé de stopper le traitement au moins 15 jours avant pour l'éta nercept, voire au moins 4 semaines pour l'infliximab, l'adalimumab, le certolizumab ou le golimumab. Toutefois ce délai ne doit pas retarder une intervention urgente. Une antibioprophy laxe de couverture est également recommandée.

V.2.6. Personnes âgées et anti-TNF α

L'utilisation des anti-TNF α chez les sujets âgés de plus de 65 ans n'est pas contre-indiquée. La décision prend en compte le rapport bénéfices/risques et en tenant compte de celui des autres alternatives thérapeutiques. Il n'y a pas d'adaptation posologique chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Lors du bilan préalable, la recherche d'antécédents de néoplasie et d'hémopathies maligne sera renforcée.

VI. Tolérance des anti-TNF α

Les anti-TNF α dans la spondylarthrite possèdent de bon taux de poursuite thérapeutique, ceci est dû à une tolérance de ces médicaments dans la spondylarthrite très satisfaisante. Il y aurait un meilleur maintien thérapeutique dans la spondylarthrite que dans la polyarthrite rhumatoïde, qui pourrait être dû à la fois à une efficacité plus importante et à une meilleure tolérance. Pour la tolérance, ceci est possiblement dû au fait que les patients atteints de spondylarthrite sont plus jeunes, ont moins de comorbidités et pas ou moins de traitement immunosuppresseur associé.

Les effets secondaires des anti-TNF α identifiés à partir des essais cliniques et les études de surveillance (post-commercialisation) dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn ont été retrouvés ensuite dans les spondylarthropathies comme la sensibilité accrue aux infections, possibilité de réveil d'une infection tuberculeuse, apparition d'auto-anticorps.[49]

VI.1. Effets indésirables

VI.1.1. Effets indésirables fréquents

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de loin les infections des voies respiratoires hautes (rhinite, rhino-pharyngite, sinusite, pharyngite, laryngite..) et les réactions au site d'injection (rougeur, douleur, démangeaisons, gonflement, saignement). Ensuite viennent les infections des voies respiratoires basses (bronchite, pneumonie..), infections virales (comme la grippe, herpes..), infections auriculaires, buccales, des organes génitaux (y compris les mycoses), des voies urinaires (cystites...), intestinales (gastro-entérites virales), cutanées (panaris, impétigo, cellulite...), oculaires (conjonctivite, kératite, orgelet..) et fongiques.

À noter aussi fréquemment des céphalées voire migraine, douleurs abdominales et des nausées, augmentation des enzymes hépatiques, tachycardie, hypertension et hypotension, bouffées de chaleur, vertiges, acouphènes, des douleurs musculo-squelettiques et des troubles de l'humeur.

Il peut survenir des réactions allergiques au niveau du système respiratoire (surtout pour l'infliximab [anticorps chimériques humain/murin] ce qui justifie la réserve hospitalière), allergies saisonnière, asthme, dyspnée, toux et rash.

Peu fréquemment, il peut apparaître des auto-anticorps, des troubles hématologiques (leucopénie, anémie, leucocytose, thrombocytose, thrombocytopénie), apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque (plus rare pour l'éta nercept), arythmie.

D'autres effets indésirables plus graves mais aussi beaucoup plus rares ont été attribués à ces traitements : infections graves (sepsis, infections opportunistes, tuberculose), réactivation de l'hépatite B, insuffisance cardiaque congestive, réactions hématologiques, lupus érythémateux

disséminé/syndrome lupique, troubles démyélinisants, lymphomes, tumeurs bénignes et malignes plus rarement, cancer cutané non mélanomateux et mélanomes plus rarement.

VI.1.2. Tumeurs

Concernant les tumeurs, la littérature suggère que les traitements biologiques pourraient démasquer ou faciliter l'apparition de tumeurs préexistantes plutôt qu'induire de nouvelles tumeurs. Donc il est important de dépister toute tumeur non détectée ou des conditions pré-tumorales avant de commencer tout traitement ainsi qu'une surveillance de toute suspicion tumorale. En cas d'apparition de tumeurs, le traitement doit être interrompu et la reprise après traitement et rémission de la tumeur (après 5 ans) est discutée au cas par cas. [49]

VI.1.3. Infections

Devant une infection banale et non fébrile souvent virale, le traitement sera symptomatique et le traitement par anti-TNF α pas modifié. En revanche, devant une infection plus sévère avec fièvre importante, il y a arrêt de l'anti-TNF α et réalisation d'examen complémentaires, il pourra avoir reprise du traitement dès que l'infection sera contrôlée par un traitement adapté.

Il a été montré qu'en pratique clinique, le risque d'infection sérieuse au cours d'un traitement anti-TNF α est plus important dans les 3 premiers mois, avant de décroître progressivement. Il y a bien sûr une hausse des taux d'effets secondaires sérieux (surtout des infections) lorsque les anti-TNF α ont été administrés à plus forte dose que la dose normalement prescrite. La stratégie la plus adaptée avant la mise en route du traitement est d'évaluer systématiquement les infections latentes et les expositions éventuelles à ces pathogènes. Ensuite les patients doivent faire l'objet d'une surveillance particulière à la recherche d'infections rares et atypiques, exactement comme les patients sous chimiothérapie ou atteints du sida. [49]

1) Tuberculose

Malgré une forte incidence mondiale, l'incidence de la tuberculose demeure faible dans les pays occidentaux. C'est la surveillance après la mise sur le marché qui a permis de détecter un risque accru de réactivation de tuberculose au cours du traitement anti-TNF α . Cela a mené à la mise en place de recommandations pour détecter les tuberculoses latentes. L'intra-dermo réaction à la tuberculine et une radiographies des poumons sont obligatoires pour chaque patients, ainsi qu'un QuantiFERON (mesure la production d'interferon-gamma (IFN- γ) qui est libéré en présence de *M. tuberculosis*). Le dépistage doit aussi comporter un interrogatoire détaillé pour rechercher des antécédents de BCG, des antécédents personnels et familiaux de tuberculose ou traitements tuberculeux antérieurs.

En cas de tuberculose latente, un traitement prophylactique doit être initié 3 semaines avant le traitement anti-TNF α . Et en cas de tuberculose active, un traitement complet de la maladie doit être réalisé avant le début des anti-TNF α .

Lorsque le traitement a débuté, un suivi attentif des signes ou de symptômes de la tuberculose est obligatoire.

Si il y a découverte d'une tuberculose active sous traitement, l'anti-TNF α doit être arrêté immédiatement, une déclaration à la pharmacovigilance doit être effectué et un traitement complet de la maladie de durée variable est instauré selon le type de tuberculose. Une reprise des anti-TNF α n'est pas recommandée avant 2 mois après la fin du traitement.

Il faut noter qu'il y a une fréquence plus élevée de réactivation de la tuberculose après traitement par les anticorps monoclonaux comparé au traitement par étanercept. [49]

2) Infections virales chroniques

Les patients doivent être prévenus des risques accrus vis-à-vis des infections virales, et les vaccins doivent être mis à jour avant le début du traitement quand cela est possible. Toute

infections chronique et notamment par VIH, VHB et VHC est normalement une contre-indication au traitement. Mais il est possible de traiter

les patients VHC et VIH avec une surveillance resserrée.

Les traitements par anti-TNF α pourraient être associés à un risque accru de zona. En cas d'infection chronique par HSV ou VZV, une approche prudente est recommandée. En revanche, aucun risque particulier de réactivation d'infection par EBV (Virus Epstein-Barr) ne semble apparaître en cas de traitement par anti-TNF α . [49]

VI.1.4. Effets indésirables liés aux perfusions et injections

Les perfusions d'infliximab ont été associées à des réactions d'hypersensibilité, principalement urticaire, dyspnée et/ou hypotension, 2 heures après la perfusion. Quelques cas de pseudo-maladie sérique (la maladie sérique est une réaction à une substance par le biais d'une sécrétion d'anticorps dirigés contre cette substance) ont été rapportés, principalement en début de traitement et lors de la reprise de celui-ci après interruption préalable. Les pseudo-maladies sériques ont été associées à une hausse des anticorps anti-infliximab, une baisse de la concentration sérique détectable d'infliximab, et une perte possible d'efficacité.

Même si des réactions allergiques graves sont possibles (mais rares), les effets post-injection d'adalimumab, d'éta nercept ou autres se limitent le plus souvent à des réactions locales, le plus souvent d'intensité moyenne, aux points d'injection (érythème et/ou prurit, douleur ou gonflement, plus rarement saignement) de 3 à 5 jours et ne nécessitent généralement pas d'interruption de traitement. [49]

VI.1.5. Maladies démyélinisantes

Les anti-TNF α ont été efficaces dans les modèles animaux de maladies démyélinisantes, mais dans les essais cliniques pour la sclérose en plaques ils ont entraîné une aggravation de la maladie. Des cas de maladies démyélinisantes ont été observés au cours de traitement par anti-TNF α donc les anti-TNF α sont contre-indiqués en cas de sclérose en plaques ou d'autres maladies démyélinisantes. Il est recommandé d'être prudent en cas d'histoire familiale de maladie démyélinisantes. [49]

VI.1.6. Insuffisance cardiaque

Le TNF α est impliqué dans le développement de l'insuffisance cardiaque où des taux plus élevés de cette cytokine sont associés à une espérance de vie réduite. L'utilisation de l'infliximab dans les essais cliniques pour l'insuffisance cardiaque entraîne pourtant un accroissement de la mortalité. L'insuffisance cardiaque de classe III-IV de la NYHA est une contre-indication formelle de traitement par anticorps monoclonaux anti-TNF α et une attention importante doit être portée en cas de traitement par éta nercept. Les insuffisances cardiaques de sévérité moyenne ne constituent pas de contre-indication au traitement, mais un suivi attentif doit être réalisé avec un arrêt immédiat en cas d'aggravation. [49]

VI.1.7. Événements indésirables paradoxaux

Sous anti-TNF α , il est possible qu'il survienne des événements indésirables paradoxaux, maladies qui sont normalement traitées par immunosuppresseurs voire des anti-TNF α comme le lupus, le psoriasis, les MICI, l'uvéite et la sarcoïdose.

1) Lupus

L'apparition d'anticorps antinucléaires (AAN, retrouvé dans le lupus érythémateux disséminé) au cours de traitements par anti-TNF α a été décrite, plus fréquemment sous traitement par infliximab. C'est un phénomène fréquent, concernant 30 à 70 % des patients inclus dans les études contrôlées. Cependant l'apparition d'un syndrome lupique reste rare malgré l'apparition de ces auto-anticorps. Celui-ci disparaît après arrêt du traitement par anti-TNF α voire régresse

lors du maintien. [49]

L'apparition isolée d'anticorps anti-nucléaires (AAN) n'impose pas l'arrêt des anti-TNF α quels que soient leur taux. Toutefois une surveillance de manifestations évocatrices de lupus lors du suivi est recommandée.

Les signes de lupus induit sous anti-TNF α sont : signes généraux : asthénie, fièvre ; érythème cutané sur les zones exposées, rash malaire (sur les joues), éruption discoïde ; ulcération buccale, engelures, thrombose, pleurésie (inflammation de la plèvre), péricardite, cytopénie, recrudescence de douleurs articulaires ou myalgies. Devant ces signes évocateurs, il est recommandé de rechercher les AAN, le dosage du complément, les anticorps anti-phospholipides, un bilan rénal...

Il est possible de maintenir le traitement anti-TNF α devant une atteinte cutanée minimale mais avec un suivi rapproché. En cas de manifestations cutané-articulaires modérées et sans autre signe de gravité de lupus induit, il est recommandé d'arrêter l'anti-TNF α . L'arrêt du traitement est obligatoire en cas de signes sévères notamment rénales, neurologiques, cardiaques, hématologiques ou des signes généraux importants ; souvent un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs est nécessaire.

Si les manifestations n'ont pas été sévères, il est possible de changer d'anti-TNF α sous réserve d'une surveillance rapprochée. [48]

2) Psoriasis

Si des lésions de psoriasis apparaissent sous anti-TNF α , l'avis d'un dermatologue est recommandé. Si l'atteinte est de moins de 5% de la surface corporelle, il est recommandé de maintenir l'anti-TNF α mais avec un traitement local du psoriasis. Si il y a persistance des lésions, il est recommandé de changer d'anti-TNF α , d'un anticorps monoclonal vers un récepteur soluble du TNF α (étanercept) ou vice-versa.

Si l'atteinte est de plus de 5% de la surface corporelle ou en cas de psoriasis palmo-plantaire survenant sous anti-TNF α , il est recommandé de chercher une alternative thérapeutique et traiter le psoriasis. Cependant si le traitement par anti-TNF α est indispensable, la réintroduction d'un autre anti-TNF α (d'un anticorps monoclonal vers un récepteur soluble ou vice-versa) est à discuter, tout en prenant en charge le psoriasis. [48]

3) MICI

Avant tout traitement par anti-TNF α , il est recommandé de rechercher un antécédent de MICI (Maladies Inflammatoires Chronique de l'Intestin). En cas de suspicion, un avis hépatogastroentérologique est recommandé.

En cas de MICI associée à une spondyloarthrite éligible à un traitement anti-TNF α , il est recommandé d'utiliser les anticorps monoclonaux anti-TNF α qui ont l'AMM pour les deux pathologies plutôt que le récepteur soluble étanercept.

Les signes et symptômes de MICI se développant sous anti-TNF α , qui feront rechercher une MICI, sont : fièvre, altération de l'état général, douleur abdominale, diarrhées éventuellement glairo-sanglantes, ulcérations buccales, fissures ou abcès anaux, syndrome pseudo-occlusif.

Si il y a suspicion d'induction de MICI par les anti-TNF α , il est recommandé de suspendre le traitement et de prendre un avis par un hépatogastroentérologue. Il est important de rechercher un diagnostic différentiel comme une infection bactérienne, parasitaire ou virale. Sinon l'anti-TNF α est remplacé par un autre anti-TNF α de type anticorps monoclonal en fonction des indications et AMM. Il peut être nécessaire de compléter par un traitement par mézalizine, corticothérapie courte et/ou immunosuppresseurs associés. [48]

4) Uvéite

En cas de survenue d'un premier épisode d'uvéite sous anti-TNF α , sans signe de gravité ophtalmologique et un traitement local efficace, l'anti-TNF α y compris l'étanercept peut être poursuivi.

Sous étanercept, si le premier épisode d'uvéïte a un signe de gravité ophtalmologique ou répondant mal au traitement local ou en cas de rechute après un premier épisode d'uvéïte, il est recommandé que l'étanercept soit remplacé par un anticorps monoclonal anti-TNF α . [48]

VI.2. Contre-indications

Des contre-indications des anti-TNF α sont de ce fait liées aux effets indésirables observés :

Contre-indications communes à tous les anti-TNF α :

-Tuberculose active, Infections sévères mais aussi hypersensibilité à la molécule, absence de contraception féminine efficace (déconseillé pour Humira®), allaitement.

-Déconseillé au cours de la grossesse

Contre-indication commune à tous les anti-TNF α anticorps monoclonaux (donc pas l'étanercept Enbrel®) :

-Insuffisance cardiaque de stade III et IV

Contre-indications spécifique de Rémicade® :

-Hypersensibilité aux protéines murines, enfant de moins de 6 ans.

Contre-indications spécifique d'Enbrel® :

-Enfant de moins de 2 ans, hépatite alcoolique modérée à sévère

Contre-indications spécifique d'Humira® :

-Hypersensibilité au latex, déconseillé aux enfants de moins de 2 ans

Contre-indications spécifique de Simponi® :

-Déconseillé aux enfants de moins de 18 ans, intolérance au fructose

Contre-indication spécifique de Cimzia® :

-Déconseillé aux enfants de moins de 18 ans

VII. Biosimilaires

VII.1. Qu'est-ce qu'un biosimilaire ?

Les biothérapies sont de grosses molécules produites biologiquement et non pas chimiquement, en utilisant des lignées cellulaires sous conditions très contrôlées. Les modifications post-transcriptionnelles doivent être strictement contrôlés pour assurer une conformation correcte pour l'activité biologique supposée.

Le Code de la santé publique (CSP) définit un médicament biosimilaire « *comme un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence, mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire* » (article L5121-1-15 du CSP) [52]

Un biosimilaire est une biothérapie prétendue pour être comparable à la biothérapie innovatrices initialement commercialisée. Les variations dans les modifications post-transcriptionnelles peuvent être causées par des changements des lignées cellulaires et/ou les processus de fabrication, donc les produits peuvent être similaires mais non identiques aux molécules de « référence », d'où l'appellation « biosimilaire » et non pas « bio-identique ».

Ces composants peuvent présenter des variations mineures et peut en résulter des différences significatives en termes de tolérance, de pureté et d'activité. Des études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique chez les humains, ainsi que des données d'immunogénicité et des données cliniques sont toutes nécessaires afin de démontrer la similitude avec les produits de référence. Les autorités de régulation en Europe (EMA) et aux États-Unis (FDA) s'efforcent de s'assurer de l'absence de différence cliniquement significative entre les biosimilaires et leurs molécules de référence. Les biosimilaires ne sont pas comme les médicaments génériques parce qu'il peut exister des différences dans le design, le processus de fabrication, la composition ou la formulation comparés aux produits de référence. Tout comme les médicaments génériques, les biosimilaires ont l'AMM qu'après l'expiration du brevet de la molécule de référence. Cependant, à l'inverse des médicaments génériques, des données cliniques importantes sont requises afin de fournir une AMM aux biosimilaires.

Il existent aussi des prétendues copies qui sont des biothérapies non innovantes mais qui à l'inverse des biosimilaires n'ont pas démontré de bio-similarité ; ces produits peuvent donc posséder des différences en termes d'efficacité comparées aux molécules de référence mais ces produits ne concerne pas l'Europe.

Le coût des biosimilaires est généralement moins élevé par rapport aux molécules de référence, mais vu qu'ils n'ont pas été créés pour présenter des différences significatives comparés aux produits de référence, ils n'ont pas d'avantages sur le plan clinique mais plutôt économique. [51]

VII.2. Processus de fabrication des biosimilaires

Les anticorps monoclonaux et les récepteurs solubles sont de grosses protéines complexes. Leur activité clinique dépend de plusieurs facteurs comme la structure conformationnelle, l'immunogénicité et l'interaction avec les antigènes cibles. Ils sont très sensibles au changement dans la séquence d'acides aminés et aussi dans leur plicatures moléculaires et leurs modifications post-transcriptionnelles. La pureté est aussi un point clé dans la fabrication des biosimilaires.

Les biothérapies sont produites à partir de lignées cellulaires puis purifiées et formulées. Les biosimilaires ne sont pas fabriqués strictement dans les mêmes conditions que les molécules de référence et ainsi peuvent avoir de petites différences moléculaires quasi inévitablement. Ces modifications peuvent donc affecter le profil clinique et le degré de similitude avec la molécule de référence. En général, toutes modifications et ajustements du procédé de fabrication des biothérapies en modifie leur nature. En conséquence, des essais cliniques peuvent être requis pour prouver que l'efficacité et la tolérance ne sont pas modifiées par les changements dans le procédé de fabrication. Il existe même un degré de variabilité entre les différents lots de toutes les biothérapies, que ce soit les molécules innovantes ou les biosimilaires, ainsi des lots contrôles sont requis lors du processus de fabrication pour minimiser leur variabilité.

Le développement des biosimilaires est basé sur l'analyse comparative moléculaire ensuite ce processus est suivi par des essais précliniques et cliniques afin de prouver la biosimilitude à tous les niveaux. Ces produits sont définis par les processus de fabrication. [51]

VII.3. Normes pour la mise sur le marché

La plupart des pays exigent des données précliniques et cliniques afin de démontrer la comparabilité des biosimilaires avec les molécules de référence. Une cohérence est exigée entre le biosimilaire et la molécule de référence surtout en ce qui concerne la séquence des acides aminés, la conformation, les modifications post-transcriptionnelles, l'immunogénicité, l'affinité pour un récepteur ou un ligand et la fonction. L'accent est mis sur l'immunogénicité, en effet comme vu précédemment des différences mineures dans la structure moléculaire sont possibles et peuvent avoir des conséquences sur l'immunogénicité et ceci peut entraîner une

perte d'efficacité clinique. Même si le produit est similaire à la molécule de référence, il ne peut pas être étiqueté comme étant similaire sans avoir recours à des essais cliniques.

Les études cliniques (face-à-face) d'équivalence ou de non-infériorité sont requises afin de prouver la similitude entre le biosimilaire et la molécule de référence. La marge pour déterminer l'équivalence ou la non-infériorité est déterminée sur la base du cas-par-cas, selon l'agence de régulation de chaque pays, puisqu'il n'existe pas de critères généraux. Dans l'Union Européenne, l'EMA (Agence Européenne du Médicament) est la première autorité de régulation pour guider la commercialisation des biosimilaires ensuite c'est la HAS en France qui évalue et autorise la mise sur le marché. Si le biosimilaire est considéré comme supérieur à la molécule de référence (biosupérieur), une réduction des doses pourrait sembler appropriée pour éviter le risque d'augmenter les effets secondaires. L'AMM est ainsi délivrée sur la base d'une démonstration d'équivalence de résultats thérapeutiques et non sur la base de la bioéquivalence comme pour les génériques chimiques.

Après l'autorisation de mise sur le marché, les biosimilaires peuvent obtenir l'autorisation pour les autres indications de la molécule de référence sans fournir de données importantes (dite extrapolation des indications). L'EMA a permis l'extrapolation entre les indications selon le cas. Cependant, une molécule autorisée dans une indication peut avoir un profil de tolérance différent dans les autres indications. L'extrapolation peut constituer un moyen efficace d'augmenter l'utilisation des biosimilaires, mais elle repose sur un haut degré de similitude. [51]

VII.4. Substituabilité

Les biosimilaires augmentent le nombre d'options thérapeutiques disponibles pour les patients, les prescripteurs et les organismes payeurs et permettent aussi l'accessibilité aux traitements en périodes de ruptures d'approvisionnement. Ils ont un prix d'environ 25 à 30% de moins que les molécules de référence et devraient permettre de réduire les coûts des biothérapies.

L'interchangeabilité ou la substituabilité est standard pour les petites molécules génériques, mais considérer les biosimilaires comme interchangeables ou substituables avec les molécules de référence est plus compliqué. En Europe, l'EMA ne possède pas l'autorité afin de déterminer l'interchangeabilité, donc les politiques pour une substitution automatique sont déterminées par chaque pays de façon individuelle. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) stipulent que l'interchangeabilité entre une molécule innovante et un biosimilaire doit être jugée par les médecins, et non pas par les pharmaciens ou l'administration.

En France, l'ANSM (Agence Nationale Sécurité du Médicament et des produits de santé) recommande de changer le moins possible les traitements avec des biosimilaires chez un même patient au cours du traitement, pour assurer le suivi de pharmacovigilance et la sécurité des patients.

La loi de financement de la Sécurité sociale pour 2014 (art. L5125-23-2 et L5125-23-3 du CSP) a précisé les conditions dans lesquelles les médicaments biosimilaires pourraient être prescrits et substitués. Ces dispositions doivent être précisées par un décret d'application prévu initialement pour 2015 mais toujours pas paru actuellement. Les dispositions de la loi sont les suivantes :

- Tout d'abord, l'ANSM doit créer une liste de référence des groupes biologiques similaires sur le modèle du répertoire des génériques. Mais cette liste de référence doit comporter plus d'informations, en plus du nom de marque, de la molécule et de son dosage, la posologie recommandée et les indications spécifiques du produit. Ces indications ne sont pas calquées automatiquement des indications du bio-princeps car elles peuvent s'en écarter pour des raisons de bioéquivalence.
- Lors de l'initiation d'un traitement par un médicament biologique, le prescripteur devra s'engager à bien informer le dispensateur en portant sur l'ordonnance la DCI et le nom de marque et la mention « *en initiation de traitement* ». Lors du renouvellement, sauf

dans l'intérêt du patient, le même médicament biologique que celui initialement délivré au patient est prescrit et le prescripteur porte la mention « *non substituable, en continuité de traitement* ».

- En ce qui concerne la délivrance, le droit de substitution du pharmacien (officine et hospitalier) est fortement encadré. La substitution n'est autorisée qu'en initiation de traitement ou afin de permettre la continuité d'un traitement déjà initié avec le même médicament biologique similaire. Et le prescripteur ne doit pas avoir exclu la possibilité de cette substitution. Ensuite lorsque le pharmacien délivre par substitution un médicament biosimilaire, il doit inscrire le nom du médicament sur l'ordonnance et informer le prescripteur.

Il est aussi question, afin de garantir une parfaite traçabilité des produits, que le dossier pharmaceutique (DP) du patient actuellement non obligatoire le deviendrait lors de la substitution de médicaments biologiques. Le dispensateur renseignera le DP de l'éventuelle substitution et qui sera donc également obligatoirement ouvert au prescripteur. Il faut souligner que ce DP bien qu'il soit très déployé en ville, il l'est moins à l'hôpital (utilisé dans 6% des pharmacies hospitalières seulement). Ce faible déploiement risque d'entraver le retour d'information.

Actuellement ouvert pour 3 mois, le DP devra être prolongé à au moins 6 mois, puis au-delà, pour couvrir la durée de prescription/substitution chez les patients chroniques. Le patient gardera le droit de le refuser (17% des français le refusent aujourd'hui). [52,53]

VII.5. Pharmacovigilance

La surveillance post-commercialisation des biosimilaires est importante pour cerner de façon adéquate leur profil de tolérance. De plus la comparaison des données post-commercialisation entre les biosimilaires et molécules de référence pourrait aider à confirmer leur biosimilitude. La surveillance de la formation d'anticorps anti-médicaments biologiques est particulièrement importante, vu que les essais cliniques ne fournissent pas suffisamment de données sur cette question (population restreinte). De tel anticorps bloquants interdisent le recours au biosimilaire comme au bio-princeps. Cette surveillance est utile pour détecter les effets inattendus, par exemple la pharmacovigilance a permis la détection d'aplasie de la lignée rouge après un ajustement dans le processus de fabrication de l'érythropoïétine recombinante (Eprex®). C'est pourquoi il est recommandé de changer le moins possible les traitements avec des biosimilaires chez un même patient. [51]

VII.6. Biosimilaires disponibles pour la spondylarthrite

De nombreux médicaments biologiques vont perdre leur brevet dans les prochaines années, concernant ceux utilisés en rhumatologie le Rémicade® et l'Enbrel® ont perdu leur brevet. Pour l'Humira® la date d'expiration du brevet est pour 2018, Humira® est l'une des biothérapies qui pèsent le plus au niveau chiffre d'affaire. Le marché des biosimilaires a un grand potentiel pour l'industrie pharmaceutique. [54]

Pour l'instant, seuls les biosimilaires de Rémicade® ont l'autorisation de mise sur le marché en France. Ce sont le Remsima® et l'Inflextra® et ont l'indication pour la spondylarthrite ankylosante active et sévère, ils sont aussi en réserve hospitalière.

Récemment (le 14/01/16) l'EMA a évalué et a autorisé au sein de l'UE le biosimilaire d'Enbrel®, il s'agit du Benepali® (étanercept). Il a l'indication pour la spondylarthrite ankylosante grave ainsi que pour la spondylarthrite axiale non radiographique grave. Il est disponible sous forme de seringues pré-remplies et de stylos pré-remplis. Il n'est pas encore eu l'AMM en France. [55]

Concernant Humira®, plusieurs biosimilaires sont en cours d'études en vu de l'expiration du brevet en 2018.

VIII. Perspectives - voies de recherche

Les AINS et la kinésithérapie sont considérés comme les piliers du traitement de la spondyloarthrite notamment axiale. Au vu des données observées ces deux dernières décennies, il est peu probable de voir surgir un inhibiteur de COX efficace et dénué d'effets indésirables que ce soit au niveau digestif ou cardiovasculaire. Les biothérapies anti-TNF α représentent la révolution thérapeutique de ces deux dernières décennies dans la prise en charge des patients souffrant de spondyloarthrite axiale. Il est peu probable de les voir détrôner dans les années à venir du moins à court terme. On peut espérer d'autres anti-TNF α , plus efficaces, moins toxiques et/ou moins onéreux. La commercialisation des biosimilaires pourra modifier les règles d'accès au traitement.

À l'heure actuelle, il n'y a pas de d'arguments en faveur de l'utilisation d'autres biomédicaments non anti-TNF α dans les formes axiales de spondyloarthrite. Et en cas d'échec au traitement conventionnel et aux anti-TNF α , il n'y a pas d'alternatives. L'absence de réponse primaire ou secondaire à un ou plusieurs anti-TNF α n'est pas exceptionnelle, même après « optimisation » du traitement. On sait qu'aujourd'hui, 30 à 40% des patients ne semblent pas répondre correctement à ces thérapeutiques. C'est pourquoi, il est important rechercher des molécules rendant de réels bénéfices aux patients pour qui les médicaments anti-TNF α sont contre-indiqués ou pas ou peu efficaces. Dans cette situation, les espoirs et les investigations se tournent vers les traitements déjà utilisés dans d'autres maladies inflammatoires et vers les pistes évoquées d'après les connaissances physio-immuno-pathologiques. [56,20,58]

VIII.1. Voies de recherche infructueuses

VIII.1.1. Abatacept

L'abatacept (Orencia®) « CTLA-4Ig » est un inhibiteur de co-stimulation qui cible de manière sélective le signal de co-stimulation CD80/CD86:CD28 nécessaire à l'activation des lymphocytes T. Cette voie de co-stimulation est sélectivement inhibée et donc diminue la prolifération lymphocytaire et la production de cytokines. Il est indiqué actuellement pour la polyarthrite rhumatoïde et formes polyarticulaires d'arthrite juvénile idiopathique. Des taux sériques de CTLA-4 (protéine qui active cette voie de signalisation) plus élevés ont été retrouvés chez les patients atteints de spondylarthrite. Cette observation pourrait avoir un intérêt thérapeutique dans les spondylarthropathies. Cependant une étude a suggéré un manque d'efficacité de l'abatacept, le traitement de six mois n'a pas amélioré de manière significative l'activité de la maladie, la fonction ou les autres paramètres. [57]

VIII.1.2. Rituximab

Le rituximab (Mabthera®) est un anti-CD20, le CD-20 est présent sur les lymphocytes B. Il est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans la spondylarthrite, il n'a pas montré d'efficacité après échec d'un anti-TNF α , l'efficacité restant à évaluer dans les formes à manifestations articulaires périphériques, naïves de biomédicaments. [20]

VIII.1.3. Anti-IL6

L'évaluation des inhibiteurs de l'IL-6 a été un échec, les études rétrospectives sont non convaincantes et les études contrôlées négatives. Les deux molécules disponibles sont Tocilizumab (Roactemra®), Siltuximab (Sylvant® pas disponible en France). Roactemra® est indiqué pour la PR. Pourtant les différentes études ont mis en évidence une augmentation des taux d'IL-6 dans le sérum des patients atteints de spondylarthrite, corrélés à l'inflammation biologique, à la mobilité rachidienne et à l'activité de la maladie et elle est exprimée dans les articulations sacro-iliaques de patient atteints de spondylarthrite. [20,58]

VIII.1.4. Anakinra

Il a été montré que l'IL-1 était augmentée dans la spondylarthrite ankylosante et dans d'autres spondylarthropathies. L'anti-IL1, (Anakinra = Kineret®) indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, a été testé mais, là encore, les études préliminaires ont été décevantes malgré les arguments biologiques. Cette option est restée à ce jour sans lendemain. [58, 59]

Ces résultats décevants peuvent s'expliquer parce que la spondylarthrite est différente de la polyarthrite rhumatoïde, dans ces mécanismes immunopathologiques et la localisation différente des atteintes. Il ne suffit donc sans doute pas d'extrapoler l'effet d'une biothérapie de la PR à la SA. Peut-être faut-il évaluer des schémas ou des posologies d'administration différents ? De plus, dans la PR les biothérapies sont habituellement ajoutées à un traitement immunomodulateur préalable (méthotrexate le plus souvent) or ce n'est pas ou peu le cas dans la spondyloarthrite. [58]

VIII.2. Voies de recherche en cours

Plusieurs options sont en cours d'étude dans la spondyloarthrite et dont on peut espérer qu'elles rendront de réels bénéfices aux patients. Il s'agit de la voie de l'IL-12/23 – IL-17 avec de nouvelles biothérapies telles que l'anti-IL17 (sécukinumab) et anti-IL23 (ustékinumab = Stelara®) qui a l'AMM pour le rhumatisme psoriasique ; ainsi qu'une petite molécule l'aprémilast. [20,56]

VIII.2.1. Axe IL12/23 – IL17

Les lymphocytes Th17, différenciés sous l'influence de l'interleukine 23 (IL-23) et produisant l'IL17 sont au centre des recherches de la spondyloarthrite, avec le développement d'options thérapeutiques basés sur ces résultats. La voie de l'IL12/23 – IL17 est fortement impliquée dans les spondylarthrites. Des taux élevés d'IL23 et d'IL17 ont été rapportés dans le sérum et le liquide synovial de patients atteints de spondylarthrite ankylosante, ainsi qu'une augmentation du nombre de cellules Th17. L'IL-12/23 et l'IL17 représentent donc des cibles théoriques potentielles de traitement dans la spondylarthrite. [58,60]

1) Mécanismes de l'implication IL-23/Th17

L'interleukine 23 est une cytokine dimérique (formée de 2 sous-unités : une sous-unité p40 commune avec l'IL-12 et une sous-unité p19 spécifique de l'IL-23) produite principalement par les monocytes et les cellules dendritiques et a pour rôle majeur (avec l'IL-6 et le TGF- β) la polarisation des lymphocytes T CD4 naïfs vers le profil Th17. Le lymphocyte Th17 produit différentes isoformes de l'IL-17 (IL-17A à F), de l'IL-22, de l'IL-6, IL-23 et TGF- β (permettant ainsi un rôle d'amplification). IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire et développe une synergie avec le TNF- α et l'IL-1.

Les origines de l'IL-23 dans la spondyloarthrite sont potentiellement multiples. Les micro-organismes (via PAMPS et TLR) sont à l'origine d'une activation des monocytes et des cellules dendritiques qui induit la production d'IL-23. Une autre source d'hyper-production d'IL-23 pourrait être dû au comportement de la molécule HLA-B27. L'inflammation intestinale infra-clinique pourrait aussi jouer un rôle. On peut voir que l'axe IL23/Th17 pourrait jouer un rôle central dans la spondyloarthrite, entre les éléments extérieurs environnementaux, l'intestin, les facteurs génétiques d'une part, et l'inflammation et les lésions tissulaires d'autre part. [60]

2) Options thérapeutiques ciblées

L'IL-12/23 peut être inhibée par un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité p40 commune à l'IL-12 et l'IL23 : il s'agit de l'ustekinumab (Stelara®) disposant d'une AMM pour le rhumatisme psoriasique et le psoriasis. [58] Les études mettent en évidence un effet clinique significativement supérieur au placebo, à court terme (semaine 12 ou 24) mais principalement

dans le rhumatisme psoriasique. Dans la spondylarthrite ankylosante, les études sont préliminaires et concernent des effectifs modestes contrairement au rhumatisme psoriasique. Une étude ouverte (non randomisée contrôlée) avec 20 patients atteints de spondylarthrite ankylosante ont reçu de l'ustekinumab pendant 24 semaines ; les résultats sont : le pourcentage de répondeurs ASAS20 est de 75%, ASAS40 de 65% (Annexe 5), BASDAI50 de 55%. Les études complémentaires sont en cours. [60]

L'IL-17 peut-être inhibée par l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre son récepteur (anti-IL17-R = le brodalumab) ou contre la cytokine (le secukinumab). Le secukinumab a été évalué dans un étude contrôlée (mais avec peu d'effectifs) contre placebo chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante selon les critères de New-York modifiés (deux perfusions à trois semaines d'intervalle). À 6 semaines, le pourcentage de répondeurs ASAS20 est significativement supérieur dans le groupe traité (61%), dont certains étaient en échec d'anti-TNF α , par rapport au groupe placebo (17%). Il n'a pas été signalé de problème particulier de tolérance. [58]

D'autres perspectives de traitements ciblés sur cette voie sont d'ores et déjà envisageables, et d'autres anticorps anti-IL17 sont en évaluation dans le rhumatisme psoriasique (par exemple ixékinumab, anti-IL17A). L'action de IL-23 peut être bloquée par des anticorps dirigés contre la sous-unité p19 de l'IL-23, ou contre le récepteur de l'IL-23 ; l'utilisation de récepteurs solubles de l'IL-23 mais aussi de l'IL-17 représente une autre option. Il a été montré la possibilité de l'élaboration d'anticorps monoclonaux à double spécificité comme un anti-TNF α +anti-IL-17, ce qui ouvre de nouvelles perspectives.

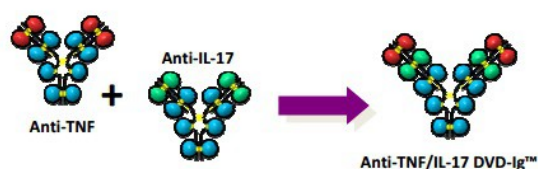


Fig 42 : Anticorps bi-spécifique

Comme il n'y a pas d'alternative aux anti-TNF α dans cette maladie, les résultats de ces études sont attendus avec intérêt.

VIII.2.2. Aprémilast

L'aprémilast (OTEZLA®) est une petite molécule prise par voie orale, c'est un inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4), qui agit au niveau intracellulaire pour moduler un réseau de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. La PDE4 est une phosphodiesterase spécifique de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et la PDE prédominante dans les cellules inflammatoires. L'inhibition de la PDE4 augmente les taux intracellulaires d'AMPC, ce qui à son tour diminue la réponse inflammatoire en modulant l'expression du TNF α , de l'IL-23, de l'IL-17 et d'autres cytokines inflammatoires. L'AMPC module également les taux de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10.

L'aprémilast a reçu l'autorisation de mise sur le marché par l'EMA et constitue le premier inhibiteur oral de la PDE4 pour le traitement des patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique.

Une étude de phase III (Étude POSTURE) a évalué Otezla® chez des patients souffrant de spondylarthrite ankylosante active. Les résultats à la semaine 16 n'ont pas montré une amélioration significative par rapport au placebo du critère ASAS20 (Annexe 5). Cependant à la semaine 24, l'efficacité significative a été observée dans un grand sous-ensemble de patients à un stade initial de la maladie. Les résultats préliminaires sont encourageants et d'autres études sont en cours.

PARTIE III : Cas d'un patient suivi à l'officine

Ce patient est suivi depuis octobre 2013 (date du diagnostic). Le recul est donc de deux ans et demi environ. Mr O. est un patient de la pharmacie où j'ai travaillé et effectué mon stage officinal de pratique professionnelle de 6ème année. C'est aussi une connaissance et c'est avec plaisir qu'il m'a permis de l'inclure dans ma thèse.

I. Parcours médical et thérapeutique

I.1. Présentation du patient

Mr O. , 45 ans au moment du diagnostic, est marié et a 2 enfants. Sa profession est conducteur de machines industrielles dans le textile. Il est fumeur dont la consommation est estimée à 15 paquet-année, il boit de temps en temps une bière le soir et un apéritif le week-end occasionnellement. Son statut vaccinal est inconnu et il n'y a pas de notion de contagion.

Ces antécédents médicaux sont les suivants :

- Cholécysectomie en 2010
- Lombosciatique sur hernie discale L5-S1 opérée il y a 20 ans.
- Épisodes de lombalgies en 2010 ayant été traités par infiltration. J'ai noté aussi dans l'historique médicamenteux la prescription d'AINS per os et par voie cutanée ainsi que des décontractants musculaires en 2012, 2011 et 2010 pouvant faire penser à des épisodes de lombalgies aiguës.
- Amputation de l'index gauche, il y a 10 ans.
- Scoliose.
- Pas d'antécédents d'uvéite et de dactylite.
- Pas d'antécédents familiaux de psoriasis, d'uvéite, de maladie inflammatoire intestinale ni de spondylarthrite ankylosante.

I.2. Parcours de soins chronologique

- ◆ Mr. O. ,45 ans (au moment du diagnostic), a été reçu pour une première hospitalisation du 18/10/2013 au 25/10/2013 dans un service de rhumatologie pour des lombalgies inflammatoires et un syndrome inflammatoire biologique ainsi que des douleurs d'épaules, mains et bassin fluctuantes.

Avant l'hospitalisation le patient avait un tableau clinique associant :

- Scapulalgies droites (douleurs de l'épaule) et cervicalgies évoluant durant les 5 semaines précédentes, qui s'inscrivaient dans un contexte de modification du poste de travail. Ces symptômes ont fait retenir à ce moment un diagnostic de tendinite du muscle supra-épineux par une échographie réalisée en ville et qui a évolué favorablement mais partiellement après traitement par AINS (successivement par Piroxicam 20mg et Ibuprofène 400mg, Kétoprofène 2,5% gel) et kinésithérapie.
- Lombalgies inflammatoires avec syndrome rachidien majeur et sciatalgie L5 gauche apparue le 12 octobre 2013 et associée à un épisode de fébricule à 38°C sans frissons ni sueurs nocturnes.
- Le tout précédé de quelques semaines par la survenue d'un épisode d'ulcération du

gland (balanite).

L'examen clinique a montré :

- La persistance d'une fébricule à 38°C sans frissons ni sueurs nocturnes, un discret amaigrissement en rapport avec l'anorexie et l'asthénie, une absence d'adénopathie périphérique.
- Des lombalgies inflammatoires avec franc syndrome rachidien (Test de Schober à 10+1 cm, ce qui montre une raideur importante) et sans radiculalgies (douleur liée à la compression d'une racine d'un nerf rachidien).
- Des scapulalgies inflammatoires avec douleurs cervicales et brachiales associées, avec limitation des amplitudes d'épaules, sans raideur cervicale ni radiculalgie, sans synovite.
- Une synovite des articulations métacarpophalangiennes (MCP) bilatérale avec respect des inter-phalangiennes-proximales (IPP) et des inter-phalangiennes-distales (IPD), avec probable dactylite du premier rayon (pouce) de la main gauche.

Le bilan biologique était le suivant :

- Syndrome inflammatoire biologique : **Leucocytes: 13400/mm³** (N= 4000-10000), **PNN : 8900/mm³** (N= 1800-7500), **CRP : 132mg/l** (N :< 5), PCT négative (la ProCalciTonine est une prohormone qui se positive lors d'une infection bactérienne, parasitaire ou fongique).
- Pas d'anomalie du reste de l'hémogramme, du bilan rénal, ionique, d'hémostase et hépatique.
- Insuffisance modérée en vitamine D : **25-OH-D3 = 25µg/l** (N= 30-80µg/l) sans anomalie du bilan phosphocalcique (calcium, phosphore, albumine, PTH)
- Bilan immunologique : absence d'ANA (Anticorps Anti-Nucléaires, pour le diagnostic différentiel de lupus), absence d'ANCA (Anticorps Anti Cytoplasme des polynucléaires Neutrophiles, pour le diagnostic différentiel de vascularite auto-immune), absence de facteur rhumatoïde et d'anti-CCP (anticorps anti-Peptides Cycliques Citrullinés) pour le diagnostic différentiel de polyarthrite rhumatoïde, absence d'anomalie de l'électrophorèse des protéines sériques, antigène **HLA-B27 négatif**.
- Bilan microbiologique : hémocultures stériles, ECBU stérile, sérologies VHB, VHC, VIH, Chlamydia trachomatis, syphilis, Salmonella : négatives ou séquellaires ; PCR Chlamydia sur premier jet d'urines négative ; Sérodiagnostics Campylobacter, Yersinia négatifs.
- Bilan métabolique : acide urique 31 mg/l (N= 35-70 mg/l), ferritine 178 µg/l (N= 30-400µg/l)

Le bilan de l'imagerie était le suivant :

- Le scanner abdomino-pelvien n'a révélé aucun foyer infectieux profond.
- L'échographie cardiaque n'a pas montré d'endocardite infectieuse.
- L'IRM du rachis cervico-dorso-lombaire a révélé des discrets signaux inflammatoires des coins postéro-inférieurs des vertèbres T6 à L3 qui sont compatibles avec une spondyloarthrite. Elle a révélé aussi une discrète prise de contraste ligamentaire inter-épineuse L3-L4, L5-S1.
- L'IRM du bassin a montré une synovite des l'articulation coxo-fémorale bilatérale et

des enthésites péri-trochantériennes intéressant les muscles pelvi-trochantériens, les muscle glutéaux, les enthèses proximales des droits de la cuisse et de l'ischio-jambier, mais n'a pas révélé de signe de sacro-iliite.

- Les radiographies des mains, des poignets et des pieds n'ont pas révélé d'érosion ni de pincement.

Le diagnostic retenu était une arthrite réactionnelle (car précédé de quelques semaines d'une balanite) HLA-B27 négative avec une expression axiale, périphérique (synovite coxo-fémorale et des mains) et enthésitique sans sacro-iliite. L'évolution des douleurs et du syndrome inflammatoire a été rapidement favorable sous traitement par perfusions de Profenid®.

Mr O. présente une probable **spondyloarthrite de forme mixte**.

La prise en charge a compris une optimisation du traitement antalgique, une introduction d'un traitement anti-inflammatoire par Bi-profénid® et d'un traitement de fond par Salazopyrine®.

Le traitement suivant a été prescrit :

- Tramadol LP 150mg : 1 cp matin 1 cp soir
- Paracétamol : 1g x 4/jour si besoin
- Biprofénid LP 100mg : 1 cp matin 1 cp soir
- Inexium 20mg : 1cp/jour
- Atarax 25mg : 2 cp le soir si besoin
- Salazopyrine 500mg : 2 cp matin et 2 cp soir

(Voir Tableau XVIII : Synthèse chronologique des thérapeutiques du patient p.122/123)

Une surveillance biologique a été préconisée comprenant NFS, fonction rénale et hépatique (dû au traitement par Salazopyrine®) 1x/semaine pendant 2 mois puis 2x/mois pendant 2 mois puis 1x/mois.

Ces bilans hebdomadaires étaient normaux au niveau rénal et hépatique. Il est à noter une légère anémie et une thrombocytose transitoire peut-être dû au traitement par Salazopyrine®, ainsi qu'une leucocytose correspondant au syndrome inflammatoire persistant, de plus sur le bilan effectué un mois après le début du traitement de fond la **CRP** était encore à **79,8mg/l**.

Le 13 novembre, devant la persistance des symptômes le Biprofénid LP® 100mg a été remplacé par du Célébrex® 200mg 1 le soir avec maintien du Tramadol LP 150mg 2x/jour. (Voir Tableau XVIII : Synthèse chronologique des thérapeutiques du patient p.122/123)

- ◆ 1 mois après, Mr O. a été revu en consultation par son rhumatologue, le 29 novembre 2013.

Après la sortie d'hospitalisation, les douleurs étaient malheureusement réapparues rapidement avec une nette prédominance de l'atteinte périphérique. Il souffrait de douleurs des épaules prédominant à droite, des mains (MCP, IPP), poignet droit et du bassin. Il n'y avait pas de talalgie ni de dactylite.

Le patient décrivait des réveils nocturnes douloureux, un dérouillage matinal de plusieurs heures. Il présentait toujours un syndrome inflammatoire important avec une **CRP à 79,8mg/l**. Le jour de la consultation, 7 articulations étaient tuméfiées, 8 étaient douloureuses. Il y avait douleur à la mobilisation de la hanche droite mais pas de douleur sacro-iliaque ni de douleur thoracique antérieure.

Comme il était trop tôt pour juger de l'inefficacité de Salazopyrine®, ce traitement a été maintenu. Compte tenu de la prédominance de l'atteinte périphérique, il a été proposé une corticothérapie orale courte par Cortancyl® : 60mg → 3 jours puis 40mg → 3 jours puis 20mg → 3 jours. Le traitement par Tramadol LP 150mg 2x/j et Celebrex® 200mg 1x/jour a été maintenu. (Voir Tableau XVIII : Synthèse chronologique des thérapeutiques du patient p.122/123)

Il a été préconisé de maintenir une surveillance biologique bimensuelle.

Mr O. devait revoir son rhumatologue 2 mois plus tard à moins d'une évolution défavorable, dans quel cas il serait discuté de la réalisation d'un bolus de Solumédrol®.

Le bilan biologique effectué une dizaine de jours après a révélé toujours une anémie légère ainsi qu'une leucocytose. Par contre la vitesse de sédimentation (VS) était de 5mm à la 1ère heure (N < 15mm) et une **CRP à 5,1mg/l** (N < 5mg/l) suite à la corticothérapie.

- ◆ Mr O. a été pris en charge en hôpital de jour 1 mois plus tard, le 23 décembre 2013, pour la réalisation d'un bolus de Solumédrol®.

La cure courte de Cortancyl® (posologie ci-dessus) avait fait évoluer favorablement la poussée douloureuse mais depuis l'interruption, les douleurs et le syndrome inflammatoire étaient réapparues. À ce moment, le patient n'avait pas de réveils nocturnes mais un dérouillage matinal de plusieurs heures. Il souffrait de douleurs des épaules, du thorax antérieur et des pieds. Il a été retrouvé 2 articulations douloureuses et 3 synovites. L'EVA "douleur" était à 6/10, l'EVA "fatigue" à 5/10. Le test de Schober était à 10+2cm, la distance doigt-sol à 15cm, la distance occiput-mur à 0 (valeur normale) (Annexe 4). Le BASFI (Annexe 1) était de 40/100 et le BASDAI (Annexe 2) à 60/100. Il n'y avait pas de point d'appel infectieux.

Au niveau biologique la NFS était normale, la **VS à 23mm**, la **CRP à 52,3mg/l**, le bilan rénal, le ionogramme et le bilan hépatique étaient normaux.

Le patient a reçu un bolus de 500mg de Solumédrol®, la tolérance immédiate a été bonne.

Son traitement par Célébrex® 200mg est passé à 2/jour en association aux antalgiques, la Salazopyrine® a été maintenue à 4/jour. (Voir Tableau XVIII : Synthèse chronologique des thérapeutiques du patient p.122/123)

- ◆ Mr O. a été reçu pour une deuxième hospitalisation du 08 janvier 2014 au 10 janvier 2014 pour un bilan prébiothérapie dans le cadre de sa spondyloarthrite mixte active à prédominance périphérique, HLA-B27 négatif.

Sa maladie étant toujours évolutive sous Salazopyrine® avec cures de corticothérapie per os et d'un bolus de Solumédrol® 3 semaines avant, il a été revu pour un bilan prébiothérapie et discussion d'une modification du traitement de fond.

Comme il y avait recrudescence des douleurs, du Cortancyl® avait été repris sur une cure de quelques jours (fini 48h avant l'examen clinique), ce qui explique la faible activité de la maladie à l'examen clinique.

L'examen clinique a montré :

- Une absence d'altération de l'état général, pas de fièvre ni de frissons.
- L'examen rhumatologique retrouvait un dérouillage matinal de 5 à 10 minutes avec 2 réveils nocturnes. L'EVA "douleur" était à 5/10, l'EVA "fatigue" à 1/10, le BASDAI (Annexe 2) était à 23/100 et le BASFI (Annexe 1) à 16/100, l'indice de Schober était à

10+3cm et une distance doigt-sol à 6cm. L'ampliation thoracique était de 99 + 5cm et la distance occiput-mur restait à 0cm (Annexe 4). Le score douloureux était de 4 pour les douleurs au niveau des épaules de manière bilatérale et d'une articulation MCP à droite. Le score fluxionnaire (nombre d'articulations gonflées) était à 0. Il n'y avait pas de dactylite ni d'enthésite.

- Sur le plan cardiovasculaire, les bruits cardiaques étaient réguliers et sans souffle perçu.
- Au niveau pulmonaire, le murmure vésiculaire (bruit de la respiration) était perçu de manière bilatérale et symétrique avec quelques sibilants.
- Sur le plan digestif, l'abdomen était souple, dépressible et indolore. Il n'y avait pas de signe fonctionnel urinaire.

Le bilan biologique :

- La NFS était normale sauf des lymphocytes à 5000/mm³ (N= 1000-4500)
- Le bilan de coagulation, rénal et hépatique et le ionogramme étaient sans particularité.
- **La CRP était à 5mg/l.** L'électrophorèse des protéines sériques était normale.
- **La vitamine D était diminuée à 21µg/l.** (N= 30-80µg/l)
- Les anticorps anti-nucléaires, les sérologies VIH et VHC étaient négatives. La sérologie VHB ne retrouvait pas d'anticorps protecteurs. Le test QuantiFeron (tuberculose) ainsi que l'IDR à la tuberculine étaient négatifs.

Le bilan prébiothérapie :

Le patient a bénéficié d'un bilan prébiothérapie, qui incluait le bilan biologique précédent.

Il n'a pas été retrouvé de contre-indication à l'interrogatoire avec l'absence d'antécédent personnel de cancer solide, d'hémopathie ou de lymphome, l'absence d'antécédent familial de cancer du sein, de l'ovaire ou de polypose colique, pas de contagé ni d'antécédent de tuberculose. Il n'y avait pas de pathologie démyélinisante ni d'infection chronique. Les vaccinations n'étaient pas à jour.

Il a été rappelé que le patient avait bénéficié d'une ETT (Echocardiographie TransThoracique) à la précédente hospitalisation qui retrouvait une FEVG (Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche) normale avec un ventricule gauche non dilaté sans trouble de la cinétique segmentaire avec des pressions de remplissage normales, sans valvulopathie, avec une oreillette gauche non dilatée. La radiographie du thorax était sans particularité.

La consultation dermatologique n'a rien révélé de particulier.

La recherche de contre-indications a donc bien été effectuée (tuberculose, infections sévères, insuffisance cardiaque, tumeurs, sclérose en plaques, lupus)

Après discussion, il a été décidé d'arrêter la Salazopyrine® et d'introduire le Méthotrexate à 20mg/semaine avec de la Spéciafoldine®. Mais en cas d'échec, une biothérapie serait introduite.

Le traitement de sortie était :

- Méthotrexate cp 20mg/semaine
- Spéciafoldine cp 5mg, 2 jours après la prise du Méthotrexate
- Bi-profénid LP 100mg 1 à 2cp/jour
- Tramadol LP 150mg 1 à 2cp/jour

- Paracétamol 1g x 4/jour
- Inexium 20mg 1cp/jour
- ZymaD 200 000UI 1 ampoule/mois pendant 3 mois (une supplémentation par une ampoule de ZymaD 200 000UI a été administrée pendant l'hospitalisation)

(Voir Tableau XVIII : Synthèse chronologique des thérapeutiques du patient p.122/123)

L'acide folique, vit B9, (Spéciafoldine®) est supplémenté pour réduire la toxicité du méthotrexate tels que les symptômes gastro-intestinaux, la stomatite, l'alopécie, et l'augmentation des enzymes hépatiques.

Une surveillance biologique a été préconisée tous les 15 jours pendant 3 mois avec NFS, CRP, TGO, TGP, γ GT, phosphatases alcalines, ionogramme sanguin, urée et créatinine.

Ces bilans biologiques n'ont rien révélé de particulier mise à part la persistance du syndrome inflammatoire biologique. **CRP à 32,3mg/l** et une légère leucocytose le 27/01/14 et une **CRP à 25,0mg/l** le 17/02/14.

Le patient a bénéficié lors de cette hospitalisation d'une éducation thérapeutique :

Lors de cette éducation thérapeutique, le patient avait émis le souhait de recouvrer une meilleure qualité de vie (diminution des douleurs au quotidien et un meilleur sommeil) et de reprendre le travail car il était en arrêt de travail à ce moment. Il souhaitait avoir des explications sur le nouveau traitement de fond initié qu'était le Méthotrexate (effets secondaires..)

Voici les thèmes qui ont été abordés :

Traitement :

- Arrêt de la Salazopyrine® pour inefficacité au profit du Méthotrexate à 20mg/semaine associé à Spéciafoldine® 48h après.
- Surveillance du bilan sanguin (NFS, VS, CRP, fonction hépatique et rénale).
- Gestion de l'AINS (Celebrex® ou Biprofenid®) ; prise pendant le repas et associé au protecteur gastrique.
- Gérer la douleur en fonction de la prescription médicale : cortisone en « flash ».
- Vérifier les vaccinations (vaccin contre la grippe vivement recommandé)

Effets indésirables : Surveillance si apparition d'un essoufflement inexplicé, toux sèche persistante, ulcérations buccales, fièvre, perturbation hépatique et voir le médecin traitant dans ces cas.

Hygiène de vie/activités physiques :

- Reprise des activités physiques ou sportives progressivement et en fonction de l'amélioration inflammatoire.
- Pour le travail en station debout toute la journée : voir si possibilité d'améliorer les conditions de travail (alterner debout-assis, courte pause..)
- Décision d'arrêter de fumer : essai de cigarette électronique à ce moment là par le patient, le patient a été prévenu qu'il peut être aidé par un tabacologue si besoin.

Ressources mobilisables : -Demande d'ALD à envisager notamment dans le cadre d'une décision de biothérapie au cas où le Methotrexate n'apporterait pas le résultat escompté.

- ◆ Le patient a été revu en consultation par son rhumatologue 2 mois après son hospitalisation, le 14 mars 2014.

Rappelons que le diagnostic a été posé 5 mois auparavant et que la Salazopyrine® a été interrompu pour inefficacité puis relayé par du méthotrexate 20mg/semaine.

Malheureusement, le patient n'a décrit aucune efficacité du méthotrexate et a dû avoir recours à une cure courte de prednisone.

Le patient décrivait des réveils nocturnes occasionnels, un dérouillage matinal de 20 minutes, une EVA "douleur" à 8/10, une EVA "fatigue" à 0/10. Le Schober est à 10+5cm, la distance doigt-sol à 20cm, l'ampliation thoracique à + 5cm (Annexe 4). Il y avait 4 articulations douloureuses et trois fluxionnaires. Il a été retrouvé une dactylite du premier rayon du pied droit. Le BASDAI (Annexe 2) était à 48/100. Le bilan sanguin effectué quelques jours avant a montré une **VS à 26mm** à la première heure et une **CRP à 53,8mg/l**, l'électrophorèse des protéines avait un profil compatible avec un syndrome inflammatoire.

Compte tenu de l'activité de la maladie après deux mois de traitement par méthotrexate et de l'importance du syndrome inflammatoire biologique, un traitement par **HUMIRA® (adalimumab)** a été instauré à la posologie de **40mg tous les 15 jours**. Le bilan pré-biothérapie avait déjà été effectué (2 mois avant) et n'avait pas retrouvé de contre-indication. Les vaccinations ont dû être mis à jour, ceci concernait la vaccination anti-pneumococcique (Prévenar 13® puis Pneumo 23® à 2 mois d'intervalle) et la vaccination anti-grippale mais qui avait déjà été réalisée. À noter que la vaccination anti-pneumococcique a été effectuée après instauration de l'anti-TNF α , ce qui peut en diminuer l'efficacité.

Le méthotrexate a été maintenu mais à la posologie de 15mg/semaine, toujours suivi à 48h de la prise de 2 comprimés de Spéciafoldine® 5mg. Comme l'activité de la maladie était importante, un cure courte de corticoïdes a été proposée. Les antalgiques sont maintenus à la demande (Tramadol LP 150mg 2x/j et Paracétamol 1g 3x/j si besoin). (Voir Tableau XVIII : Synthèse chronologique des thérapeutiques du patient p.122/123)

Une surveillance biologique mensuelle a été préconisée.

- ◆ 3 mois après l'introduction de HUMIRA®, Mr. O. est allé en consultation pour réévaluation de son traitement, le 13 juin 2014.

Après 3 mois de traitement par HUMIRA® en association à du méthotrexate 15mg/semaine, l'évolution était tout à fait favorable avec régression du syndrome inflammatoire biologique et diminution des douleurs.

Cependant le patient restait surtout gêné par des douleurs coxo-fémorales gauches avec limitation des amplitudes à l'examen et station debout prolongée difficile, ceci était dû à une synovite coxo-fémorale (qui avait été retrouvée bilatéralement à l'IRM de départ).

Sinon il n'avait plus de réveils nocturnes douloureux et plus de dérouillage matinal. L'EVA "douleur" était de 1/10 mais une EVA "fatigue" à 7,5/10. Le test de Schober était à 10+3cm et la distance doigt-sol à 13cm (Annexe 4). Il n'y avait plus de dactylite, plus de synovite (sauf coxo-fémorale), pas de douleurs thoracique antérieure ni de pygalgie (fessalgie).

Au niveau biologique, le syndrome inflammatoire biologique avait régressé rapidement dès le premier mois : -Le 23 avril 2014 (1 mois après l'introduction de Humira®) la **VS à la première heure avait chuté à 5mm** et la **CRP à 2,1mg/l** et il n'y avait plus de leucocytose.

-Le 19 mai 2014 (2 mois après) la **VS était toujours à 5mm** et la **CRP à 1,1mg/l**.

-Le 12 juin 2014 (au moment de la consultation) la **VS était à 2mm** et la **CRP à 1,4mg/l**. À

noter une discrète macrocytose (VGM à 99,0 fl ; N= 82-98 fl) sûrement due à l'effet anti-folates du méthotrexate.

Le traitement a été maintenu à l'identique soit : HUMIRA®, une injection tous les 14 jours, IMETH 15mg/semaine suivi de 2 comprimés de Spéciafoldine® 5mg 48h après.

Concernant les antalgiques, le Tramadol a pu être progressivement arrêté (passage du LP 150mg à du 50mg si besoin) et remplacé par des antalgiques de palier I à la demande. (Voir Tableau XVIII : Synthèse chronologique des thérapeutiques du patient p.122/123)

Pour la douleur de hanche gauche, il a été préconisé d'effectuer de nouvelles radiographies de bassin et hanches avant la consultation suivante. En cas de persistance des douleurs, un infiltration serait proposée.

La surveillance biologique mensuelle a été maintenue.

La bonne nouvelle était qu'il n'y avait plus de contre-indication à la reprise d'une activité professionnelle.

- ◆ Mr. O a été revu en consultation 6 mois après le début de la biothérapie le 15 septembre 2014.

Depuis l'introduction de HUMIRA®, l'évolution avait été très favorable à tel point que le patient a pu reprendre son activité professionnelle. Il n'y avait toujours plus de réveil nocturne douloureux ni de dérouillage matinal. L'EVA "douleur" était à 1/10 et l'EVA "fatigue" à 2/10. Le test de Schober était à 10+3 cm, la distance doigt-sol à 7cm et l'ampliation thoracique à + 7cm (Annexe 4). Il n'y avait pas de douleur à la mise en tension des sacro-iliaques.

Par contre, le patient se plaignait d'une douleur lombaire basse avec irradiation S1 gauche à la station debout prolongée, ces douleurs n'étaient pas claudicantes (pas de boiterie). Compte tenu de la faible gêne ressentie, le patient n'avait pas souhaité effectuer un traitement anti-inflammatoire d'épreuve.

Pour la prise en charge de la spondyloarthrite, HUMIRA® a été maintenu à l'identique mais la posologie du **méthotrexate a été abaissée à 10mg/semaine**. Les antalgiques étaient maintenus à la demande. (Voir Tableau XVIII : Synthèse chronologique des thérapeutiques du patient p.122/123)

La surveillance biologique a été poursuivie mensuellement, en notant qu'il n'y avait toujours plus de syndrome inflammatoire biologique. En juillet, août et septembre la **VS était à 2mm**, et la **CRP** était respectivement à **1,1mg/l, 1,0mg/l et 0,9mg/l**. On retrouvait toujours la macrocytose.

- ◆ 4 mois après, le 12 janvier 2015, soit après 10 mois de traitement par anti-TNF α .

L'efficacité du traitement était tout à fait satisfaisante avec un contrôle total de la maladie. Le patient décrivait seulement des douleurs de mains mécaniques dus à une sollicitation mécanique professionnelle. Il n'avait plus aucune douleur de type inflammatoire ni aucune rachialgie.

Les bilans biologiques ont montré une très bonne tolérance du traitement. Sinon la **VS et la CRP** étaient toujours au plus bas à environ **2mm et 0,9mg/l** respectivement.

Il n'y avait pas de réveil nocturne ni de dérouillage matinal. L'EVA "maladie" et L'EVA "douleur" étaient à 0/10. Le BASDAI (Annexe 2) était à 0/100, le Schober à 10+3,5 cm et une distance doigt-sol à 5cm (Annexe 4). Il n'y avait pas d'élément pour une souffrance sacro-iliaque ni de radiculalgie.

L'évolution était donc très favorable et avait encouragé à la poursuite du traitement par HUMIRA® à la même posologie. Compte tenu d'une tolérance clinique et biologique excellente du méthotrexate et de la bonne efficacité de l'association avec HUMIRA®, le méthotrexate a été maintenu. (Voir Tableau XVIII : Synthèse chronologique des thérapeutiques du patient p.122/123)

Les contrôles biologiques ont été espacés à tous les 3 mois comme ils ont été satisfaisants.

6 mois plus tard, le 29 juin 2015, donc après 16 mois de biothérapie, l'association de HUMIRA® et du méthotrexate était toujours très bien tolérée (aucun épisode infectieux intercurrent) et l'équilibre de la maladie était quasiment parfait. Les indices d'activité de la maladie étaient toujours au plus bas et au niveau biologique, le bilan était normal (**CRP : 0,6mg/l, VS : 2mm** à la 1ère heure)

La spondyloarthrite a été considérée en **rémission**. La même thérapeutique a été poursuivie pour 6 mois par méthotrexate 10mg/semaine et acide folique à 10mg/semaine et HUMIRA 40mg tous les 14 jours. (Voir Tableau XVIII : Synthèse chronologique des thérapeutiques du patient p.122/123)

La surveillance biologique a été maintenue trimestriellement.

Dernièrement, Mr O. est retourné en consultation avec son rhumatologue le 29 janvier 2016, ce qui faisait presque 2 ans de traitement sous HUMIRA®.

À ce jour, le traitement reste toujours très bien toléré et efficace. Le patient avait seulement quelques douleurs talonnières transitoires le matin au réveil (calcanéennes inférieures).

L'activité de la maladie restait contrôlée avec une **CRP à 0,9mg/l** et une **VS à 9mm**. Un bilan a été effectué plus récemment le 08 février 2016 et les résultats étaient normaux avec une **VS à 2mm** et une **CRP à 4,2mg/l**.

La vaccination anti-grippale a été réalisée.

Depuis plusieurs mois, le patient a des éruptions papuleuses (non pustuleuses) du cuir chevelu et qui sont rythmées par les injections. Le patient a été orienté vers un dermatologue.

Le traitement a encore été maintenu à l'identique. Cependant si l'évolution reste toujours aussi satisfaisante dans 6 mois, l'arrêt du traitement par méthotrexate sera envisagé. (Voir Tableau XVIII : Synthèse chronologique des thérapeutiques du patient p.122/123)

Tableau XVIII : Synthèse chronologique des thérapeutiques du patient

	Traitement symptomatique	Traitement d'appoint	Traitement de fond
25/10/13 = initiation	- Tramadol LP 150mg 2x/j - Paracétamol 1g 4x/j - Biprofénid LP 100mg 2x/j		Salazopyrine 500mg 2 matin 2 soir
13/11/13 = 3 semaines	- Tramadol LP 150mg 2x/j - Paracétamol 1g 4x/j - Biprofénid LP 100mg 2x/j → Célébrex 200mg 1x/j		Salazopyrine 500mg 2 matin 2 soir
29/11/13 = 1 mois	- Tramadol LP 150mg 2x/j - Paracétamol 1g 4x/j - Célébrex 200mg 1x/j	Cortancyl cure courte	Salazopyrine 500mg 2 matin 2 soir

23/12/13 = 2 mois	- Tramadol LP 150mg 2x/j - Paracétamol 1g 4x/j - Célébrex 200mg 1x/j → Célébrex 200mg 2x/j	Solumédrol 500mg bolus	Salazopyrine 500mg 2 matin 2 soir
10/01/14 = 2 mois et demi	-Tramadol LP 150mg 2x/j -Paracétamol 1g 4x/j -Célébrex 200mg 2x/j → Biprofénid LP 100mg 2x/j		-Salazopyrine 500mg 2 matin 2 soir → Méthotrexate 20mg/semaine + Acide folique 5mg/semaine
14/03/14 = 5 mois	- Tramadol LP 150mg 2x/j - Paracétamol 1g 3x/j -Biprofénid LP 100mg 2x/j	Corticoïdes cure courte	Méthotrexate 20mg/semaine + Acide folique 5mg/semaine → Méthotrexate 15mg/semaine + Acide folique 10mg/semaine → Humira 40mg tous les 2 semaines
13/06/14 = 8 mois	-Tramadol LP 150mg 2x/j → Tramadol 50mg 1 à 3x/j - Paracétamol 1g 3x/j		- Méthotrexate 15mg/semaine + Acide folique 10mg/semaine - Humira 40mg tous les 2 semaines
15/09/14 = 11 mois	-Tramadol 50mg 1 à 3x/j -Paracétamol 1g 3x/j		-Méthotrexate 15mg/semaine → Méthotrexate 10mg/semaine + Acide folique 10mg/semaine - Humira 40mg tous les 2 semaines
12/01/15 = 15 mois			- Méthotrexate 10mg/semaine + Acide folique 10mg/semaine - Humira 40mg tous les 2 semaines
29/06/25 29/01/16 ...2 ans et demi			- Méthotrexate 10mg/semaine + Acide folique 10mg/semaine - Humira 40mg tous les 2 semaines

II. Commentaire

Le patient a pu bénéficier d'un diagnostic assez rapide avec des symptômes discrets qui étaient apparus depuis environ 3 ans (épisodes de lombalgies une fois par an). Sa maladie s'est par contre intensifiée rapidement. Ses symptômes articulaires sont à prédominance périphérique et non axiale comme la plupart des spondyloarthrites. Le diagnostic retenu a donc été une spondyloarthrite mixte à prédominance périphérique. À noter que sont statut HLA-B27 est

négatif, ce qui est relativement rare. Il avait un syndrome inflammatoire biologique important ce qui n'est pas toujours le cas. Il est également exempt de symptômes extra-articulaires et de sacro-iliite, on peut dire qu'il est atteint d'une forme de spondyloarthrite assez atypique.

Concernant le traitement, un AINS a été introduit comme il est recommandé en première intention dans la spondyloarthrite. Cependant on peut se poser la question pour l'introduction de Salazopyrine®, mais comme le patient a surtout une atteinte des articulations périphériques et que Salazopyrine® a fait la preuve de son efficacité sur cette atteinte, ce traitement paraît judicieux. Un peu comme si Salazopyrine® traitait l'atteinte périphérique (car elle n'a pas d'efficacité sur l'atteinte axiale normalement) et l'AINS l'atteinte axiale.

De même que les corticoïdes, qui ont été prescrits à plusieurs reprises en cure courte pour contrôler les poussées, sont efficaces seulement sur les atteintes articulaires périphériques comme c'est le cas chez le patient.

Le traitement par méthotrexate + acide folique a été introduit en dernier recours avant la biothérapie après échec de la SSZ, rappelons que le méthotrexate a été proposé chez ce patient parce qu'il présente une forme périphérique prédominante sinon il n'a pas fait preuve d'efficacité dans les formes axiales. Je pense que ce traitement a été tenté avant la biothérapie parce qu'il est une étape intermédiaire dans le protocole de soins pour les spondyloarthrites périphériques avant la biothérapie. De plus, le méthotrexate a un coût beaucoup moindre qu'une biothérapie.

En prévision de la biothérapie, un bilan prébiothérapie a été effectué lors de la seconde hospitalisation. Ce bilan a bien été effectué selon les recommandations, en terme de recherche de contre-indications comme l'insuffisance cardiaque et la tuberculose (IDR, QuantiFERon), d'analyses biologiques comme les sérologies, NFS, les transaminases, d'examen cliniques comme l'exploration dermatologique.

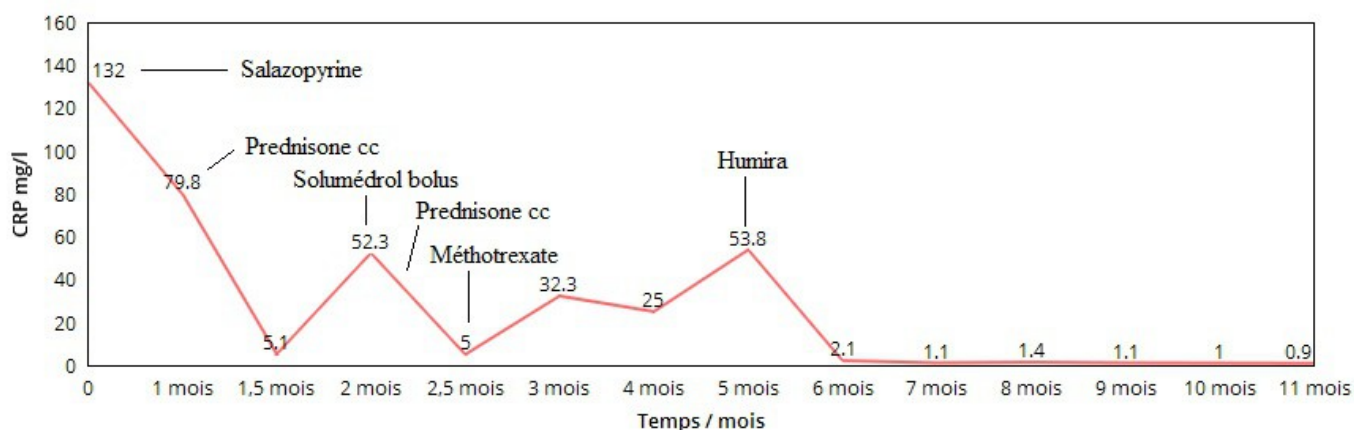
Le patient a bénéficié d'une éducation thérapeutique, ce qui est très bénéfique au patient pour expliquer le traitement et améliorer l'observance, établir des objectifs et le motiver pour améliorer l'hygiène de vie. La vaccination anti-grippale a été recommandée et a bien été effectuée ensuite, par contre il aurait été intéressant de recommander la vaccination DTPolio en raison de son statut vaccinal inconnu voire contre l'hépatite B parce qu'il n'a pas d'anticorps protecteurs. Concernant la vaccination ROR, il n'était pas possible de l'effectuer vu que le patient était sous méthotrexate et que les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués sous méthotrexate. La vaccination anti-pneumococcique a été réalisée après initiation de l'anti-TNF α mais aurait pu être effectuée avant, en prévision, pour éviter un éventuel manque d'efficacité.

À propos de la surveillance biologique, elle a été effectuée selon les recommandations aussi bien pour le traitement par Salazopyrine®, par méthotrexate ou par Humira®.

Humira® a été introduit parce qu'après 2 mois de traitement par méthotrexate seul à la dose optimale de 20mg/semaine, la maladie était toujours active avec un syndrome inflammatoire biologique important. Le traitement par anti-TNF α a pu être initié rapidement comme le bilan pré-biothérapie avait été fait lors de l'hospitalisation précédente. Cependant le méthotrexate a été maintenu mais à une posologie de 15mg/semaine comme un traitement pour la polyarthrite rhumatoïde.

Après 3 mois de traitement par Humira®, on peut dire que le patient a très bien répondu à cette thérapeutique. Il n'avait pratiquement plus de douleurs, n'avait plus de raideur et le syndrome inflammatoire biologique s'est même négativé au bout d'un mois. L'efficacité de ce traitement chez ce patient est incontestable avec une réponse rapide qui a permis de reprendre son activité professionnelle après 3 mois de traitement sous anti-TNF α . Ce point était essentiel pour le patient.

Le graphique ci-dessous montre l'efficacité de l'Humira® du point de vue biologique (CRP). On peut voir la nette réponse de ce traitement, mais aussi que les corticoïdes ont une certaine efficacité chez ce patient ce qui est assez rare dans la spondyloarthrite.



cc = cure courte

Fig 43 : Graphique de la CRP en fonction du temps de Mr O.

En résumé, après 1 mois de traitement par HUMIRA® le syndrome inflammatoire biologique s'est amélioré. Après 3 mois, les symptômes avaient quasiment disparus, l'activité professionnelle a pu être reprise et le patient a pu diminuer les antalgiques. À 6 mois, les symptômes dus à la spondyloarthrite avaient disparus complètement et à environ 1 an de traitement le contrôle de la maladie était total. À 1 an et demi, la maladie a été considérée en rémission. Concernant l'association avec le méthotrexate, l'arrêt du méthotrexate sera envisagé qu'au bout de 2 ans et demi de traitement par cette association et je m'étonnai qu'il n'a pas été envisagé avant lorsque la maladie avait été considérée en rémission voire dès que la maladie était contrôlée totalement à 1 an de traitement. Surtout que le méthotrexate lorsqu'il avait été utilisé seul, n'avait eu aucune efficacité.

En tous cas, l'efficacité de HUMIRA® pour ce patient est spectaculaire. Le rapport coût/efficacité est nettement favorable chez Mr O. et a justifié pleinement le choix de cet anti-TNF α pour ce patient non contrôlé. Les prix de ces traitements tendent à diminuer et l'accès au biosimilaire améliorera sans doute le rapport coût/efficacité de ces traitements.

III. Conseils au patient

Le pharmacien a un rôle d'information et d'éducation à la santé, ceci fait partie de la prise en charge du patient. Connaître la pathologie et ses traitements fait du pharmacien, qui en a la connaissance, un interlocuteur privilégié auquel le patient peut se référer et se confier.

III.1. Traitements

III.1.1. Traitement symptomatique

1) AINS

Les AINS sont connus pour provoquer des troubles gastro-intestinaux, rénaux et cardiovasculaires surtout s'ils sont utilisés au long cours et à doses élevées.

- Les AINS doivent être pris préférentiellement au cours du repas pour limiter les troubles digestifs en particulier les gastralgies, dyspepsies.
- Ils sont le plus souvent associés à des protecteurs gastriques, la plupart du temps des IPP (inhibiteurs de la pompe à protons: Oméprazole, Esoméprazole, Pantoprazole,

Rabéprazole..). Ces IPP doivent être pris en dehors du repas pour une meilleure efficacité et comme ce sont des formes gastro-résistantes il ne faut pas écraser ni croquer la forme galénique.

- L'association avec d'autres AINS y compris l'aspirine doit être évitée et il faut être attentif à l'automédication (souvent l'ibuprofène), car ceci augmente la fréquence des effets indésirables.
- Si la co-prescription avec des anticoagulants ne peut être évitée, il est important d'avertir que le risque hémorragique est majoré et donc qu'il faut être encore plus attentif aux signes d'une hémorragie et limiter les risques.
- L'association avec du méthotrexate peut augmenter la toxicité hématologique de celui-ci par diminution de la clairance rénale par les anti-inflammatoires. Une surveillance de la NFS doit être renforcée et il faut apprendre le patient à reconnaître les signes d'une anémie (pâleur, fatigue, essoufflement..).
- Il faut être attentif aux associations avec les diurétiques et IEC/sartans qui peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë, il est important que le patient s'hydrate beaucoup. La surveillance de la fonction rénale doit être accrue surtout au début du traitement.
- Les AINS sont déconseillés au cours du 1er et 2ème trimestre de grossesse ainsi que pendant l'allaitement. Ils sont par contre formellement contre-indiqués lors du 3ème trimestre de grossesse. Sinon les coxibs sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse ainsi que l'allaitement et les femmes en âge de procréer doivent avoir une contraception efficace.

2) Antalgiques

Les antalgiques sont utilisés pour les douleurs résiduelles en complément des AINS ou des traitements de fond. On utilise les antalgiques de palier I (paracétamol) voire de palier II (codéine, tramadol) voire l'association des deux.

- Le paracétamol peut être utilisé jusqu'à 4g/jour avec un intervalle minimum de 4h entre chaque prise. Il faut prévenir le patient de faire attention à certains médicaments contenant du paracétamol en association et de ne pas utiliser plusieurs médicaments contenant du paracétamol, ce qui pourrait conduire à un surdosage et une hépatotoxicité.
- À noter que le paracétamol à la posologie de 4g/jour en continu peut augmenter l'effet anticoagulant et le risque hémorragique des anticoagulants oraux. Un contrôle plus fréquent de l'INR est préconisé avec un rappel des signes cliniques d'une hémorragie.
- Les antalgiques de palier II que sont la codéine et le tramadol peuvent provoquer des nausées, vomissements et des vertiges surtout pour le tramadol. Ils sont responsables de somnolence et il faut donc prévenir le patient de faire attention à la conduite de véhicules et de machines. Comme ces antalgiques sont des opioïdes, ils entraînent donc une constipation et il est important de rappeler quelques règles hygiéno-diététiques : boire au moins 1,5 litres d'eau par jour riche en magnésium, privilégier les aliments riches en fibres et faire une activité physique minimale comme la marche. Dans le cas de prises de laxatifs, il faut privilégier les laxatifs osmotiques ou de lest et bannir les laxatifs stimulants.

3) Corticoïdes

Les corticoïdes per os sont peu utilisés en continu dans la spondyloarthrite. Ils peuvent avoir un intérêt pour les manifestations articulaires périphériques rebelles et être utilisés en cure courte ou bolus comme le cas du patient vu auparavant. Une cure courte est peu impliquée dans l'apparition d'effets indésirables sauf en cas de répétition de cures dans un laps de temps réduit. Dans ce cas, plusieurs règles sont importantes :

- Il faut augmenter les apports en calcium et vitamine D et diminuer les apports en sels et en sucre.
- Il est important de surveiller les éventuels troubles digestifs qui peuvent s'ajouter à ceux dû aux AINS, de surveiller le poids, la pression artérielle et la glycémie.
- Pour mimer la libération naturelle de cortisol, la prise du corticoïde doit se faire en une seule prise le matin.

III.1.2. Traitement de fond

Comme toute maladie chronique dit traitement chronique, il faut donc sensibiliser à la bonne observance du traitement de fond parce que l'efficacité de ces traitements n'apparaît pas immédiatement et aussi pour assurer un bon contrôle de la maladie.

1) Salazopyrine®

- Les comprimés de Salazopyrine® doivent être pris de préférence après les repas et ne doivent être ni cassés, ni écrasés.
- Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, douleurs abdominales, dyspepsie, coloration brunes des urines. Plus rarement des réactions immuno-allergiques hématologiques, rénales, cutanées et hépatiques ce qui justifie de rappeler au patient la nécessité de surveiller strictement la NFS, la fonction rénale et hépatique.
- Comme la spondyloarthrite concerne des sujets jeunes, il est nécessaire de prévenir que ce traitement peut altérer la fertilité des hommes par diminution de la mobilité des spermatozoïdes.

2) Méthotrexate

Le Méthotrexate en prise hebdomadaire est jugé comme un médicament à haut risque en raison du risque de mauvaise compréhension du schéma posologique.

- Il est nécessaire de rappeler au patient que la dose prescrite de méthotrexate se prend en une seule prise et une fois par semaine, il conviendra de choisir un jour de prise pour le méthotrexate ainsi que le jour de prise de l'acide folique le plus souvent 48h après. Il faudra expliquer l'importance de la supplémentation en acide folique qui limite l'apparition d'effets indésirables dus au méthotrexate (symptômes gastro-intestinaux, stomatite, alopecie, augmentation des enzymes hépatiques, toxicité hématologique).
- Le méthotrexate est connu pour avoir un effet tératogène et mutagène très important. Il est contre-indiqué pendant toute la grossesse et l'allaitement et chez les femmes et hommes en âge de procréer ne prenant pas de contraception efficace. Cet aspect doit être abordé surtout que cette maladie touche des sujets jeunes. Il convient d'éviter toute conception si l'un des deux partenaires est traité et une contraception fiable doit être instaurée ou maintenue. Elle devra être poursuivie 3 mois après l'arrêt du traitement chez la femme et 5 mois chez l'homme voire 6 mois si la dose de méthotrexate était élevée. Le méthotrexate pouvant provoquer des anomalies graves et potentiellement

irréversibles de la spermatogenèse, les hommes doivent être conseillés sur la possibilité de conservation du sperme avant le début du traitement.

- Un traitement par méthotrexate nécessite une surveillance clinique et biologique. Les principaux effets indésirables sont une toxicité hématopoïétique, rénale et hépatique, des troubles digestifs tel que nausées, vomissements, douleurs abdominales, stomatite, une chute de cheveux, pneumopathies interstitielles, infectieuses ou immunoallergiques, augmentation de la sensibilité aux infections y compris opportunistes. Il faut donc effectuer une surveillance biologique régulière de la NFS, plaquettes, fonction rénale et hépatique et aussi effectuer une radiographie thoracique avant le traitement. Le patient doit être attentif à l'apparition d'un essoufflement inexpliqué, toux sèche persistante, ulcérations buccales, fièvre ou tout autre effet lui paraissant inhabituel et voir rapidement avec son médecin traitant.
- Il faut être vigilant aux interactions médicamenteuses nombreuses avec le méthotrexate. Le vaccin anti-marielle est contre-indiqué et les autres vaccins vivants atténués sont déconseillés. L'association avec d'autres médicaments néphrotoxiques sont à prendre en compte. L'association avec le triméthoprime (Bactrim®), l'aspirine à doses antalgiques et le probénécide (Benemide®) est contre-indiquée. L'association avec les AINS très souvent le cas dans la spondyloarthrite (avec des doses de méthotrexate > 20mg), les pénicillines, la ciprofloxacine, les IPP (avec des doses de méthotrexate > 20mg) est déconseillée. D'ailleurs, chez le patient suivi à l'officine, une association déconseillée avec l'Augmentin® avait été détectée et avait fait l'objet d'un changement d'antibiotique après l'avis du médecin. Ces associations diminuent l'élimination rénale du méthotrexate et augmentent la toxicité du méthotrexate notamment hématologique.

3) Anti-TNF α

Lors de la mise en route du traitement par le rhumatologue, de nombreux points sont abordés avec parfois une éducation thérapeutique. Mais lors de la délivrance du traitement, de nombreux points peuvent être rappelés par le pharmacien et il doit faire face aux inquiétudes du patient.

- Les anti-TNF α sont des médicaments devant être conservés au réfrigérateur à une température entre 2 et 8°C. Il est important de respecter la chaîne du froid pour éviter une dégradation du produit. Le patient doit être prévenu que le produit doit être mis au réfrigérateur le plus tôt possible, on peut lui fournir un sac isotherme pour le transport du médicament (les laboratoires en fournissent comme Abbvie/Humira).
- Le patient peut être amené à s'autoinjecter le traitement, le plus souvent en stylos pré-remplis. Il est nécessaire de vérifier le mode d'administration est bien exécuté et assimilé par le patient. En insistant sur le fait de se laver les mains avant l'injection, sortir le produit 15 à 30 minutes du réfrigérateur avant, de changer de zone d'injection à chaque fois, de désinfecter la zone d'injection avant et surtout d'injecter lentement le produit pour éviter les douleurs au site d'injection (voir Annexe 10 « guide de l'injection avec la seringue prérempli » et « guide de l'injection avec le stylo prérempli »). Il est nécessaire de fournir le carnet de suivi et guide d'utilisation du produit le plus souvent reçu avec le produit lors de sa commande.
- Les seringues et stylos relèvent des DASRI (Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux), ainsi leur élimination doit suivre la réglementation concernant leur récupération et leur destruction. Il faudra alors fournir au patient un collecteur spécifique et l'informer qu'il doit le rapporter à la pharmacie une fois plein.

- Il est important de rappeler la posologie de l'anti-TNF α parce que le rythme d'injection est atypique comme par exemple hebdomadaire, bimensuel voire mensuel ou plus. Et expliquer la procédure à suivre lors d'un oubli.
- Le patient doit être attentif aux éventuels effets indésirables (surtout dans les premiers mois) pouvant survenir et savoir y faire face. Le risque infectieux est le plus fréquent et important lors d'un traitement par anti-TNF α du fait de l'immunosuppression (le plus souvent des infections des voies respiratoires). Il faut apprendre au patient à reconnaître les signes d'infections. Devant une infection banale et sans fièvre, un traitement symptomatique est suffisant et le traitement anti-TNF α peut être poursuivi. Par contre, si l'infection est plus sévère avec de la fièvre, le patient devra arrêter l'anti-TNF α et voir son médecin rapidement. Ensuite la reprise du traitement se fera après le contrôle de l'infection. Il devra être attentif à l'apparition d'une toux persistante, fièvre, dyspnée, perte de poids, plaies et éruptions ne cicatrisant pas, problèmes dentaires, brûlures en urinant ou tout autre signes infectieux.
- La prévention des infections est capitale. Quelques règles de prévention des infections sont à rappeler : se laver les mains et les dents régulièrement, faire attention à la climatisation et courants d'air pour éviter les infections des voies aériennes, éviter d'être en contact avec une personne grippée ou enrhumée, faire attention à l'eau et la nourriture en cas de voyage, se protéger vis-à-vis des blessures lors de bricolage ou jardinage.
- Il est recommandé sous anti-TNF α d'être à jour des vaccinations. La vaccination anti-pneumococcique est instaurée dès que le traitement est initié mais le mieux est de le faire avant si cela ne retarde pas le contrôle de la maladie. Le schéma vaccinal est une dose du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (Prévenar13®) puis une dose du vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent (Pneumo23®) 1 ou 2 mois après. Il faut effectuer un rappel DTPolioC (diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche) si ce n'est pas à jour. La vaccination anti-grippal est vivement conseillée tous les ans. À noter que les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués.
- Un traitement par anti-TNF α est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. C'est pourquoi une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'à 3 semaines à 6 mois après l'arrêt en fonction de l'anti-TNF α (Rémicade® : 6 mois ; Enbrel® : 3 semaines ; Humira® : 5 mois ; Simponi® : 6 mois ; Cimzia® : 5 mois).
- En cas de soins dentaires, il est important de prévenir le dentiste. Les soins classiques ne nécessitent généralement pas de précautions particulières mais c'est surtout en cas de soins invasifs ou d'abcès qu'il faudra faire attention (arrêt du traitement, antibioprofylaxie..). Il en est de même pour une intervention chirurgicale.

III.2. Pathologie

- Il est important d'expliquer la maladie avec des mots simples et clairs pour le patient. De même que le mécanisme d'action des traitements toujours en le simplifiant pour apaiser les craintes des traitements inhabituels surtout envers les anti-TNF α . Cette éducation thérapeutique améliore l'adhésion aux traitements en améliorant la confiance envers la prise en charge.
- Le patient doit être attentif à la survenue de manifestations extra-articulaires qui sont fréquentes chez les patients atteints de spondylarthrite. Ainsi devant l'apparition de MICI (douleurs digestives, diarrhées sanglantes et/ou glaireuses, amaigrissement..), de psoriasis (lésions érythémato-squameuses..) ou d'uvéite (douleur et rougeur oculaire,

photophobie, baisse acuité visuelle..), le patient devra consulter son médecin voire les urgences ophtalmiques pour l'uvéite.

- Les associations de patients peuvent apporter une aide précieuse, morale et pratique. Il sera soutenu et cela l'aidera à mieux combattre la maladie. Voici quelques associations utiles :
 - AFS (Association France Spondyloarthrites) <http://www.spondylarthrite.org>
 - AFLAR (Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale) <http://www.aflar.org>
 - AFPric (Association Française des Polyarthritiques et des rhumatismes inflammatoire chronique) <http://www.polyarthrite.org>
 - ACS (Action Contre les Spondylarthropathies) <http://www.acs-france.org>
 - ACSAC (Fédération nationale des associations contre la spondylarthrite Ankylosante et les Spondylarthropathies) <http://acsac.france.free.fr>

III.3. Règles hygiéno-diététiques

Quelques règles hygiéno-diététiques peuvent être utiles au patient :

- Si le patient est fumeur, il est conseillé d'arrêter de fumer pour améliorer l'évolution de la maladie. Le pharmacien peut conseiller et proposer des solutions pour le sevrage.
- Un apport en vitamine D est préconisé en cas de carence surtout dans le nord de la France. Une exposition légère au soleil peut permettre d'avoir un apport suffisant en vitamine D (10 minutes, bras et jambes découvertes).
- Pratiquer une activité physique régulière, en dehors des périodes de poussées où dans ce cas le repos est conseillé, permet de maintenir la mobilité et une musculature qui peuvent diminuer les douleurs. Une bonne condition physique participe au bien-être général. Les sports conseillés sont la natation, la marche, le vélo, ski de fond, danse...et les déconseillés sont les sports de combat, la musculation (pas de charges lourdes). Les exercices à domicile quotidiens avec postures et gymnastique conseillés par le kinésithérapeute sont importants.
- Le thermalisme ainsi que la balnéothérapie et la thalassothérapie peuvent être bénéfiques.
- La literie doit être ferme avec un oreiller plat. Les positions de sommeil conseillées sont le décubitus ventral et dorsal qui accentuent la lordose lombaire, par contre le décubitus latéral est déconseillé.
- Les conditions de travail doivent être améliorées, si besoin. Il faut éviter la station debout ou assise prolongée, il est préconisé d'alterner la station debout et assise et effectuer des courtes pauses dans la mesure du possible.
- Il faut avoir une bonne hygiène de vie, contrôler l'alimentation en mangeant équilibré et varié pour réduire le risque de surcharge pondérale voire le combattre si il y a besoin. Le surpoids augmente les contraintes sur les articulations qui sont déjà malmenées.
- Il est important d'avoir une bonne hygiène bucco-dentaire pour limiter les risques de complications infectieuses potentiellement graves et qui sont favorisées sous traitement immunosuppresseurs.

CONCLUSION

La spondyloarthrite est la deuxième maladie inflammatoire rhumatismale chronique la plus fréquente après la polyarthrite rhumatoïde. La spondyloarthrite fait partie d'un groupe plus large d'affections rhumatismales inflammatoires appelé spondylarthropathies. Ils ont en commun des caractéristiques articulaires, extra-articulaires et génétiques mais leur distinction entre les différentes entités est floue.

En France, la prévalence des spondylarthropathies est estimée à 0,3%. La spondyloarthrite concerne environ 2-3 hommes pour 1 femme et intéresse en majorité des sujets jeunes entre 15 et 45 ans.

La caractéristique fondamentale de cette maladie est une atteinte inflammatoire du squelette axial et parfois périphérique. Cette inflammation concerne l'enthèse et est appelée enthésite. La physiopathologie n'est pas entièrement élucidée mais on sait que beaucoup de cytokines pro-inflammatoires sont impliquées dont le TNF α . Suite à l'enthésite, il peut se produire un phénomène d'ossification qui est complexe et multifactoriel. C'est une pathologie à prédisposition génétique, le gène le plus connu et documenté est le HLA-B27 mais on ne connaît pas son rôle direct permettant de l'impliquer. Cependant d'autres gènes sont mis en cause comme ceux impliqués dans la voie Th17 (axe IL-23/Th17). D'autres facteurs comme la flore bactérienne, le tabac et la carence en vitamine D sont aussi incriminés.

La spondyloarthrite se traduit par des symptômes variés sous forme de poussées inflammatoires entrecoupées de périodes de rémission qui au cours du temps diminuent puis disparaissent dans certains cas. Les symptômes sont essentiellement articulaires et s'installent de façon progressive et insidieuse. L'atteinte articulaire concerne principalement le squelette axial (atteinte lombo-pelvienne) et suit un rythme inflammatoire. Exceptionnellement cette atteinte axiale peut évoluer vers une cyphose généralisée due à l'ossification (d'où l'adjectif ankylosante). Il est possible que les articulations périphériques soient touchées souvent une oligoarthrite mais différente de la polyarthrite rhumatoïde. Des atteintes extra-articulaires sont fréquentes et concernent les intestins (MICI), la peau (psoriasis) et les yeux (uvéïte).

Le diagnostic de la maladie est long avec un délai encore de 7 à 8 ans. À noter qu'il est retardé chez les patients HLA-B27 négatif. Différents critères permettent de définir la maladie. Le diagnostic est essentiellement clinique, biologique et grâce à l'imagerie.

La surveillance de la maladie est essentiellement effectuée grâce à différents index d'activité et de fonction et des mesures qui évaluent l'atteinte rachidienne. La clinique et la biologie sont aussi surveillées. L'évolution est très variable en fonction des individus.

L'objectif de la prise en charge est une rémission ou une faible activité de la maladie. La prise en charge optimale fait intervenir des moyens pharmacologiques et non pharmacologiques. Un traitement précoce améliore le pronostic à long terme. Les AINS sont le traitement de première ligne et sont efficaces sur les symptômes articulaires en essayant plusieurs molécules avant de conclure à leur inefficacité. Les antalgiques sont utiles pour les douleurs résiduelles. Par contre, les corticoïdes sont peu efficaces sur les manifestations articulaires axiales mais peuvent être efficaces sur les articulations périphériques et sur les manifestations extra-articulaires. Les traitements de fond conventionnels (MTX, SSZ) sont aussi inefficaces au niveau axial mais sont indiqués pour les arthrites périphériques réfractaires. Ils sont, selon le protocole de soins, une étape intermédiaire pour la spondyloarthrite à prédominance périphérique avant un traitement par anti-TNF α .

Les anti-TNF α sont un progrès majeur dans la prise en charge des spondyloarthrites. Ils permettent une amélioration rapide et fréquente de tous les paramètres cliniques, biologiques ainsi que la qualité de vie. Il y a cinq anti-TNF α disponibles (Rémicade®, Enbrel®, Humira®, Simponi® et Cimzia®). Comme les traitements conventionnels sont souvent

insuffisants, on a vite recours aux anti-TNF α et cela en fait donc le traitement de seconde intention. Ils sont proposés s'il y a une activité persistante de la maladie malgré le traitement conventionnel (AINS et DMARDs pour les formes périphériques). Un bilan pré-biothérapie en milieu hospitalier est nécessaire avant l'initiation du traitement. Globalement, ils ont une bonne tolérance avec un bon taux de poursuite thérapeutique mais une surveillance des effets indésirables est importante surtout infectieux. En cas d'inefficacité, la rotation vers un autre anti-TNF α est préconisée. En cas de rémission de la maladie, un espacement ou une réduction des doses est préconisée.

La prise en charge non pharmacologique fait intervenir l'éducation thérapeutique, la rééducation, l'activité physique en période non douloureuse et l'hygiène de vie.

Il n'est pas rare qu'il y ait échappement thérapeutique à un traitement par anti-TNF α mais il n'y a pas d'autres traitements, biothérapie ou non, efficaces dans la spondyloarthrite contrairement à la polyarthrite rhumatoïde. L'espoir réside actuellement sur des traitements portant sur l'axe IL12/23 – IL17 qui a priori sont efficaces mais nécessitent des études plus importantes. De nombreuses perspectives dans cette voie sont envisageables. Il est aussi question d'une petite molécule, l'Aprémilast.

L'actualité concernant les biothérapies est l'arrivée des biosimilaires. Les biosimilaires sont moins coûteux que les molécules de référence. Ils sont qualifiés de similaires et non de bioéquivalents comme les médicaments génériques, en raison du mode de production biologique spécifique. C'est pourquoi des études cliniques sont nécessaires pour la mise sur le marché contrairement aux médicaments génériques. En France, la substitution par un biosimilaire n'est possible qu'à l'initiation du traitement mais le décret d'application de la loi n'est pas encore paru. Pour la spondyloarthrite, cela concerne pour l'instant que le Rémicade®, bientôt l'Enbrel® puis Humira®.

Le cas du patient suivi à l'officine a permis d'illustrer la prise en charge d'une spondyloarthrite en pratique courante. Cela a montré l'efficacité incontestable des anti-TNF α . Des conseils au patient concernant les traitements, la maladie et des règles hygiéno-diététiques ont pu être émis.

À l'avenir, est-ce que de nouvelles thérapeutiques efficaces détrôneront les anti-TNF α ? Ou du moins permettront-ils de prendre en charge l'échappement aux anti-TNF α ? On peut aussi se demander si les biosimilaires seront substituables en pratique courante et s'ils seront majoritaires d'ici quelques années ?

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Pr Meyer. Spondylarthrite ankylosante (Pelvispondylite rhumatismale), cours DCEM3 (2011 : CHU Bichat, service de rhumatologie).
- [2] Breban M, et al. La spondylarthrite. Paris : John Libbey Eurotext ; 2004.
- [3] Claudepierre P, Wendling D, Breban M, et al. Spondylarthrite ankylosante, spondylarthropathies, spondylarthrite(s) ou spondyloarthrites : de quoi parlons-nous ou comment mieux se comprendre ?. Revue du rhumatisme. 2012 ; 79(5) : 377-378.
- [4] Sibilis J, Pham T, Sordet C, et al. Spondylarthrite ankylosante et autres spondylarthropathies. EMC, AKOS traité de médecine, 7-0510, 2005.
- [5] Rat A.-C, El Adssi H. Épidémiologie des maladies rhumatismales. EMC, Appareil locomoteur, 14-001-A-10, 8(2), 2013.
- [6] Pertuiset E. Diagnostic précoce des spondylarthropathies. La revue de médecine interne. 2008 ; 29 : 596-605.
- [7] Breban M, Leboime A, Fert I, et al. Microbiote intestinal et spondylarthrites : quelles perspectives ?. Revue du rhumatisme. 2011 ; 78S : 35-36.
- [8] Cuirea A, Finckh A. Tabac et spondylarthrite. Revue du rhumatisme. 2013 ; 80(3) : 201-203.
- [9] www.rhumatismes.net/index.php?id_q=14. Consulté le 08 septembre 15.
- [10] Rostom S, Dougados M, Gossec L. Nouveautés pour le diagnostic de spondylarthropathie. Revue du rhumatisme. 2010 ; 77 : 131-138.
- [11] Toussirot É. Des spondylarthropathies aux spondyloarthrites : vers une nouvelle dénomination pour un diagnostic précoce et de nouvelles indications thérapeutiques ?. La revue de médecine interne. 2013 ; 34(11) : 661-666.
- [12] Lacout A, Le Breton C, Peretti I, et al. Imagerie des spondyloarthrites. EMC, Radiologie et imagerie médicale, 31-310-A-10, 9(3), 2014.
- [13] Neveu S, Degboé Y, Cornec D, et al. Comment définir l'activité d'une spondylarthrite ?. Revue du rhumatisme. 2011 ; 78 : 215-224.
- [14] CLUD (Comité de Lutte contre la Douleur) du CHRU de Montpellier. Fiche de recommandations : Échelle Visuelle Analogique, ce qu'il faut savoir. www.chu-montpellier.fr/fr/prises-en-charge-specifiques/prises-en-charges-specifiques/douleur/comite-de-lutte-contre-la-douleur/echelles-devaluation.
- [15] Brehier Q. BASDAI ou ASDAS : en fonction de la CRP, quel score choisir pour évaluer la réponse aux anti-TNF alpha dans les spondyloarthrites axiales ?. [Th médecine]. Rouen : Université de Rouen Normandie : 2012.
- [16] HAS. Guide – Affection longue durée n°27, Spondylarthrite grave. 2008
- [17] Prati C, Claudepierre P, Pham T, et al. Mortalité dans la spondylarthrite. Revue du rhumatisme. 2011 ; 78 (4) : 324-328.
- [18] Wendling D, Claudepierre P. L'ossification dans les spondyloarthrites axiales. Revue du rhumatisme. 2013 ; 80(4) : 357-362.
- [19] Wendling D, Vuitton L, Koch S, et al. Spondyloarthrite et intestin : un nouveau regard. Revue du rhumatisme. 2015 ; 82(2) : 71-73.

- [20] Wendling D, Lukas C, Paccou J, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite. *Revue du rhumatisme*. 2014 ; 81(1) : 6-15.
- [21] Guellec D, Nocturne G, Tartar Z, et al. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent-ils être utilisés de manière continue dans la spondylarthrite ankylosante ?. *Revue du rhumatisme*. 2014 ; 81(5) : 368-373.
- [22] Degboé Y, Cornec D, Neveu S, et al. Quel est l'intérêt du groupage HLA dans le diagnostic de spondylarthrite ?. *Revue du rhumatisme*. 2011 ; 78 : 199-205.
- [23] Amor B. La sacro-iliite est-elle indispensable au diagnostic de spondylarthrite ?. *Revue du rhumatisme*. 2009 ; 76 : 823-817.
- [24] Claudepierre P. Spondyloarthrite : existe-il une fenêtre d'opportunité ?. *Revue du rhumatisme*. 2014 ; 81(3) : 201-203.
- [25] Maksymowych W. Les biomarqueurs dans la spondylarthrite : de la physiopathologie à l'évaluation de la maladie. *Revue du rhumatisme*. 2012 ; 79(2) : 101-103.
- [26] Wendling D. La spondyloarthrite : vers une prise en charge personnalisée ?. *Revue du rhumatisme Monographies*. 2015 ; 82(1) : 1-2.
- [27] Zeghidi H, Le Hoang P, Boghadi B . Œil de la spondyloarthrite. *Revue du rhumatisme Monographies*. 2015 ; 82(1) : 17-21.
- [28] Beaudreuil J, Galou J-J. Spondyloarthrites. La Rééducation : pour qui, quand, comment ?. *Revue du rhumatisme Monographies*. 2015 ; 82(1) : 55-59.
- [29] Schaeffer T, Truchetet M-É, Richez C. Rôle des facteurs d'environnement dans les spondyloarthrites. *Revue du rhumatisme Monographies*. 2015 ; 82(1) : 3-6.
- [30] Job-Deslandre C. Spondylarthrite de l'enfant et l'adolescent. *Revue du rhumatisme Monographies*. 2015 ; 82(1) : 33-37.
- [31] Perdriger A, Faccin M. Spondylarthrite et grossesse. *Revue du rhumatisme Monographies*. 2015 ; 82(1) : 38-41.
- [32] www.lecrat.fr. Consulté le 29 octobre 2015.
- [33] Lunel-Fabiani F, Masson C, Ducancelle A. Maladies systémiques et biomédicaments : comprendre, apprécier et prévenir le risque de réactivation d'hépatite B. *Revue du rhumatisme*. 2014 ; 81(5) : 374-380.
- [34] Batteux F, Garraud O, Prin L, et al. Les Immunoglobulines : structure et fonctions.
- [35] HAS, avis de la commission de la transparence. REMICADE 100mg, SA. 2004.
- [36] www.bcbdexther.fr. Consulté le 24 novembre 2015.
- [37] Wyeth Pharmaceuticals. Guide pratique d'aide à l'utilisation du stylo ENBREL® MYCLIC. 2009.
- [38] HAS, avis de la commission de la transparence. ENBREL 25mg, SA. 2004.
- [39] HAS, avis de la commission de la transparence. HUMIRA 40mg, SpAaxNR. 2013.
- [40] Abbevie. Guide de l'injection seringue préremplie et stylo prérempli, HUMIRA. 2014.
- [41] HAS, avis de la commission de la transparence. HUMIRA 40mg, SA. 2006.
- [42] MSD. Fiche de formation auto-injection. SIMPONI. 2014.

- [43] HAS, avis de la commission de la transparence. SIMPONI 50mg, SA. 2012.
- [44] UCB PHARMA. The CIMZIA patient guide. 2009.
- [45] Bisson-Vaivre A, Alcaix D, Zarnitsky C, et al. Efficacité des anti-TNF chez les patients atteints de spondylarthropathie en l'absence de signes à l'imagerie. *Revue du rhumatisme*. 2013 ; 80(3) : 250-256.
- [46] Wang Li Ma D, Wu D. Efficacité de l'étanercept dans les coxites de la spondylarthrite ankylosante. *Lettre à la rédaction/Revue du rhumatisme*. 2011 ; 78 : 486-491.
- [47] Berthelot J-M. Efficacité de l'étanercept dès la posologie de 25mg par semaine : état des lieux. *Revue du rhumatisme*. 2012 ; 74(4) : 291-293.
- [48] Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. *Revue du rhumatisme*. 2013 ; 80(5) : 459-466.
- [49] Boissier M-C. Biothérapies en rhumatologie. Paris : Springer-Verlag France ; 2011.
- [50] Paccou J, Boutry M.A, Flipo E.M. Quelle stratégie thérapeutique dans la spondylarthrite ankylosante en rémission sous anti-TNF α ?. *Repères Pratiques Spondylarthropathie*.
- [51] Castañeda-Hernández G, Szekanecz Z, Mysler E, et al. Biothérapies en rhumatologie en Amérique Latine, en Europe, en Russie et en Inde : produits innovants, biosimilaires et prétendues copies. *Revue du rhumatisme*. 2015 ; 82(3) : 150-156.
- [52] www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2015/11/23/les-biosimilaires-arrivent-en-force_225381. Consulté le 09 février 2016.
- [53] www.vidal.fr/actualites/14936/medicaments_biosimilaires_comment_eviter_les_erreurs_commises_lors_du_deploiement_des_generiques/. Consulté le 09 février 2016.
- [54] Smart Pharma Consulting. Perspectives du marché mondial des produits biosimilaires, focus spécifique sur le marché français. 2015.
- [55] European Medicines Agency. European public assessment reports, Benepali. 2016
- [56] Dougados M. Spondyloarthrite : quoi de neuf à l'horizon ?. *Revue du rhumatisme Monographies*. 2015 ; 82(1) : 68-71.
- [57] Kemta Lekpa F, Farrenq V, Canouï-Poitrine F, et al. Manque d'efficacité de l'abatacept dans le traitement des spondylarthropathies axiales réfractaires aux anti-TNF α . *Revue du rhumatisme*. 2013 ; 80(1) : 46-49.
- [58] Wendling D, Prati C. Traitements biologiques dans la spondylarthrite : au-delà des anti-TNF. *Revue du rhumatisme*. 2011 ; 78(5) : 404-406.
- [59] Moltó A, Olivé A. Les anti-IL-1 : nouvelles molécules et nouvelles indications. *Revue du rhumatisme*. 2010 ; 77 : 124-130.
- [60] Wendling D, Guillot X, Prati C. L'axe IL23/Th17 dans la spondyloarthrite : la voie royale ?. *Revue du rhumatisme*. 2014 ; 81(6) : 447-450.
- [61] www.businesswire.com/news/home/20140709005517/fr/. Consulté le 18 février 2016.

ANNEXES

1) BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

d'après Calin *et al.*, 1994

Questions : Cocher SVP la case la plus représentative de votre réponse en vous référant à la dernière semaine, par exemple :



1. Pouvez-vous mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou de tout autre moyen extérieur (ex. : petit appareil vous aidant à mettre vos chaussettes) ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2. Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un moyen extérieur ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. Pouvez-vous atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4. Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accoudoirs sans utiliser vos mains ou toute autre aide ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5. Pouvez-vous vous relever de la position « couché sur le dos » sans aide ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

6. Pouvez-vous rester debout sans soutien pendant 10 minutes sans ressentir de gêne ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7. Pouvez-vous monter 12 à 15 marches, en ne posant qu'un pied sur chaque marche, sans vous tenir à la rampe ou utiliser tout autre soutien ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

8. Pouvez-vous regarder par dessus votre épaule sans vous retourner ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

9. Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique (ex. : mouvements de kinésithérapie, jardinage ou sports) ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10. Pouvez-vous avoir des activités toute la journée, que ce soit au domicile ou au travail ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Méthode de calcul : la valeur du BASFI est la moyenne des valeurs obtenues aux 10 questions. Le score va donc de 0 à 100.

[16]

0 = sans aucune difficulté à 10 = impossible

Score de 0 à 100

2) BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

d'après Claudepierre *et al.*, 1997

Questions :

Cochez SVP la case la plus représentative de votre réponse, par exemple :
en vous référant à la dernière semaine



1. Où situez-vous votre degré global de fatigue ?

Absent

Extrême

0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

2. Où situez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?

Absent

Extrême

0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

3. Où situez-vous votre degré global de douleur/gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches ?

Absent

Extrême

0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

4. Où situez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou à la pression ?

Absent

Extrême

0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

5. Où situez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil ?

Absent

Extrême

0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

6. Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ?

0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

0

½

1

1½

2 heures
ou plus

Méthode de calcul :

En premier lieu, calculer la moyenne aux réponses 5 et 6. Puis calculer la moyenne des 5 valeurs (la valeur moyenne des réponses 5 et 6 et la valeur des réponses aux 4 premières questions). Le score va donc de 0 à 10 (NB : dans la version originale de ces indices, ce sont des EVA de 100 mm que le malade doit cocher, et le résultat est compris entre 0 et 100).

[16]

0 = Absent à 10 = Extrême

Score : $[1+2+3+4+(5+6/2)]/5$

Un score supérieur à 4/10 est considéré comme traduisant une maladie active.

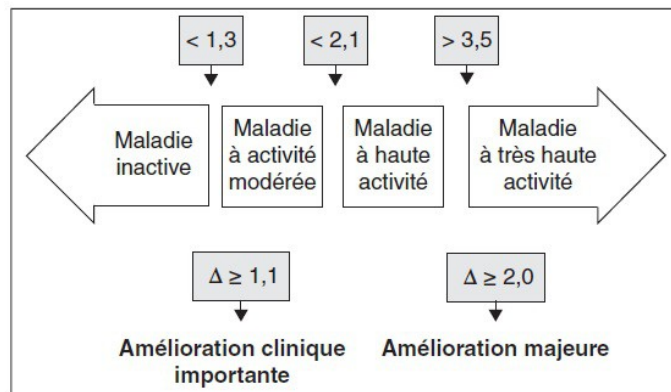
3) ASDAS : Ankylosing Spondylarthritis Disease Activity Score

- Douleur rachidienne (EVA douleur rachis = BASDAI question 2)
- Durée de raideur matinale (EVA raideur = BASDAI question 6)
- Douleurs et/ou gonflements des articulations périphériques (EVA douleur

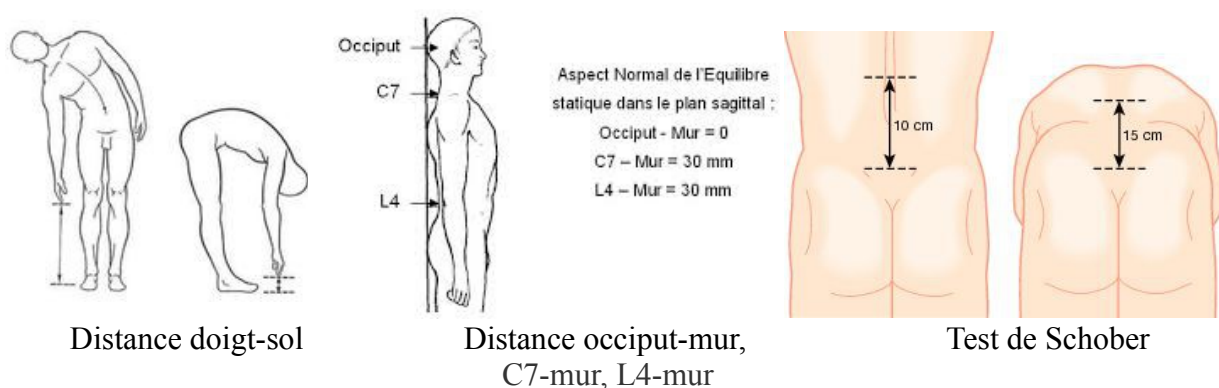
- périph./arthrites = BASDAI question 3)
- Évaluation globale de l'activité par le patient (EVA activité)
- CRP (mg/l) ou VS (mm/h)

Score ASDAS CRP : $0,12 \times \text{EVA douleur rachis} + 0,06 \times \text{Durée raideur matinal} + 0,11 \times \text{EVA activité} + 0,07 \times \text{EVA douleur périph./arthrites} + 0,58 \times \text{Ln}(\text{CRP}+1)$

Score ASDAS VS : $0,08 \times \text{EVA douleur rachis} + 0,07 \times \text{Durée raideur matinal} + 0,11 \times \text{EVA activité} + 0,09 \times \text{EVA douleur périph./arthrites} + 0,29 \times \sqrt{\text{VS}}$ [13,1,15]



4) Mesures de l'atteinte rachidienne



5) Critère ASAS : Assessment of SpondyloArthritis international Society

Le critère ASAS est un critère composite comprenant 4 items :

- Mobilité par le BASFI
- Le score de la douleur apprécié par le patient sur l'EVA
- Le degré d'inflammation apprécié par la moyenne des 2 dernières EVA de BASDAI qui détermine l'intensité et la durée de l'enraidissement matinal
- L'appréciation globale par le patient sur l'EVA

Rémission partielle ASAS : diminution absolue de 20 unités (sur une échelle de 0 à 100) pour chacun des 4 domaines ASAS [39]

6) Réponse ASAS 5/6

Amélioration de 20 % dans 5 des 6 domaines suivants :

les quatre domaines du critère ASAS (évaluation globale par le patient, douleur rachidienne,

fonctionnalité, inflammation)

+ la mobilité (évaluée par le BASMI) et l'inflammation (évaluée par la mesure du taux de CRP). [39]

7) BASMI : Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

Évaluation de la mobilité rachidienne et la fonctionnalité selon cinq critères cliniques :

- rotation cervicale
- distance tragus – mur
- flexion latérale du rachis
- flexion lombaire
- distance inter malléolaire

Chaque critère est évalué de 0 à 2. Le score correspond à la somme du score obtenu pour chacune des cinq mesures. Le BASMI varie de 0 à 10. [39]

8) SPARCC : Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

Échelle de score validée basée sur l'utilisation de l'IRM pour scorer le degré d'inflammation et de dommage structural à la fois au niveau du rachis (zones thoracique, cervicale et lombaire) et au niveau des articulations sacro-iliaques.

Le score SPARCC-IRM pour les sacro-iliaques a une échelle variant de 0 à 72 et le score SPARCC IRM pour le rachis de 0 à 108.

Pour les Spa axiales non radiographiques, une IRM est considérée positive lorsque le score SPARCC IRM est ≥ 2 pour à la fois les articulations sacro-iliaques et le rachis. [39]

9) SF-36 : Questionnaire généraliste de la qualité de vie

1.- En général, diriez-vous que votre santé est : (cocher ce que vous ressentez)

Excellente ___ Très bonne ___ Bonne ___ Satisfaisante ___ Mauvaise ___

2.- Par comparaison avec il y a un an, que diriez-vous sur votre santé aujourd'hui ?

Bien meilleure qu'il y a un an ___ Un peu meilleure qu'il y a un an ___
A peu près comme il y a un an ___ Un peu moins bonne qu'il y a un an ___
Pire qu'il y a un an ___

3.- vous pourriez vous livrer aux activités suivantes le même jour. Est-ce que votre état de santé vous impose des limites dans ces activités ? Si oui, dans quelle mesure ? (entourez la flèche).

a. Activités intenses : courir, soulever des objets lourds, faire du sport.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

b. Activités modérées : déplacer une table, passer l'aspirateur.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

c. Soulever et transporter les achats d'alimentation.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

d. Monter plusieurs étages à la suite.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

e. Monter un seul étage.

↓ ↓ ↓
 Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

f. Vous agenouiller, vous accroupir ou vous pencher très bas.

↓ ↓ ↓
 Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

g. Marcher plus d'un kilomètre et demi.

↓ ↓ ↓
 Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

h. Marcher plus de 500 mètres

↓ ↓ ↓
 Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

i. Marcher seulement 100 mètres.

↓ ↓ ↓
 Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

j. Prendre un bain, une douche ou vous habiller.

↓ ↓ ↓
 Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

4.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre santé ? (réponse : oui ou non à chaque ligne)

	oui	non
Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous ne l'espérez ?		
Trouver des limites au type de travail ou d'activités possibles ?		
Arriver à tout faire, mais au prix d'un effort		

5.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes parce que vous étiez déprimé ou anxieux ? (réponse : oui ou non à chaque ligne).

	oui	non
Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous n'espérez ?		
Ces activités n'ont pas été accomplies aussi soigneusement que d'habitude ?		

6.- Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état physique ou mental ont perturbé vos relations avec la famille, les amis, les voisins ou d'autres groupes ?

↓ ↓ ↓ ↓
 Pas du tout très peu assez fortement énormément

7.- Avez-vous enduré des souffrances physiques au cours des 4 dernières semaines ?

↓ ↓ ↓ ↓
 Pas du tout très peu assez fortement énormément

8.- Au cours des 4 dernières semaines la douleur a-t-elle gêné votre travail ou vos activités usuelles ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Pas du tout un peu modérément assez fortement énormément

9.- Ces 9 questions concernent ce qui s'est passé au cours de ces dernières 4 semaines. Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti. Comment vous sentiez-vous au cours de ces 4 semaines :

a. vous sentiez-vous très enthousiaste ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

b. étiez-vous très nerveux ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

c. étiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

d. vous sentiez-vous au calme, en paix ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

e. aviez-vous beaucoup d'énergie ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

f. étiez-vous triste et maussade ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

g. aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

h. étiez-vous quelqu'un d'heureux ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

i. vous êtes-vous senti fatigué(e) ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

10.- Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

11.- Ces affirmations sont-elles vraies ou fausses dans votre cas ?

a. il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

b. ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

c. je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave.

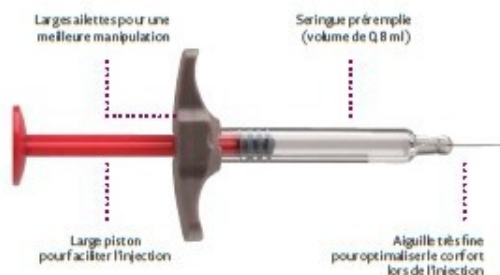
↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

d. mon état de santé est excellent.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

10) Guide de l'injection Humira® : seringue prérempli et stylo prérempli

GUIDE DE L'INJECTION AVEC LA SERINGUE PRÉREMPLIE



1 PREPARATION DE L'INJECTION



1. Sortez votre seringue du réfrigérateur 10 minutes avant l'injection. Vérifiez la date de péremption.



2. Lavez-vous les mains.



3. Préparez une surface propre pour y déposer la boîte avec les lingettes désinfectantes, du coton ou de la gaze et la seringue préremplie.

Choisissez l'endroit de l'injection.

Veillez juste à le varier d'une injection à l'autre de manière à instaurer un système de rotation:

- Ventre
- Haut des cuisses

Chaque nouvelle injection doit être faite à 3 cm au moins du dernier site d'injection.

Ne faites pas d'injection à un endroit où la peau est rouge ou indurée. Il peut s'agir de signes d'infection.

Comme tous les médicaments, un anti-TNF- α peut provoquer des effets indésirables, mais il ne survient pas systématiquement chez tout le monde. La plupart ont été légers ou peu importants. Cependant certains peuvent être sérieux et nécessiter un traitement.

Informez votre médecin immédiatement si vous constatez un des effets suivants:

- Une éruption cutanée évérée, de l'urticaire, ou d'autres signes de réactions allergiques;
- Un gonflement de la face, des mains, des pieds;
- Une gêne respiratoire, gêne en avalant;
- Essoufflement à l'effort ou en position allongée ou gonflement des pieds.

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants:

- Des signes d'infection tels que fièvre, sensations de nausées ou de malaise, plaies ou problèmes dentaires, brûlures en urinant;
- Une sensation de faiblesse ou de fatigue;
- Une toux;

- Des fourmillements;
- Un engourdissement;
- Une vision double;
- Une faiblesse des bras ou des jambes;
- Un « bouton » ou une plaie ouverte qui ne cicatrise pas;
- Signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur.

Informez votre médecin également:

- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire;
- Si vous devez être vacciné;
- Si vous êtes enceinte ou si vous souhaitez le devenir.

De plus:

- Lisez attentivement la notice qui se trouve dans la boîte de votre médicament;
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou pharmacien;
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice.

2 L'INJECTION



1. Prenez une lingette désinfectante et désinfectez le site d'injection sur votre peau. Veillez à ne plus toucher la partie désinfectée avant l'injection.



2. Retirez le capuchon de l'aiguille en faisant attention à ne pas la toucher. L'aiguille ne doit toucher aucune surface.



3. Avec une main, pincez fermement la zone nettoyée et désinfectée.

Avec l'autre main, positionnez l'aiguille à un angle de 45° par rapport au site d'injection.



4. En un petit mouvement rapide, enfoncez toute l'aiguille sous la peau.

5. Relâchez la peau.

6. Injectez lentement le produit. Comptez 20 à 30 secondes pour vider la seringue.

7. Quand la seringue est vide, retirez l'aiguille de la peau tout en respectant l'angle de 45°.

3 APRES L'INJECTION



1. Appuyez 10 secondes sur l'endroit d'injection avec un coton ou de la gaze. Un léger saignement est possible, mais ne frictionnez pas le site d'injection. Appliquez éventuellement un petit pansement.

2. Règle d'or:

La seringue ne doit jamais être réutilisée ! Ne jamais recapuchonner l'aiguille !

Une fois l'injection terminée, jetez la seringue dans un container prévu à cet effet.

Jetez également la lingette désinfectante à la poubelle.

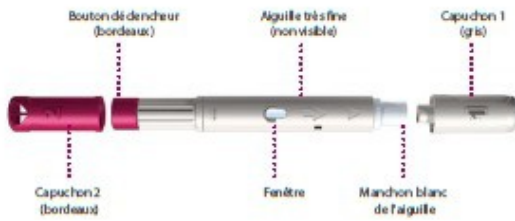
Pour consulter la vidéo d'injection, accédez au site ci-dessous :



www.humira-injection.be

abbvie

GUIDE DE L'INJECTION AVEC LE STYLO PRÉREMPLI



1 PREPARATION DE L'INJECTION



1. Sortez votre stylo du réfrigérateur 10 minutes avant l'injection. Vérifiez la date de péremption.



2. Lavez-vous les mains.



3. Préparez une surface propre pour y déposer la boîte avec les lingettes désinfectantes, du coton ou de la gaze et le stylo prérempli.

Choisissez l'endroit de l'injection.

Veillez juste à la varier d'une injection à l'autre de manière à instaurer un système de rotation:

- Ventre
- Haut des cuisses

Chaque nouvelle injection doit être faite à 3 cm au moins du dernier site d'injection.

Ne faites pas d'injection à un endroit où la peau est rouge ou indurée. Il peut s'agir de signes d'infection.

Comme tous les médicaments, un anti-TNFα peut provoquer des effets indésirables, mais il ne survient pas systématiquement chez tout le monde. La plupart sont légers ou peu importants. Cependant certains peuvent être sérieux et nécessiter un traitement.

Informez votre médecin immédiatement si vous constatez un des effets suivants:

- Une éruption cutanée érythémateuse, de l'urticaire, ou d'autres signes de réactions allergiques;
- Un gonflement de la face, des mains, des pieds;
- Une gêne respiratoire, gêne en avalant;
- Essoufflement à l'effort ou en position allongée ou gonflement des pieds.

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants:

- Des signes d'infection tels que fièvre, sensations de nausées ou de malaise, plaies ou problèmes dentaires, brûlures en urinant;
- Une sensation de faiblesse ou de fatigue;
- Une toux;

- Des fourmillements;
- Un engourdissement;
- Une vision double;
- Une faiblesse des bras ou des jambes;
- Un « bouton » ou une plaie ouverte qui ne cicatrise pas;
- Signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur.

Informez votre médecin également:

- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire;
- Si vous devez être vacciné;
- Si vous êtes enceinte ou si vous souhaitez le devenir.

De plus:

- Lisez attentivement la notice qui se trouve dans la boîte de votre médicament;
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou pharmacien;
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice.

2 L'INJECTION



1. Prenez une lingette désinfectante et désinfectez le site d'injection sur votre peau. Veillez à ne plus toucher la partie désinfectée avant l'injection.



2. Retirez le capuchon gris (1) puis retirez ensuite le capuchon bordeaux (2).



Attention : Ne pas appuyer sur le bouton déclencheur (bordeaux) tant que le stylo n'est pas positionné sur le site d'injection!



3. Pincez la zone de peau désinfectée d'une main et tenez de l'autre main le stylo selon un angle de 90° par rapport à la peau, en vous assurant que la fenêtre est bien visible.



4. Appuyez sur le bouton déclencheur (bordeaux) et entendez le « CLIC ».



5. Maintenez la pression et comptez 10 secondes.

6. Assurez-vous que l'indicateur jaune soit complètement visible dans la fenêtre et ne bouge plus.

7. Retirez le stylo.

3 APRES L'INJECTION



1. Appuyez 10 secondes sur l'endroit d'injection avec un coton ou de la gaze. Un léger saignement est possible, mais ne frictionnez pas le site d'injection. Appliquez éventuellement un petit pansement.

2. Règle d'or: **Le stylo ne doit jamais être réutilisé!**

Une fois l'injection terminée, jetez le stylo dans un container prévu à cet effet.

Jetez également la lingette désinfectante à la poubelle.

Pour consulter la vidéo d'injection, accédez au site ci-dessous :



www.humira-injection.be

Nom : COQUEREL
Prénom : Valentin

Titre de la thèse : Spondylarthrite ankylosante : place des anti-TNF α dans la stratégie thérapeutique.

Mots-clés : Spondylarthrite ankylosante, spondyloarthrite, prise en charge, stratégie thérapeutique, anti-TNF α , biosimilaires, cas d'un patient, conseils.

Résumé :

La spondyloarthrite est la deuxième maladie inflammatoire rhumatismale chronique la plus fréquente après la polyarthrite rhumatoïde. La spondyloarthrite fait partie d'un groupe d'affections rhumatismales inflammatoires appelé spondylarthropathies. Elle atteint préférentiellement les hommes jeunes.

Le siège de l'inflammation concerne les enthèses généralement au niveau du squelette axial mais parfois aussi au niveau des articulations périphériques. C'est une maladie à prédisposition génétique dont le gène le plus connu est le HLA-B27. La spondyloarthrite évolue sous forme de poussées inflammatoires avec principalement une atteinte lombo-pelvienne. Le délai du diagnostic est assez long et un des enjeux est un diagnostic précoce pour une prise en charge optimale.

Les piliers de la prise en charge de la spondyloarthrite axiale sont les AINS et la kinésithérapie. L'arrivée des anti-TNF α pour cette pathologie est un progrès majeur pour sa prise en charge grâce à leur efficacité incontestable. Ces biothérapies peuvent être proposées assez rapidement en cas d'activité persistante de la maladie malgré le traitement conventionnel. La surveillance des effets indésirables éventuels est importante.

Plusieurs voies de recherches sont en cours pour palier aux possibles échappements thérapeutiques. L'apparition des biosimilaires va permettre d'optimiser le rapport coût/efficacité.

L'illustration par le suivi d'un patient à l'officine permet d'explorer la pratique de cette prise en charge ardue. Le rôle de conseil au patient dans le respect du bon usage de la thérapeutique prend ici toute son importance pour le pharmacien d'officine.

Membres du jury :

Président : M. DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique – Praticien hospitalier, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Groupe hospitalier Loos Haubourdin.

Assesseur : M. FRIMAT Bruno, Maître de conférence associé – Praticien hospitalier, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Centre hospitalier de Lens.

Membre extérieur : M. BERCEZ Pascal, Docteur en pharmacie – Pharmacien titulaire d'officine, Vendegies-sur-Écaillon.