

Université de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille

Année Universitaire 2019/2020

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

**Soutenu publiquement le 23 janvier 2020
Par M^{me} Laure Vandervaeren**

Les biothérapies dans la Spondylarthrite Ankylosante

Membres du jury :

Président : Monsieur CARNOY Christophe, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur HERMANN Emmanuel, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseurs :

Monsieur BELARBI Karim-Ali, Chercheur à l'INSERM de Lille

Madame ROUSSELIERE Chloé, Pharmacien Hospitalier au CHU de Lille



Faculté de Pharmacie 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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique

M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

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	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
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.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire

Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
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	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

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

Professeurs Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie 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 chaleureusement Monsieur Hermann. Je lui suis particulièrement reconnaissante de m'avoir guidée et bien encouragée, avec patience et justesse, tout au long de ce travail. Il a su me recadrer pour rester dans le sujet. Son accompagnement dans l'élaboration de ma thèse m'a été très précieux.

Merci à Monsieur Carnoy d'avoir accepté de présider mon jury de thèse et de juger mon travail.

Je tiens à remercier Madame Rousselière et Monsieur Belarbi de m'avoir fait l'honneur d'être membres de mon jury de thèse.

Merci à ma famille d'avoir toujours été présente et de m'avoir soutenue tout au long de mes études. Je remercie en particulier ma mère (qui m'a inspiré ce sujet) et ma grand-mère ainsi que ma sœur Mélanie pour leurs encouragements. Merci à Jean-Charles pour sa présence à mes côtés.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	9
TABLE DES MATIERES.....	11
LISTE DES ABREVIATIONS	15
LISTE DES FIGURES.....	17
INTRODUCTION.....	19
1 LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE (SA).....	21
1.1 Définition.....	21
1.2 Historique de la SA	21
1.3 La SA dans les spondylarthropathies (SpA)	21
1.4 Classification ASAS des SA	22
1.5 Epidémiologie	22
1.5.1 Prévalence et incidence.....	22
1.5.2 Sexe ratio	23
1.5.3 Age de début	23
1.5.4 Evolution de la maladie	23
1.5.5 Pronostic et facteurs prédictifs de sévérité.....	25
1.5.6 La mortalité	25
1.5.7 Les étiologies et les mécanismes physiopathologiques	26
1.6 Les manifestations cliniques	26
1.6.1 Tableau général	26
1.6.1.1 La douleur	27
1.6.1.2 L'enthésite	27
1.6.1.3 L'ankylose.....	28
1.6.2 Le syndrome axial	29
1.6.2.1 Le syndrome pelvirachidien	29
1.6.2.1.1 La sacro-iliite et la pygalgie.....	30
1.6.2.1.2 L'atteinte rachidienne.....	30
1.6.2.2 L'atteinte thoracique	31
1.6.2.3 L'atteinte cervicale.....	32

1.6.3	L'atteinte périphérique.....	33
1.6.3.1	L'atteinte périphérique enthésique	33
1.6.3.1.1	La talalgie.....	33
1.6.3.1.2	Les autres enthésites périphériques.....	33
1.6.3.2	L'atteinte périphérique articulaire.....	33
1.6.3.2.1	La coxite.....	34
1.6.3.2.2	Les dactylites	34
1.6.4	Les manifestations extra-rhumatismales.....	34
1.6.4.1	L'atteinte oculaire : l'uvéite antérieure aiguë.....	35
1.6.4.2	L'atteinte cutanée : le psoriasis	36
1.6.4.3	Les manifestations intestinales.....	36
1.6.4.4	L'atteinte rénale.....	36
1.6.4.5	L'atteinte cardiaque.....	37
1.6.4.5.1	L'insuffisance aortique.....	37
1.6.4.5.2	Les troubles de la conduction.....	37
1.6.4.6	L'atteinte pulmonaire	37
1.6.4.7	L'atteinte osseuse : l'ostéoporose	38
1.6.5	Le vécu du patient	38
1.7	Diagnostic.....	38
1.7.1	Diagnostic biologique	39
1.7.1.1	CRP et/ou VS	39
1.7.1.2	HLA-B27	39
1.7.2	Diagnostic par Imagerie	39
1.7.2.1	Radiographie	39
1.7.2.2	IRM.....	40
1.7.3	Critères de diagnostic	41
1.7.3.1	Les critères d'Amor	41
1.7.3.2	Critères de New-York modifiés en 1984	42
1.7.3.3	Les critères de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG)	42
1.7.3.4	Critères ASAS	43
1.7.4	Critères d'activité.....	44
1.7.4.1	L'évaluation de l'évolution de la maladie	44
1.7.4.1.1	Evaluation de l'inflammation.....	45
1.7.4.1.2	Evaluation de la douleur.....	45
1.7.4.1.3	Evaluation de la mobilité rachidienne	45
1.7.4.1.3.1	Distance doigt-sol.....	45
1.7.4.1.3.2	La mesure de la distance occiput-mur	45
1.7.4.1.3.3	Le test de l'ampliation thoracique	45
1.7.4.1.3.4	Le test de Schöber modifié.....	46
1.7.4.1.4	Evaluation de l'activité de la maladie	46
1.7.4.1.4.1	Indice de BASDAI	46
1.7.4.1.4.2	Score ASDAS	47
1.7.4.1.5	Evaluation l'évolution de l'handicap fonctionnel	47
1.7.4.1.6	Evaluation de l'évolution structurale	48
1.7.4.1.7	Autres scores d'évaluation	48

1.8	Le rôle du pharmacien	49
2	TRAITEMENT DE LA SA.....	51
2.1	Les biomédicaments	52
2.1.1	Histoire	53
2.1.2	L'immunothérapie	53
2.1.2.1	L'importance de la sélectivité de l'antigène	54
2.1.2.2	La maîtrise de la réponse immunologique.....	55
2.1.2.3	L'amélioration de la tolérance	55
2.1.3	Classification des biomédicaments.....	56
2.1.4	Production des biomédicaments	57
2.1.5	Les biosimilaires.....	58
2.2	Les biothérapies dans la SA.....	59
2.2.1	Structure et posologie	59
2.2.1.1	L'infliximab.....	59
2.2.1.2	L'adalimumab	59
2.2.1.3	Le golimumab.....	60
2.2.1.4	Le certolizumab.....	60
2.2.1.5	L'etanercept	60
2.2.1.6	Le secukinumab	60
2.2.2	Paramètres pharmacocinétiques.....	61
2.2.3	Paramètres pharmacodynamiques	62
2.2.4	Efficacité clinique.....	64
2.2.4.1	L'efficacité sur les différentes formes cliniques.....	64
2.2.4.1.1	Les formes ankylosées	65
2.2.4.1.2	Les spondylarthrites axiales non-radiographiques	65
2.2.4.1.3	Les formes enthésitiques.....	65
2.2.4.1.4	Les formes périphériques	65
2.2.4.2	L'efficacité dans les manifestations extra-articulaires.....	65
2.2.4.3	L'efficacité structurale	66
2.2.4.4	L'efficacité sur la qualité de vie.....	66
2.2.4.5	Le maintien de l'efficacité dans le temps	66
2.2.4.6	L'apport économique.....	67
2.2.4.7	L'efficacité des différentes molécules	67
2.2.4.7.1	L'infliximab	67
2.2.4.7.2	L'adalimumab, le golimumab et le certolizumab	68
2.2.4.7.3	L'etanercept.....	68
2.2.4.7.4	Le secukinumab	68
2.2.5	Effets indésirables des ANTI-TNF.....	69
2.2.5.1	Evaluation de la tolérance	69
2.2.5.2	Effets indésirables liés à l'injection	71
2.2.5.3	Immunogénicité.....	71
2.2.5.4	Infections opportunistes	72
2.2.5.5	El paradoxaux.....	74

2.2.5.6	Insuffisance Cardiaque.....	75
2.2.5.7	Cancer.....	75
2.2.5.7.1	Néoplasies solides.....	75
2.2.5.7.2	Leucémies myéloblastiques.....	76
2.2.5.8	Effets indésirables neurologiques.....	76
2.2.5.8.1	Le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.....	77
2.2.5.8.2	Les lésions démyélinisantes centrales.....	77
2.2.5.8.3	Les atteintes du système nerveux périphérique.....	78
2.2.5.9	Indications des biothérapies dans la SA.....	78
2.2.5.10	Recommandations.....	79
2.2.5.11	Initiation d'une biothérapie chez un SA.....	81
2.2.5.12	Contre-indications.....	82
2.2.5.12.1	Les Contre-indications absolues.....	82
2.2.5.12.2	Les contre-indications relatives.....	83
2.2.5.13	Facteurs prédictifs de réponse.....	83
2.2.5.14	Adaptation thérapeutique.....	84
2.2.5.15	Suivi de l'efficacité et de la tolérance du traitement.....	86
2.2.5.16	Au comptoir officinal.....	87
2.2.5.16.1	L'ordonnance.....	87
2.2.5.16.2	Conseils du pharmacien.....	87

CONCLUSION..... 91

BIBLIOGRAPHIE..... 93

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALD	Affection Longue Durée
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASspiMRI	Ankylosing Spondylitis Spine Magnetix Resonance Imaging
ADCC	Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity
ACM	Anticorps Monoclonaux
AINS	Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index
BAS-G	Bath Ankylosing Spondylitis Global Score
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BMP	Bone Morphogenetic Protein
CDC	Complement-dependent cytotoxicity
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CI	Contre-Indication
CRP	C-reactive Protein
DMARDs	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
EVA	Echelle Visuelle Analogique
EI	Effet Indésirable
EMG	ElectroMyoGramme
EULAR	European League Against Rheumatism
ESSG	European Spondylarthropathy Study Group
Fab	Fragment Antigen-Binding
Fc	Fragment constant ou cristallisable
HAQ	Health Assesement Questionnaire
HLA	Human Leukocyte Antigen
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
Ig	Immunoglobuline
IFN γ	Interféron gamma
IL	Interleukine
IDR	Intra-Dermo-Réaction
IM	intra-musculaire

IV	intraveineux
kDa	Kilo-Dalton
LcT	Lymphocyte T
MAI	Maladie Auto-Immune
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
NK	Natural Killer
NFS	Numération de Formule Sanguine
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
PRES	Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome
RANKL	RANK Ligand
FcRn	Récepteur néofoetal Fc
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RP	Rhumatisme Psoriasique
ROR	Rougeole Oreillons Rubéole
SEP	Sclérose En Plaques
SC	sous-cutané
SA	Spondylarthrite Ankylosante
SpA	Spondylarthropathie
SAPHO	Synovite-Acné-Pustulose-Hyperostose-Ostéite
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
TB	Tuberculose
TNF	Tumor Necrosis Factor
vs	versus
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VZV	Virus Zona Varicelle
VS	Vitesse de Sédimentation

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : la fréquence de la SA dans le monde	23
Figure 2 : tableau clinique général (23).....	26
Figure 3 : localisations des atteintes (24).....	27
Figure 4 : ankylose (24).	29
Figure 5 : localisations des atteintes (24).....	30
Figure 6 : colonne de bambou (31).	31
Figure 7 : perte de l'horizontalité du regard (34).....	32
Figure 8 : talalgie (35).....	33
Figure 9 : dactylite (40).....	34
Figure 10 : localisations des manifestations extra-rhumatismales (41).....	35
Figure 11 : le pharmacien face aux prédispositions et signaux d'alerte de la SA.....	49
Figure 12 : orientation vers le rhumatologue.	50
Figure 13 : rôle du pharmacien dans la prévention des complications.	50
Figure 14 : historique de l'avènement de l'immunothérapie.	53
Figure 15 : la structure de l'anticorps.....	55
Figure 16 : la technique des hybridomes (76).....	57
Figure 18 : le mécanisme d'action des anticorps monoclonaux anti-TNF (102).	63
Figure 19 : le mécanisme d'action de l'etanercept (103).....	64
Figure 20 : le stylo Cosentyx.....	88
Figure 21 : schéma d'administration : stériliser la zone, enlever le bouchon, piquer verticalement et finalement se débarrasser du stylo dans une boîte DASRI.....	88

INTRODUCTION

J'ai choisi le sujet des biothérapies dans la spondylarthrite ankylosante (SA) pour plusieurs raisons :

- J'ai été touchée de près par la SA. En effet, ma mère en souffre depuis des années. En tant que pharmacienne, j'ai également pu suivre des patients qui en sont atteints.
- J'ai un intérêt prononcé pour l'immunologie et les maladies auto-immunes du fait qu'elles concernent l'individu dans son entièreté. La SA est une maladie qui garde beaucoup de mystères quant à ses étiologies, en faisant intervenir la génétique et l'environnement.
- J'ai été curieuse d'en savoir d'avantage sur la révolution scientifique que sont les biothérapies. Ces découvertes ont débouché sur de nouveaux traitements très intéressants de la SA.
- Les coûts importants de ces traitements m'ont donné envie d'approcher de plus près la question rapport coût/efficacité.

La SA est une maladie très invalidante pouvant avoir un retentissement fonctionnel majeur. En effet, elle se manifeste le plus souvent par des douleurs nocturnes au niveau lombaire, thoracique et articulaire. Son évolution par poussées conduit à un enraidissement progressif de la colonne vertébrale aboutissant à une cyphose. D'autres signes extra-articulaires peuvent être révélateurs de la maladie, notamment l'uvéite antérieure aigue, le psoriasis, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Les traitements utilisés ne suffisent ni à soulager durablement la douleur ni à arrêter l'évolution de la maladie. Les anti-TNF alpha ont cependant apporté une réelle amélioration dans la prise en charge de cette pathologie. Ils ont pu diminuer la douleur et améliorer la mobilité chez une grande proportion de patients non soulagés par les AINS. Après 15 ans d'utilisation des anti-TNF, une nouvelle biothérapie est apparue dans l'arsenal thérapeutique : le secukinumab.

Dans une première partie, je vous présente la maladie et dans la seconde, je me suis concentrée sur la place des biothérapies dans le parcours de soins des patients souffrants de SA.

Dans la partie sur la SA, je commence par la définir, par retracer son histoire et par la positionner dans l'ensemble de maladies que constituent les spondylarthropathies et leurs différentes classifications. Après quelques précisions épidémiologiques, je

présente les différentes manifestations cliniques et les critères de diagnostic. Je termine la première partie en établissant les mécanismes pathologiques et les hypothèses étiologiques.

J'entame la seconde partie par des généralités sur les biothérapies : leur histoire, leur classification, leur production et quelques mots sur les biosimilaires. Ensuite, je me concentre sur les biothérapies utilisées dans la SA. Puisque ces biothérapies se séparent en deux types : les anti-TNF et l'anti-IL17, je mets en violet le second médicament pour bien faire la différence. Je m'arrête sur la structure et la posologie des différentes molécules. Je m'intéresse à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamie de ces biothérapies. Le point culminant de ce manuscrit est la question de l'efficacité clinique face aux effets indésirables des thérapies. Je terminerai par passer en revue les utilisations en pratique de ces biothérapies dans la SA et par le suivi concret du patient à l'officine.

Nous nous limiterons au domaine pharmacologique, en laissant de côté les traitements non-pharmacologiques tels que la chirurgie, la rééducation, la balnéothérapie, l'ETP et nous n'aborderons pas la prise en charge socio-professionnelle du patient (les réseaux de prise en charge les associations de patients, les aides légales). Bien que le patient est au centre d'un réseau de professionnels de santé comprenant l'infirmière, le kinésithérapeute, le dentiste, le généraliste, etc., ici nous nous focaliserons sur la place du pharmacien.

1 La spondylarthrite ankylosante (SA)

1.1 Définition

La spondylarthrite ankylosante (SA) est un rhumatisme inflammatoire chronique du pelvis et du rachis (spondyl), ankylosant à un stade avancé. L'inflammation vise les **enthèses** qui sont les zones d'insertion des ligaments, des tendons et des capsules articulaires sur l'os. Ce processus inflammatoire aboutit à l'ossification des enthèses qui se manifeste par la réduction, voire l'immobilisation des articulations, aboutissant à une ankylose handicapante irréversible (1).

1.2 Historique de la SA

Jusqu'au milieu des années 1900, les pays anglo-saxons regroupaient tous les rhumatismes inflammatoires dans la catégorie des spondylarthropathies (SpA) ou arthrites rhumatoïdes. Dans les années 70, une enquête épidémiologique (2) a permis de séparer clairement la SA des autres spondylarthropathies. En 1978, Brewerton isole la SA par une étude sur le gène HLA-B27 (3).

1.3 La SA dans les spondylarthropathies (SpA)

La SA est la forme la plus caractéristique, la plus fréquente et la plus sévère des SpA. Les SpA ont en commun principalement le gène HLA-B27 et l'enthésite. Au fil du temps, un même patient peut passer d'une affection à une autre dans le groupe des SpA.

Il ne faut pas confondre les SpA avec la polyarthrite rhumatoïde (PR) typiquement reconnue par la présence du facteur rhumatoïde. Le gène HLA-B27 et l'enthésite en sont d'ailleurs absents.

Les spondylarthropathies (SpA) regroupent les affections rhumatismales inflammatoires chroniques suivantes :

- la SA ;
- le rhumatisme psoriasique (RP) ;
- les arthrites associées aux entérocolopathies inflammatoires ;
- les arthrites réactionnelles dont le syndrome oculo-urétéro-synovial (de Fiessinger-Leroy-Reiter) et la synovite-acné-pustulose-hyperostose-ostéite (syndrome SAPHO) (4) dont l'appartenance aux SpA est discutée ;
- et enfin les SpA indifférenciées (5) ;

1.4 Classification ASAS des SA

En 2009, la classification de l'Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) permet de mieux orienter la prise en charge thérapeutique selon la présentation clinique prédominante.

Il existe une forme axiale et une forme périphérique :

1. La **SA de forme axiale** touche surtout les articulations sacro-iliaques et celles du rachis.
2. La **SA de forme périphérique** touche les articulations périphériques. Elle est définie soit comme érosive, soit comme non-érosive.

1.5 Epidémiologie

1.5.1 Prévalence et incidence

La prévalence (5) est difficile à évaluer à cause des différences de méthodes et de l'évolution des critères diagnostiques incluant des formes frustrées ou incomplètes. Après la polyarthrite rhumatoïde (PR), la SA est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent (5). En règle générale, la prévalence de la SA est proportionnelle à la fréquence de l'antigène HLA-B27 qui varie selon l'ethnie (6).

Dans les populations caucasiennes, la prévalence de la SA de 0,10 à 1,60 % avec des chiffres souvent plus élevés dans le Nord de l'Europe et avec de grandes variations selon les ethnies (7). La prévalence en France est évaluée à 0,3%, voire plus élevée (5). La caisse d'assurance maladie du régime général français relève une fréquence de 0,047% des assurés en affection longue durée (ALD) pour SA grave.

L'incidence de la SA dans le monde est de 0,5 à 14 pour 100 000 personnes par an (6) mais se heurte à la difficulté à déceler les formes débutantes.

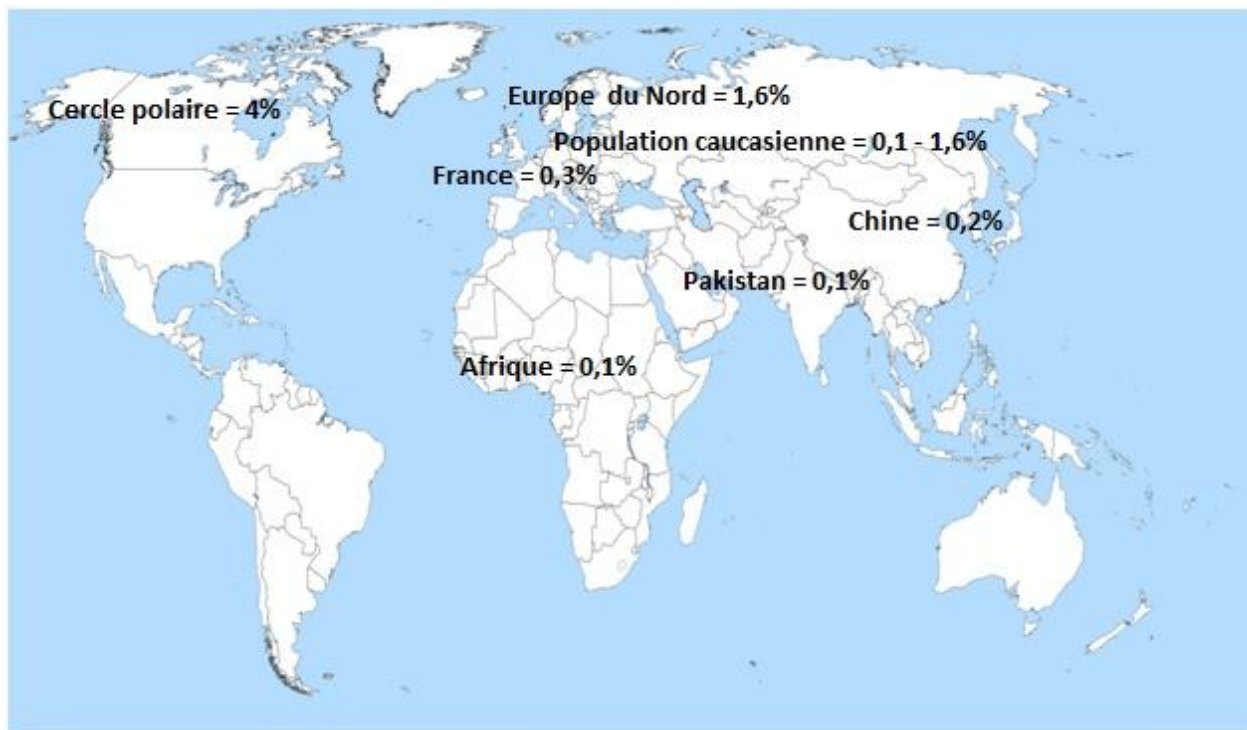


Figure 1 : la fréquence de la SA dans le monde

1.5.2 Sexe ratio

La SA touche les deux sexes. Elle a longtemps semblé plus fréquente chez l'homme avec un sexe ratio estimé à 2/1 ou 3/1 (8). En réalité, la SA est aussi fréquente chez les hommes que chez les femmes mais elle touche les hommes beaucoup plus jeunes et de manière plus sévère (3,9).

1.5.3 Age de début

Dans la majorité des cas, les premiers symptômes apparaissent chez le sujet jeune, entre 15 et 40 ans, le plus souvent avant 30 ans et rarement après 45 ans (8,10). Le pronostic est souvent plus mauvais lorsque la maladie débute chez le sujet jeune.

1.5.4 Evolution de la maladie

La SA est une maladie chronique qui évolue sur plusieurs années. Dans les 10 premières années (11–13), les **douleurs** chroniques, la **raideur** rachidienne et la **fatigue** altèrent la qualité de vie du patient. Il arrive fréquemment que la maladie cesse d'évoluer après 15 à 20 ans mais une nouvelle poussée est toujours possible. Cependant, lorsque l'ankylose apparaît, il n'y a plus de douleur.

La durée et l'intensité des épisodes douloureux peuvent fortement varier d'un patient à l'autre :

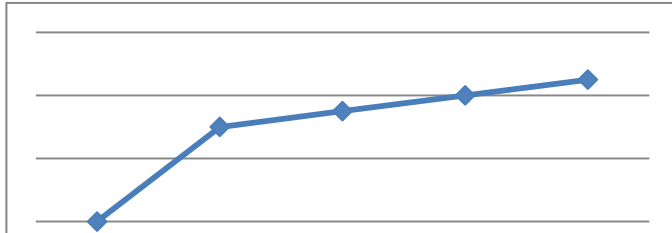
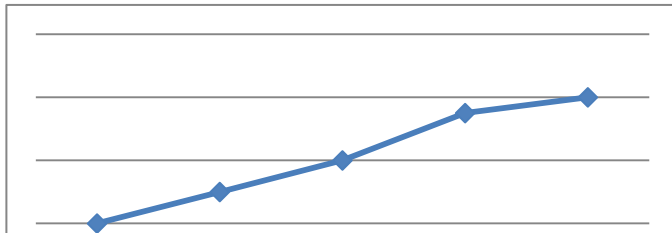
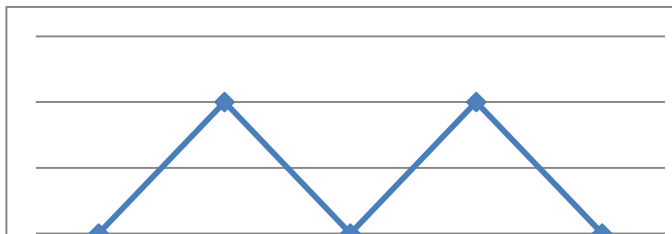
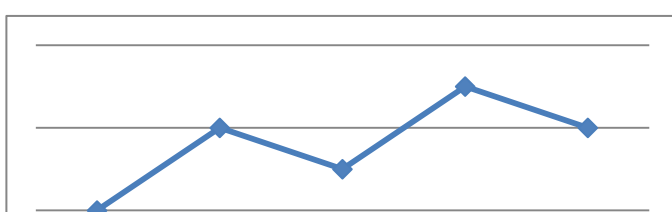
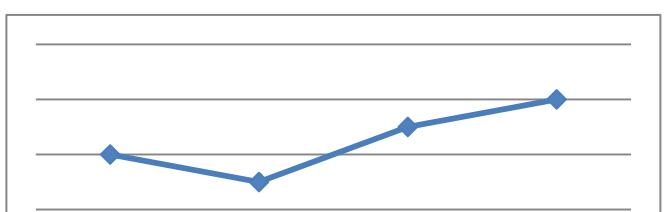
<ul style="list-style-type: none"> Le début peut être brutal avec souvent une atteinte de la hanche et l'évolution rapide, surtout chez le sujet jeune. 	
<ul style="list-style-type: none"> Mais dans la plupart des cas, les symptômes apparaissent progressivement et s'aggravent en plusieurs mois. 	
<ul style="list-style-type: none"> Les poussées de quelques jours ou semaines peuvent être suivies de périodes de rémission complète. 	
<ul style="list-style-type: none"> Moins fréquemment, l'évolution est continue, avec toutefois des périodes d'exacerbation des manifestations fonctionnelles. 	
<ul style="list-style-type: none"> Dans d'autres cas, l'atteinte intermittente initiale est suivie, après quelques années, d'une évolution continue. 	

Tableau 1 : les différentes évolutions de la SA

Tableau 1 : les schémas d'évolution.

Sur le plan fonctionnel, trois formes évolutives ont été identifiées :

1. Les **formes frustrées** avec peu de raideur rachidienne, même après une longue évolution ;
2. Les **formes latentes** où les douleurs laissent rapidement place à une ankylose diffuse ;

3. Les **formes graves**, rapidement évolutives, avec des douleurs importantes et de grandes déformations responsables d'une impotence fonctionnelle majeure.

Dans la grande majorité des cas, l'extension des symptômes pelvirachidiens est ascendante mais parfois l'atteinte de plusieurs segments rachidiens est simultanée.

1.5.5 Pronostic et facteurs prédictifs de sévérité

Les formes bénignes de SA sont fréquentes et le pronostic général est meilleur grâce à l'amélioration de la prise en charge. Cependant, c'est une maladie chronique qui altère fortement la qualité de vie et l'évolution vers l'ankylose est handicapante.

Les facteurs prédictifs de sévérité pour la SA (14–16) sont :

- un début avant l'âge de 16 ans ;
- le sexe masculin ;
- l'atteinte de la hanche ;
- une vitesse de sédimentation (VS) supérieure à 30 mm/h ;
- une limitation de la mobilité rachidienne ;
- un doigt ou un orteil avec l'aspect de saucisse ;
- une oligoarthrite et ;
- une faible efficacité des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).

Si au moins trois de ces facteurs sont présents, dont une atteinte de la hanche, alors la SA a un risque élevé d'évoluer vers une forme sévère.

Le mode de vie a un impact sur la maladie. En effet, un milieu socio-économique défavorisé, un travail physique important ou une activité professionnelle contraignante sont des facteurs prédictifs de sévérité.

1.5.6 La mortalité

Les patients ne meurent pas de la SA en tant que telle mais ce sont les complications dans les formes sévères de la SA qui diminuent leur espérance de vie (17–21).

Les causes principales sont :

- l'insuffisance aortique, les troubles du rythme et les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire (22).
- les déformations rachidiennes avec retentissement neurologique et insuffisance respiratoire ;
- l'amylose, qui est une accumulation dans le rein de la protéine amyloïde aboutissant à une insuffisance rénale.

1.5.7 Les étiologies et les mécanismes physiopathologiques

L'étiologie n'est pas totalement élucidée mais un terrain génétique prédisposant, dominé par l'antigène HLA-B27, est établi. Il y a 4 mécanismes qui peuvent expliquer l'association HLA-B27 et SA :

- La théorie du mimétisme cellulaire ;
- Le HLA-B27 pourrait faire persister certains germes responsables de réactions inflammatoires dans les enthèses ;
- Le mauvais repliage de la chaîne lourde d'HLA-B27 ;
- La formation d'homodimères de chaînes lourdes HLA-B27.

1.6 Les manifestations cliniques

1.6.1 Tableau général

La douleur, l'enthésite (inflammation) et l'ankylose caractérisent la SA.

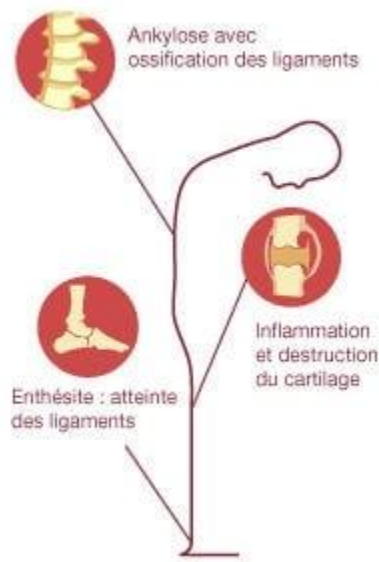


Figure 2 : tableau clinique général (23)

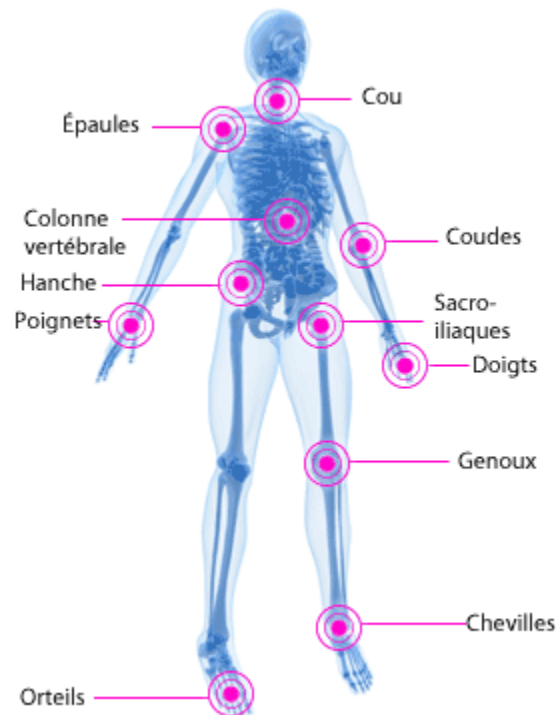


Figure 3 : localisations des atteintes (24).

1.6.1.1 La douleur

Les douleurs inflammatoires surviennent surtout la nuit, principalement en seconde partie de nuit. Un dérouillage matinal d'une demi-heure à deux heures est suivi d'une amélioration en cours de journée.

Les douleurs de la SA sont variables et difficiles à définir. Chez certaines personnes, les poussées douloureuses alternent avec des phases d'accalmie. Chez d'autres, la douleur est présente continuellement. Les douleurs peuvent parfois mettre un ou deux jours à apparaître ou à disparaître. Elles peuvent être ravivées par l'humidité et le froid ou renforcées par le stress. Certains mouvements tels que le port de charge peuvent les déclencher ou les aggraver. Les pressions telles que les bousculades ou les poignées de main sont douloureuses. Un tiers des patients affirment que rien ne les soulage, alors que les autres patients sont aidés par les antalgiques, l'exercice et la détente (24).

1.6.1.2 L'enthésite

Les enthèses sont les zones d'insertion des ligaments, des tendons et des capsules articulaires sur l'os. Elles sont les cibles privilégiées des SA et donc un élément déterminant du diagnostic. L'enthésite est caractérisée par un syndrome inflammatoire

douloureux local, réveillé par la palpation ou la pression. Elle est difficile à soulager et évolue facilement en mode chronique.

L'enthésopathie inflammatoire évolue en 3 phases :

1° Une phase inflammatoire initiale qui entraîne des érosions osseuses sous le cartilage ;

2° Une phase de fibrose cicatricielle de l'enthèse ;

3° Une phase d'ossification de l'enthèse (donc pas à l'endroit de l'érosion), qui peut s'étendre dans le ligament ou le tendon, formant un **enthésophyte**, ou dans le périoste, alors à l'origine d'appositions périostées.

Dans le rachis, les enthésophytes sont appelés "syndesmophytes". En périphérie, les enthésites entraînent également une calcification jusqu'à l'ossification des articulations.

1.6.1.3 L'ankylose

Dans la SA, l'inflammation, suivie d'ossification, aboutit à de l'ankylose. L'ankylose est la diminution voire la suppression des mouvements articulaires. C'est au niveau du rachis qu'elle est la plus handicapante.

A ce stade de l'évolution, les douleurs typiques disparaissent mais le patient a perdu de la mobilité de la colonne, de façon irréversible. Cette raideur peut se faire dans une position normale ou dans une position vicieuse. Les attitudes anormales sont le plus souvent la perte de la lordose lombaire (cyphose), la flexion de la hanche compensée par une flexion des genoux, et la fonte des muscles fessiers. La cyphose dorsale entraîne une position penchée en avant avec projection de la tête en avant que le patient essaie de corriger en relevant la tête. En cas d'atteinte cervicale, le patient ne peut alors plus relever la tête, et l'inclinaison vers le bas de l'axe du regard limite son champs visuel. En plus, l'ankylose en position courbée restreint l'expansion de la cage thoracique, d'où une insuffisance respiratoire (13). Ce stade très évolué n'est heureusement plus retrouvé de nos jours grâce à une meilleure connaissance de la maladie et aux nouveaux traitements.

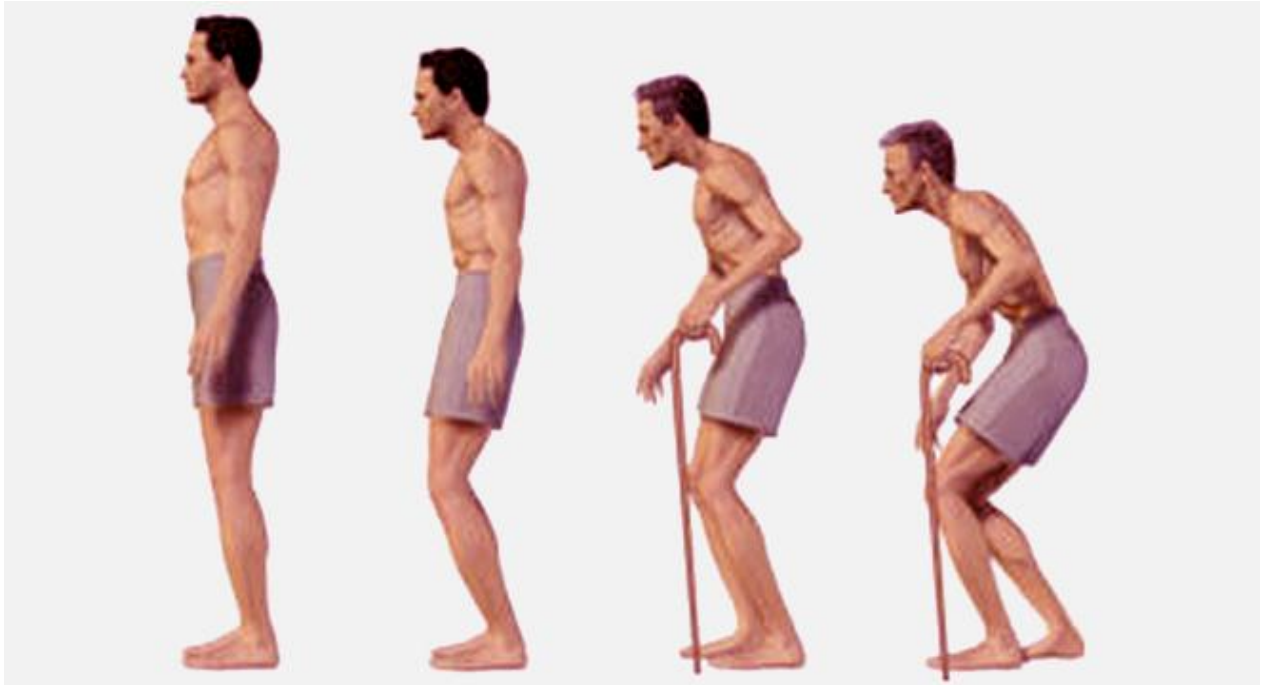


Figure 4 : ankylose (24).

1.6.2 Le syndrome axial

Le syndrome axial comprend le syndrome pelvirachidien, l'atteinte thoracique et l'atteinte cervicale.

1.6.2.1 Le syndrome pelvirachidien

Le syndrome pelvirachidien axial traduit l'inflammation des enthèses du rachis et des sacro-iliaques.

Inaugural dans près de deux tiers des cas, le syndrome pelvirachidien se caractérise par des **douleurs** lombaires, dorsolombaires et fessières hautes. Les douleurs évoluent par crises de quelques jours à quelques semaines. La symptomatologie évolue classiquement sur un rythme horaire inflammatoire. Elle réveille le patient dans la deuxième moitié de la nuit, conduisant parfois à la prise d'antalgiques.

La **raideur** lombaire est un signe constant et concerne tous les mouvements lombaires. Elle est mesurée par l'indice de Schöber (25). Au début de la maladie, la raideur matinale disparaît en cours de journée, atténuée par l'exercice physique. Mais dans les stades plus avancés, elle est permanente et associée à une atrophie des muscles lombaires.

1.6.2.1.1 La sacro-iliite et la pygalgie

La sacro-iliite est une inflammation chronique de l'articulation sacro-iliaque. L'atteinte sacro-iliaque radiologique est indispensable pour poser le diagnostic de SA. Après une phase d'érosion des berges articulaires, la phase ossifiante des sacro-iliaques se traduit par une condensation osseuse qui peut aller jusqu'à l'ankylose articulaire complète. La sacro-iliite se traduit par des douleurs fessières.

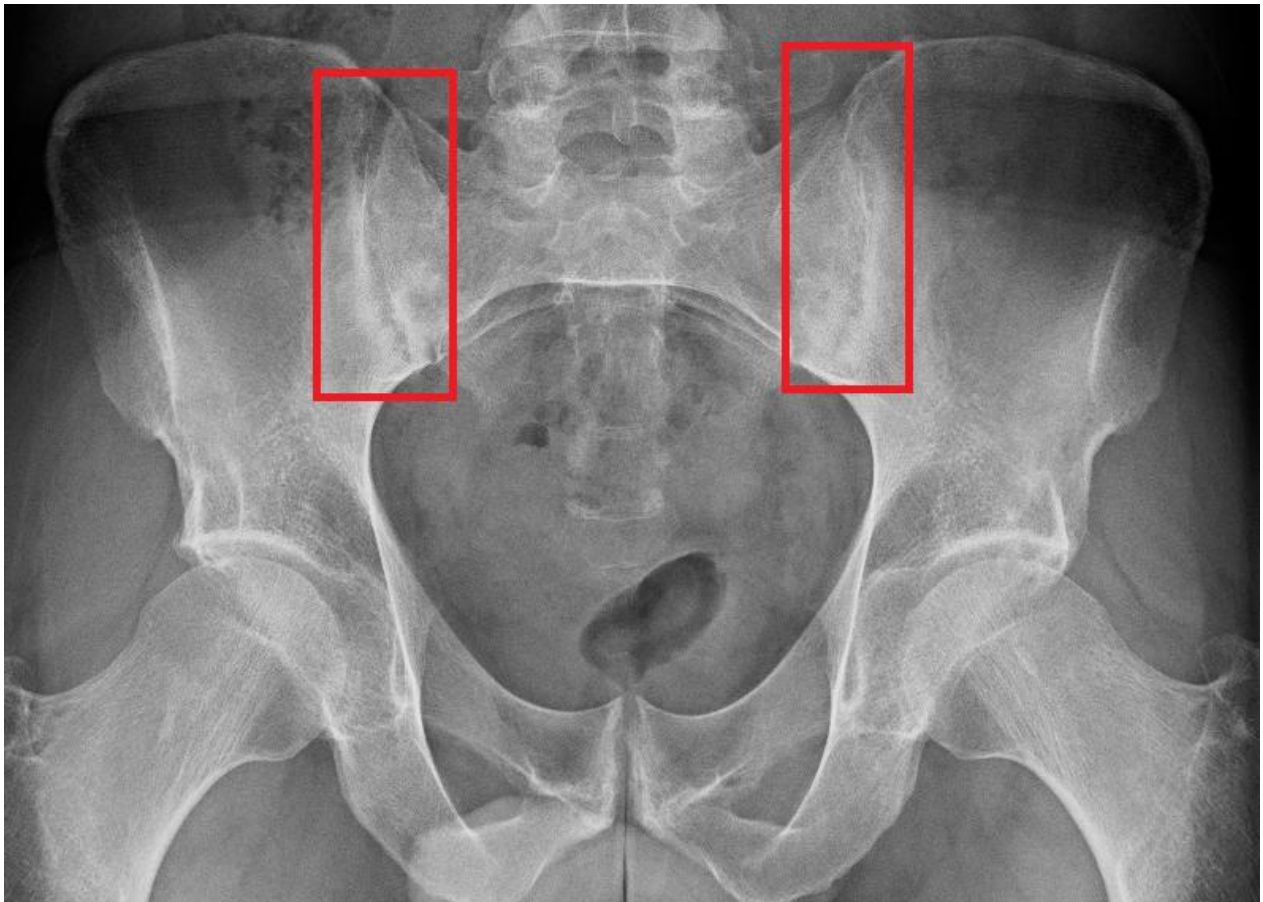


Figure 5 : localisations des atteintes (24).

La pygalgie est une douleur fessière haute uni- ou bilatérale, ou à bascule lorsqu'elle alterne d'un côté et de l'autre après une période de plusieurs semaines ou mois (8). Elle irradie volontiers à la face postérieure ou postéro externe de la cuisse, sans dépasser le genou. La pygalgie débute par une douleur intense survenant la nuit et provoquant des réveils nocturnes. Elle est peu calmée par l'exercice et pas du tout par le repos. Cette pygalgie reste un **foyer central** de la douleur et peut être à l'origine d'une boiterie.

1.6.2.1.2 L'atteinte rachidienne

L'ossification des enthèses des ligaments intervertébraux du rachis est fréquente et peut aller jusqu'à la formation de fins spicules osseux verticaux, appelés **syndesmophytes**

et observés par radiographie. Ceux-ci ont tendance à fusionner entre eux, formant des ponts osseux qui unissent les corps vertébraux, à l'origine de l'ankylose rachidienne de la SA (26). L'image radiographique de la colonne vertébrale fait alors penser à une **colonne de bambou** (27). Les facteurs qui favorisent l'apparition des syndesmophytes sont d'être de sexe masculin, d'avoir déjà des syndesmophytes et d'avoir initialement un niveau de CRP élevé



Figure 6 : colonne de bambou (31).

1.6.2.2 L'atteinte thoracique

L'atteinte thoracique (28) concerne l'inflammation des vertèbres dorsales mais également des articulations costo-vertébrales et intercostales. Les douleurs de la paroi thoracique antérieure sont dues aux arthrites manubrio-sternales, sterno-claviculaires, chondro-costales, ou chondro-sternales. Elle est fréquente et de rythme inflammatoire.

Cette inflammation douloureuse nocturne peut entraîner une difficulté à l'inspiration profonde, une sensation d'oppression thoracique et une réduction de la capacité de ventilation pulmonaire.

1.6.2.3 L'atteinte cervicale

L'atteinte de la charnière cervico-occipitale se traduit par des douleurs cervicales et occipitales postérieures irradiant vers le cuir chevelu et pouvant alors simuler une atteinte migraineuse ou des céphalées inflammatoires. La raideur est nocturne et matinale, avec des irradiations vers les trapèzes et les omoplates. L'atteinte cervicale est rarement présente à la phase initiale. L'évolution ankylosante se fait vers une déformation du cou en projection antérieure avec hyperextension de la tête pour conserver l'horizontalité du regard, déformation quantifiée par la mesure de la distance occiput-mur (29).

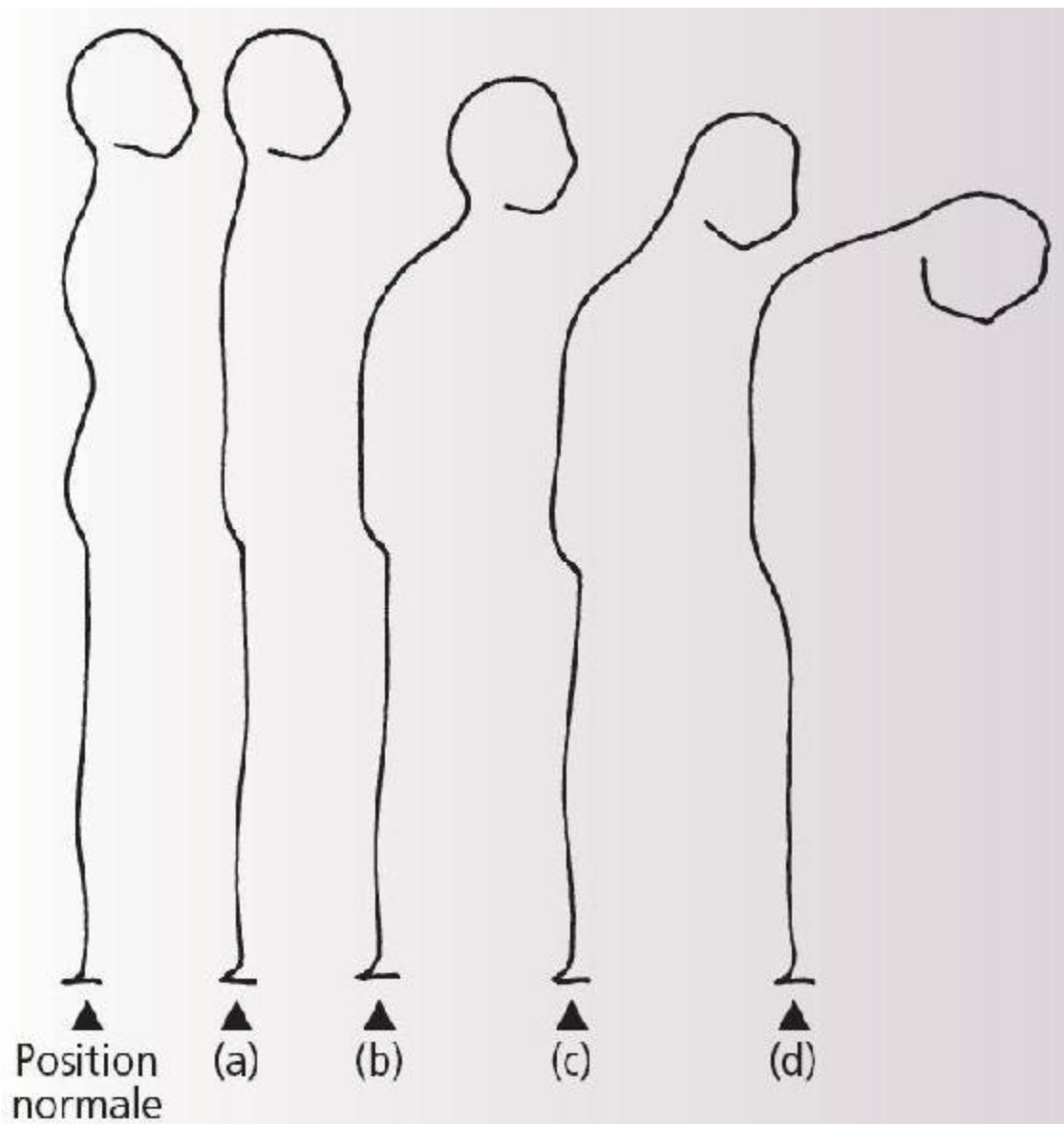


Figure 7 : perte de l'horizontalité du regard (34).

1.6.3 L'atteinte périphérique

Les arthrites périphériques sont de deux types : périphérique enthésique et périphérique articulaire.

1.6.3.1 L'atteinte périphérique enthésique

1.6.3.1.1 La talalgie

Le calcanéum étant particulièrement riche en enthèses, les talalgies inflammatoires rétro- et sous-calcanéennes sont fréquentes et doivent faire évoquer le diagnostic de SA chez le sujet jeune. Ce sont des talalgies à bascule (d'un côté puis de l'autre), exacerbées au repos. Elles sont matinales et se manifestent lors des premiers pas plutôt qu'en pleine nuit. Contrairement aux talalgies mécaniques, elles s'améliorent à la marche mais ne disparaissent pas. Elle doit être différenciée d'une épicondylite ou d'une tendinopathie d'Achille, dues à des problèmes d'insertions tendineuses fréquents chez les sportifs de plus de 30 ans.

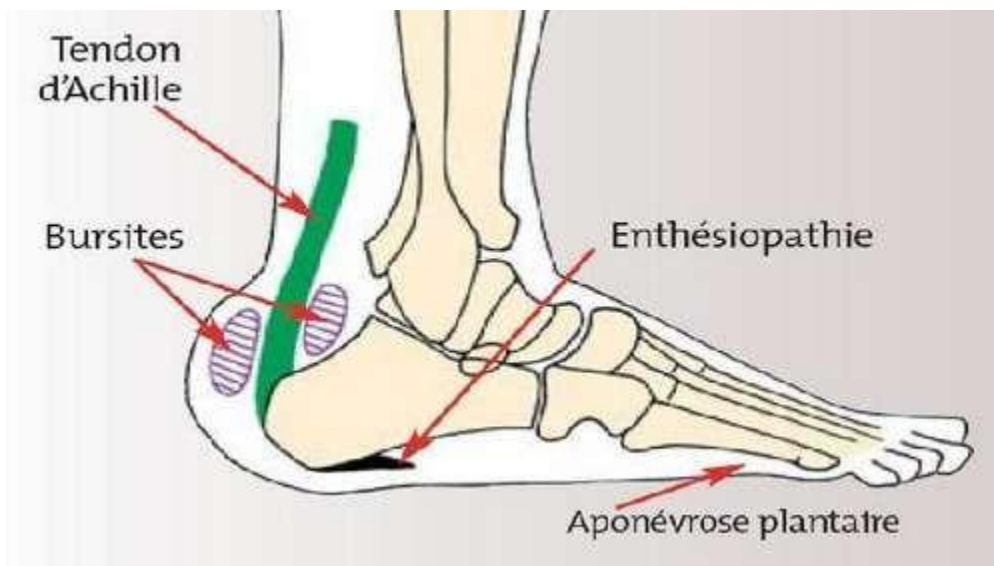


Figure 8 : talalgie (35).

1.6.3.1.2 Les autres enthésites périphériques

D'autres localisations sont moins fréquentes mais évocatrices chez un homme jeune : la tubérosité tibiale antérieure surtout dans les formes juvéniles (30), le grand trochanter (8), la rotule, les ischions et les crêtes iliaques.

1.6.3.2 L'atteinte périphérique articulaire

L'enthèse n'est pas la cible exclusive dans les SA. La plupart des SA s'accompagnent d'autres atteintes articulaires périphériques, caractérisées par une synovite. Pour

certain auteurs, cette synovite serait secondaire à l'enthésopathie, le processus inflammatoire se propageant de l'enthèse à la synoviale (31).

Le syndrome articulaire périphérique est une oligoarthritis (inflammation de quelques articulations). Ces arthrites apparaissent au cours de l'évolution (32). Plus fréquentes chez la femme, elles sont asymétriques, constantes ou évoluent par poussées. Elles touchent essentiellement les grosses articulations des membres inférieurs, surtout le genou puis la cheville (8). Néanmoins, différentes atteintes sont possibles : les hanches, les épaules, les pieds (médiotarse et métatarsophalanges) et plus rarement coudes, poignets et doigts. Généralement, les symptômes sont bruyants : l'articulation chaude gonfle, se rigidifie puis se bloque, sans déformation.

1.6.3.2.1 La coxite

L'atteinte coxo-fémorale est un signe de sévérité de la SA (28). Elle peut apparaître dans les 5 ans et est souvent bilatérale. Elle se manifeste par des douleurs inguinocrurales associées à une diminution de l'ampliation et à une boiterie. L'évolution entraîne une ankylose handicapante et peut nécessiter la mise en place de prothèses.

1.6.3.2.2 Les dactylites

Plus spécifiquement, l'inflammation des petites articulations de tout le doigt (ou l'orteil) avec les ligaments situés autour, donne un gonflement important, d'où le "**doigt en saucisse**", typique de la SA (33).



Figure 9 : dactylite (40).

1.6.4 Les manifestations extra-rhumatismales

Plusieurs manifestations extra-rhumatismales peuvent être observées au cours de la SA, avec une fréquence inégale. Les complications extra-articulaires, en dehors des uvéites, sont rares.

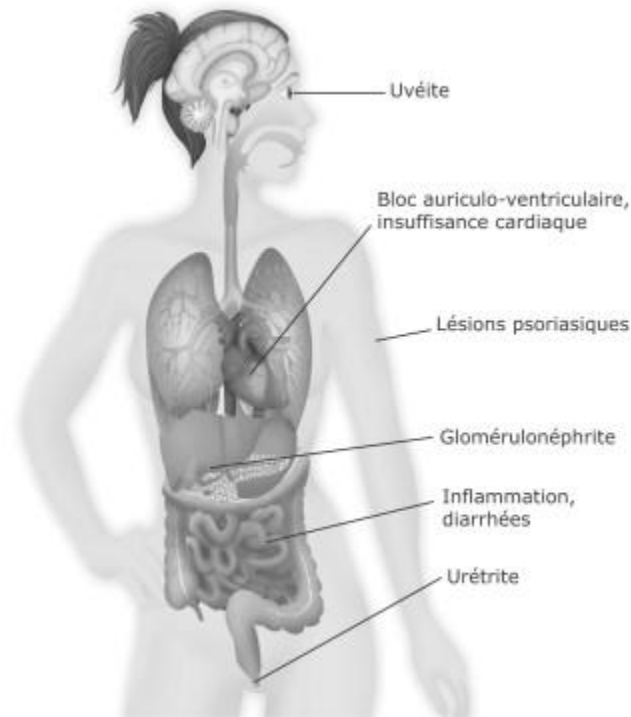


Figure 10 : localisations des manifestations extra-rhumatismales (41).

1.6.4.1 L'atteinte oculaire : l'uvéite antérieure aiguë

L'uvéite aiguë antérieure, ou iritite, est une inflammation qui peut toucher soit l'iris, soit les corps ciliaires. L'atteinte, surtout unilatérale, se traduit le plus souvent par un œil rouge et douloureux et par un flou visuel, des larmoiements, une photophobie (34) et une baisse de l'acuité visuelle.

L'uvéite est la manifestation extra-articulaire la plus fréquemment observée dans la SA (7). Les patients porteurs du gène HLA-B27 ont plus de risque d'en être atteints (3). La recherche de l'antigène HLA-B27 est d'ailleurs systématique devant la survenue d'une uvéite. Sa présence incitera à rechercher des manifestations articulaires associées (35). Rarement inaugurale, elle évolue de façon indépendante de l'atteinte rhumatismale, ce qui rend son appartenance à la SA discutable.

Le plus souvent modérée, l'uvéite peut passer inaperçue et guérir en quelques semaines ou mois. Le traitement est urgent car elle peut évoluer vers un glaucome, une cataracte ou un œdème. L'administration de collyres corticoïdes et mydriatiques, voire d'injections latérobulaires de corticoïdes, la guérit en deux mois, sans séquelle. Malheureusement, les récurrences sont fréquentes sur le même œil ou sur l'autre.

1.6.4.2 L'atteinte cutanée : le psoriasis

Comme l'uvéïte, le psoriasis est une manifestation extra-rhumatismale fréquemment retrouvée au cours de la SA.

Le psoriasis se caractérise par des lésions érythémato-squameuses bien délimitées. Les taches rouges sont arrondies, ovalaires ou polycycliques et recouvertes, au centre, de squames blanches à gris argenté. Il peut parfois présenter les formes en plaques, en gouttes ou pustuleuses (8). La topographie des lésions est bilatérale et symétrique. Il peut se voir au niveau des zones de contact : les coudes, les bords internes des avant-bras, les genoux, la région lombo-sacrée, le cuir chevelu, et parfois la face antérieure des jambes, les paumes, les plantes des pieds, les ongles et l'ombilic.

Cliniquement, le psoriasis associé à la SA possède les mêmes caractéristiques et le même traitement que le psoriasis isolé. L'évolution est le plus souvent prolongée mais les plaques peuvent totalement disparaître sans laisser de traces (36).

1.6.4.3 Les manifestations intestinales

Des anomalies intestinales sont fréquemment observées au cours de la SA, surtout en présence de l'HLA-B27.

L'inflammation chronique de l'intestin peut être asymptomatique ou se manifester par une entéropathie inflammatoire avec des diarrhées simples ou glairo-sanglantes. Les anomalies macro- et surtout microscopiques de la région iléocœcale sont le plus souvent des lésions chroniques, proches de la maladie de Crohn (8). Par ailleurs, une perméabilité intestinale est observée chez les patients atteints de SA, sans rapport avec l'inflammation biologique.

Des douleurs abdominales, des diarrhées ou un amaigrissement inexplicé chez un patient suspect de SA doit faire rechercher une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) (37). La vigilance s'impose quant aux autres complications telles que les fissurations anales et les sténoses inflammatoires (38,39).

1.6.4.4 L'atteinte rénale

L'atteinte rénale est constituée de rares cas d'amyloses. L'amylose est provoquée par le dépôt d'agrégats de protéines insolubles. Cette substance amyloïde envahit progressivement les tissus et empêche leur bon fonctionnement. Elle est dépistée par une protéinurie ou un syndrome néphrotique. Une insuffisance rénale chronique peut être le résultat de son évolution (8).

D'exceptionnelles glomérulonéphrites à dépôts d'immunoglobulines A ont également été rapportées. La clinique se traduit alors par une hématurie macroscopique récidivante souvent associée à une infection rhinopharyngée.

1.6.4.5 L'atteinte cardiaque

Ces complications cardiaques sont rares. Le phénomène inflammatoire sclérosant la crosse de l'aorte et le septum ventriculaire conduit à une insuffisance aortique et/ou à des troubles de la conduction.

1.6.4.5.1 L'insuffisance aortique

L'atteinte valvulaire est la plus caractéristique, touchant de préférence la valve aortique voire la valve mitrale. Sa prévalence augmente avec l'âge, avec la présence d'arthrites périphériques, et surtout avec l'ancienneté de la maladie. Une myocardite peut survenir (40). L'insuffisance aortique entraîne fatigue, essoufflement et angor (41) et nécessite une prise en charge adéquate (8).

1.6.4.5.2 Les troubles de la conduction

Leur origine peut se trouver dans l'atteinte du faisceau de His, avec un bloc auriculo-ventriculaire complet ou incomplet. Ils surviennent tardivement, par intermittences et peuvent disparaître spontanément (42).

Ces troubles de la conduction (8) sont plus fréquents en cas d'insuffisance aortique associée. Ils sont mieux détectés par un enregistrement Holter qu'avec un électrocardiogramme (43). La pose d'un stimulateur peut être indiquée pour éviter le risque de mort subite.

Des troubles du rythme sont également possibles mais leur fréquence est plus faible que celle des troubles de la conduction.

1.6.4.6 L'atteinte pulmonaire

La fonction pulmonaire est doublement atteinte : d'une part, à cause de la réduction de la capacité pulmonaire, et d'autre part, à cause de la dysplasie bulleuse kystique du poumon.

L'ossification des enthèses (44) au niveau des disques intervertébraux et des articulations sternales entraîne une cyphose dorsale et l'ankylose de la cage thoracique. La restriction respiratoire est la conséquence de la limitation de l'expansion thoracique, et s'aggrave avec l'ancienneté de la maladie.

La dysplasie bulleuse kystique, appelée maladie fibrobulleuse apicale pulmonaire (45), apparaît précocement et évolue de manière favorable. Ces lésions fibro-bulleuses peuvent être observées par radiographie dans les formes avancées de la maladie, imposant d'éliminer une surinfection, notamment tuberculeuse. L'atteinte pleurale reste rare (8,46). Une dyspnée, une toux et une hémoptysie aggrave ce tableau d'insuffisance respiratoire.

1.6.4.7 L'atteinte osseuse : l'ostéoporose

Dès les premiers stades de la maladie, une ostéoporose est présente et s'amplifie avec le temps (47). Elle est davantage aggravée par la restriction des mouvements à cause des douleurs et de la raideur (48). En effet, le mouvement stimule la fabrication de l'os. D'autre part, la prise au long cours de corticoïdes diminue la densité de la masse osseuse. Donc, à long terme, surviennent des tassements et des fractures, majoritairement vertébrales, qui peuvent être compliquées de compressions médullaires (radiculalgie, syndrome de la queue de cheval).

Paradoxalement, un excès de synthèse osseuse est observé localement sous la forme de syndesmophytes.

1.6.5 Le vécu du patient

La maladie est caractérisée par une fatigue importante. Fluctuante d'un jour à l'autre ou au cours de la même journée, la fatigue peut survenir dès le matin, ce qui est difficilement compris par l'entourage. Aggravée et entretenue par la dépression, la fatigue peut aussi bien rendre irritable et agressif qu'apathique et asocial. Concilier l'activité professionnelle et les limites imposées par la maladie est difficile et peut contraindre à changer d'emploi.

La SA a des répercussions sur la vie quotidienne et la qualité de vie. La douleur et la fatigue ont un impact sur l'image de soi et le rapport aux autres. Le plus souvent invisible, la SA suscite souvent l'incompréhension, ce qui peut amener certains patients à garder leur douleur secrète.

Avec la maladie, le corps change. Il peut devenir usé, rigide, fatigable et douloureux et donner l'impression d'avoir un corps de personne âgée. C'est d'autant plus difficile à accepter que la maladie se déclenche souvent avant 30 ans. Lorsque le handicap est installé, il faut apprendre à vivre avec la diminution des capacités physiques imposée par la maladie, malgré la frustration d'abandonner certaines activités familiales ou professionnelles. Maintenir son activité physique permet de se distraire de la maladie et renforce l'image de soi.

1.7 Diagnostic

Le diagnostic de SA repose essentiellement sur l'interrogatoire, l'examen clinique et l'imagerie (49). Des antécédents personnels ou familiaux de psoriasis, d'entérocolopathie inflammatoire ou un antécédent familial de SA constituent des arguments diagnostiques importants.

Plusieurs étapes sont nécessaires pour le diagnostic de la SA. Le délai qui le sépare des premiers symptômes est souvent long, de 7 ans en moyenne. Cela est dû au

manque de spécificité des pyralgies et des lombalgies, à la méconnaissance de la maladie et à la sous-estimation de sa prévalence.

Les SpA sont diagnostiquées par les critères d'Amor et ceux d'ESSG (50), tandis que la SA est diagnostiquée par les critères de New York modifiés (51) qui ont ensuite été remplacés par la classification ASAS.

1.7.1 Diagnostic biologique

1.7.1.1 CRP et/ou VS

Le syndrome inflammatoire implique une quantité de protéines C-réactive (CRP) et une vitesse de sédimentation (VS) augmentées, mais ce signe est inconstant. La majorité des patients souffrant de SA et non traités ont une CRP et/ou une VS anormale. Cependant, le syndrome inflammatoire est plus modeste que dans les autres rhumatismes inflammatoires. Il reste le plus souvent modéré en dehors des poussées et signe plutôt une atteinte périphérique (5).

1.7.1.2 HLA-B27

En l'absence d'antécédent familial et avec un vague tableau clinique évocateur, le typage HLA-B27 est nécessaire. En effet, 7 à 8% des sujets caucasiens sont HLA-B27 positifs et seulement 2 à 8% d'entre eux sont atteints de SA. Néanmoins, les 3% des B27 positifs qui sont atteints de SA représentent 90% des malades SA, d'où l'intérêt relatif de ce test. Cependant, la présence de l'antigène HLA-B27 est un argument de présomption important.

1.7.2 Diagnostic par Imagerie

La radiographie et l'IRM sont indispensables pour confirmer le diagnostic de SA.

D'autres techniques d'imagerie sont utiles :

- Le scanner met en évidence les ossifications débutantes et fournit des images précises des lésions structurales au niveau des sacro-iliaques.
- La scintigraphie osseuse est utile pour repérer les zones inflammatoires.
- L'échographie diagnostique les atteintes des enthèses.

1.7.2.1 Radiographie

Suspecté sur les signes cliniques, le diagnostic de SA nécessite l'examen radiographique, notamment sur le grand cliché dorso-lombo-pelvifémoral postéro-antérieur debout (cliché de de Sèze). Un cliché du bassin de face et parfois de profil, centré sur les sacro-iliaques peut parfois suffire. Les autres clichés seront demandés en fonction des manifestations cliniques.

La radiographie permet la visualisation de la sacro-iliite par un contour estompé, voire un élargissement de la jonction. A un stade avancé, apparaissent les érosions ou ossifications à l'insertion des enthèses.

Différents stades évolutifs de l'enthésiopathie s'observe sur la radiographie (52).

- Le stade 0 : stade correspondant à l'inflammation de la zone d'enthèse sans traduction radiographique.
- Le stade I : érosion ou irrégularité du cortex et ostéopénie sous-chondrale à l'insertion osseuse de l'enthèse.
- Le stade II : apparition d'une érosion avec ébauche d'ossification sur le périoste.
- Le stade III : apparition d'un enthésophyte, ce qui est une ossification cicatricielle le long de l'enthèse.

Différents types de lésions sont observés : érosions, ossifications des ligaments, colonne de bambou, syndesmophytes, fractures, tassements et déplacements vertébraux, calcanéite, etc.

L'intérêt de la radiographie est limité car elle ne permet pas d'établir un diagnostic précoce. Or les patients présentant une forme débutante souffrent autant que ceux atteints d'une forme évoluée de SA (22). De plus, il faut un minimum de 2 ans pour qu'une aggravation soit détectable sur des clichés standards.

1.7.2.2 IRM

L'IRM permet d'avoir une vue 2D ou 3D. Sa bonne résolution spatiale permet d'observer différents tissus avec des contrastes élevés. Cet examen n'est pas invasif et n'irradie pas mais a un coût élevé.

Il permet de détecter l'oedème et l'inflammation (hyperémie osseuse) avec la bonne visualisation de la graisse et de l'eau (53), bien avant l'apparition des lésions visibles sur les radiographies standards.

Puisque, dans la SA, l'inflammation précède les lésions osseuses, l'IRM est utile au dépistage et au diagnostic des formes précoces mais est beaucoup moins intéressante au stade de l'ossification, mieux observé sur une radiographie (54).

L'IRM est particulièrement indiquée pour la région sacro-iliaque (55,56) et thoracique (57) afin d'anticiper les séquelles et les complications.

En 2002, un score d'évaluation IRM du rachis de la SA (ASspiMRI) (58) tient compte à la fois de la composante inflammatoire et des lésions chroniques de la maladie.

1.7.3 Critères de diagnostic

1.7.3.1 Les critères d'Amor

La visualisation radiologique de la sacro-iliite, considérée comme un outil diagnostique important, a permis le développement de critères de classification dans les années soixante (59).

Les 2 groupes de critères, Amor et ESSG, sont utilisables quelle que soit la SpA alors que les critères de New York sont spécifiques de la SA. L'intérêt des critères d'Amor (39) est qu'ils prennent en compte les manifestations extra-articulaires.

Les critères d'Amor	
1° Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1
2° Oligoarthritis asymétrique	2
3° Douleur fessière sans précision	1
Douleur fessière à bascule	2
4° Doigt ou orteil en saucisse	2
5° Talalgie ou tout autre enthésiopathie	2
6° Iritis	2
7° Urétrite non-gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite	2
8° Diarrhée moins d'un mois avant une arthrite	1
9° Présence ou antécédent de psoriasis ou de balanite ou d'entérocolopathie chronique	2
10° Signe radiologique : sacro-iliite de stade >2	2
11° Terrain génétique : présence de l'antigène HLA B27 ou antécédent familial de SA, de Syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocolopathie chronique	2
12° Sensibilité au traitement : amélioration en 48h des douleurs par AINS ou rechute rapide en moins de 48h des douleurs à leur arrêt	2

Tableau 2 : les critères d'Amor

Il faut 6 points pour remplir les critères de classification.

1.7.3.2 Critères de New-York modifiés en 1984

Ces critères (51) sont basés sur la détection radiologique d'une sacro-iliite et de trois critères cliniques. La SA est probable sur simple présence d'une sacro-iliite radiologique ou des trois critères cliniques, et le diagnostic est certain en présence du critère radiologique associé à au moins un des trois critères cliniques (60).

Les critères de New-York modifiés de 1984	
Critère clinique 1	Lombalgies associées à des raideurs depuis plus de 3 mois, cédant progressivement à la mobilisation, améliorées par l'exercice physique et aggravées par l'inactivité.
Critère clinique 2	Limitation de la mobilité du rachis lombaire à la fois dans le plan frontal et sagittal.
Critère clinique 3	Restriction de l'ampliation thoracique par rapport aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe.
Critère radiologique	Sacro-iliite bilatérale de grade ≥ 2 ou sacro-iliite unilatérale de grade ≥ 3 (donc 3 ou 4).

Tableau 3 : les critères de New York modifiés de 1984.

Même si les patients recrutés dans les études cliniques sur la SA doivent répondre aux critères de New-York modifiés (51), cette classification a des limites. En effet, le diagnostic par les critères de New York modifiés, liés à l'examen radiologique, ne peut se faire qu'après un délai de 5 à 7 ans (61) voire dix ans (62). Or la maladie est invalidante, surtout dans les dix premières années.

Poser le diagnostic de la SA à un stade pré-radiologique (63) est difficile parce que les douleurs chroniques lombaires (64), principal signe clinique de la maladie débutante, sont largement répandues dans la population mais la SA n'en concerne qu'une petite partie. Pour des patients consultant pour la première fois et qui sont en majorité en stade pré-radiologique, le diagnostic de la SA risque de ne pas être posé dans des stades précoces de la maladie (65).

Les valeurs de limitation de la mobilité du rachis lombaire et de limitation de l'ampliation thoracique sont difficiles à extrapoler à des stades débutants de la maladie. Ils traduiraient une chronicité ou une notion de sévérité (64).

1.7.3.3 Les critères de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG)

Le ESSG est plus global, couvre tous les types de SpA mais est moins spécifique à la SA, surtout au stade précoce (64). Il faut un critère majeur et un critère mineur pour

remplir les critères de classification. Le malade est déclaré atteint d'une SpA en présence d'un critère majeur et d'un critère mineur.

Les critères ESSG	
Critères majeurs	1/ Synovites passées ou présentes, asymétriques ou prédominant aux membres inférieurs.
	2/ Douleurs du rachis lombaire, dorsal ou cervical, passées ou présentes. Présence de 3 à 5 des critères suivants : début avant 45 ans ; début progressif et non brutal ; améliorées par l'exercice ; raideur matinale ; durant depuis plus de 3 mois.
Critères mineurs	1/ Antécédent familiaux au 1 ^{er} ou 2 ^{ème} degré de SA, psoriasis, uvéite, arthrite réactionnelle ou entérocolopathie inflammatoire.
	2/ Psoriasis antécédent ou en cours, objectivé par un médecin.
	3/ Infection génitale ou digestive, 1 mois avant arthrite. Diarrhées aiguës dans le mois ayant précédé les arthrites. Ou Urétrite non gonococcique ou cervicite, dans le mois ayant précédé les arthrites.
	4/ Entérocolopathie antécédent ou en cours, de Crohn ou rectocolite hémorragique diagnostiquée par un médecin et confirmée par la radio ou l'endoscopie digestive.
	5/ Enthésopathie achilléenne ou plantaire. douleur spontanée ou sensibilité à la pression de l'insertion des tendons d'achille ou de l'aponévrose plantaire.
	6/ Douleur fessière à bascule, antécédent ou en cours.
	7/ Sacro-iliite radiologique de stade 2 à 4 si bilatéral ou 3 à 4 si unilatéral selon la cotation suivante : 0 = normal ; 1 = possible ; 2 = modérée ; 3 = évoluée ; 4 = ankylose.

Tableau 4 : les critères ESSG

1.7.3.4 Critères ASAS

Les critères d'ASAS (Assessment of SpondyloArthritis Society) permettent de différencier les formes cliniques axiales et périphériques, et les formes radiologiques et non-radiologiques. L'ASAS ne requiert plus de radio sacro-iliaque à cause du caractère tardif des signes radiographiques de la sacro-iliite (13). Afin de permettre le diagnostic des formes débutantes de SA, les critères d'ASAS sont basés sur la détection d'une sacro-iliite à l'imagerie (la radiographie ou l'IRM), associée à une ou plusieurs caractéristiques de la SA (59).

En l'absence de signe radiologique, le concept de SA pré-radiologique a été développé. Par la suite, étant donné que la maladie n'aboutit pas toujours à des signes

radiologiques, ces formes ont d'ailleurs dû être appelées "spondylarthrites axiales non-radiologiques" (50,51,66).

Le diagnostic de la spondylarthrite axiale est retenu s'il y a présence de HLA-B27 et de deux autres caractéristiques. Le terme "SpA à forme axiale" inclut à la fois la SA et les SpA indifférenciées à symptomatologie axiale prédominante.

Les critères de classification des spondyloarthropathies axiales par ASAS (67)		
Condition préalable	Patients souffrant de lombalgies ≥ 3 mois et un âge de début de < 45 ans.	
Diagnostic de SA si :		
Soit sacro-iliite par imagerie associée à ≥ 1 signe de SpA.		Soit HLA-B27 associé à ≥ 2 autres signes de SpA.
Signes de SpA	Rachialgie inflammatoire	Maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique
	Arthrite	Bonne réponse aux AINS
	Enthésite au talon	Anamnèse familiale de SpA
	Uvéite	HLA-B27
	Dactylite	CRP augmentée
	Psoriasis	

Tableau 5 : les critères de classification des spondyloarthropathies axiales par ASAS (75).

1.7.4 Critères d'activité

1.7.4.1 L'évaluation de l'évolution de la maladie

Lorsque la maladie est diagnostiquée, il est important de localiser et quantifier les atteintes. La mesure de l'activité de la SA permet d'évaluer l'efficacité du traitement afin d'adapter celui-ci. L'évaluation consiste en la mesure : de l'activité globale de la maladie (inflammation, douleur, raideur), du handicap fonctionnel, et du retentissement sur la qualité de vie.

D'une part, l'activité de la maladie, correspondant aux manifestations **réversibles**, est liée à la poussée actuelle de la maladie. C'est sur elles que le traitement agit car l'importance de l'inflammation articulaire est liée aux risques d'évolution à moyen et long terme vers des dommages structuraux, et donc de handicap fonctionnel.

D'autre part, les séquelles de la maladie, correspondant aux lésions **irréversibles** suite aux poussées ou aux EI des traitements. En effet, la rémission ou, du moins, un faible

niveau d'activité est corrélé avec le contrôle de la progression radiographique. Les séquelles sont représentées par l'atteinte structurale et seraient plus une mesure du reflet de l'activité cumulée.

Au cours de l'évolution de la SA, la **qualité de vie** des patients peut être altérée par les poussées, par les traitements, ou du fait des séquelles. Ainsi, cette notion englobe le retentissement fonctionnel, pour évaluer de façon complète la sévérité de la maladie. Elle est mesurée à l'aide du « health assesment questionnaire » (HAQ).

Pour ce faire, les cliniciens et les investigateurs utilisent différents outils de mesure dont les principaux sont validés par le groupe d'experts de l'ASAS (68).

1.7.4.1.1 Evaluation de l'inflammation

L'inflammation est évaluée par :

- L'élévation de la vitesse de sédimentation
- L'élévation de la protéine C-réactive (CRP).
- La durée de la raideur matinale.
- Le nombre de réveils nocturnes.

1.7.4.1.2 Evaluation de la douleur

C'est l'évaluation globale du patient par l'EVA (Echelle Visuelle Analogique) de 0 à 100 de la douleur globale des dernières 48h. Elle reflète en grande partie l'activité de la maladie. Le nombre de réveils nocturnes (douleur inflammatoire) mais également la durée de la raideur matinale et le nombre d'articulations et d'enthèses douloureuses à l'examen clinique sont autant de reflets de la douleur.

1.7.4.1.3 Evaluation de la mobilité rachidienne

1.7.4.1.3.1 Distance doigt-sol

L'examineur mesure la distance doigt-sol en antéflexion et surtout en inclinaisons latérales. Tous ces chiffres sont consignés et serviront de repères pour les examens ultérieurs (29,69) .

1.7.4.1.3.2 La mesure de la distance occiput-mur

Le patient doit se tenir debout, les talons contre le mur et, si possible, le dos et la tête également. La distance est mesurée entre le mur et l'occiput ou entre le mur et le tragus (os près de l'oreille).

1.7.4.1.3.3 Le test de l'ampliation thoracique

Le patient se tient droit, mains sur la tête. Le praticien mesure la circonférence du thorax au niveau du 4^{ème} espace intercostal et calcule la différence entre l'inspiration maximale et l'expiration maximale. Par contre, l'insuffisance ventilatoire restrictive liée à la rigidité de la paroi thoracique est chiffrée lors d'épreuves fonctionnelles respiratoires.

1.7.4.1.3.4 Le test de Schöber modifié

Il mesure l'atteinte structurale par perte de la lordose lombaire physiologique. Il est mesuré en plaçant un repère au feutre à la jonction lombo-sacrée à l'épineuse de L5, et un deuxième repère 10cm au-dessus lorsque le sujet est debout. Puis il doit essayer de toucher ses pieds avec ses doigts, les genoux restant tendus. Chez un sujet normal, cette distance passe de 10cm à environ 15cm. Une augmentation de moins de 4cm suggère une limitation de la flexion du rachis lombaire.

1.7.4.1.4 Evaluation de l'activité de la maladie

1.7.4.1.4.1 Indice de BASDAI

Le BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (70) est l'indice de référence recommandé par les institutions nationales et internationales pour estimer cette activité. C'est un questionnaire auto-administré par échelle visuelle analogique (EVA) de 0-100mm, utilisé pour mesurer l'activité de la maladie. Le patient doit marquer la réponse d'un trait sur une ligne étalonnée entre « absent » et « extrême ». Pour chacune des questions, il se réfère aux dernières 48h. Le score BASDAI est égal à $(Q1 + Q2 + Q3 + Q4 + (Q5 + Q6)/2) / 5$. Le score va donc de 0 à 100. Selon les recommandations de l'ASAS, la maladie est active si le score BASDAI est $\geq 4/10$ cm ou 40/100mm.

Cinq domaines sont évalués : la fatigue, la rachialgie, les douleurs articulaires, les enthésites et la raideur matinale. La moyenne des cinq domaines donne le score de BASDAI global. L'inconvénient de cet indice est d'être influencé par la subjectivité du patient car les six questions qui le composent ne portent que sur le ressenti du patient.

L'indice d'activité BASDAI
1° Où situeriez-vous votre degré global de fatigue ?
2° Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante?
3° Où situeriez-vous votre degré global de douleur ou de gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches ?
4° Où situeriez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou la pression ?

5° Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil ?
6° Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ? (La réponse se fait sur une fourchette de 0 à 2h ou plus, où 12,5mm correspond à 15min).

Tableau 6 : l'indice d'activité BASDAI

1.7.4.1.4.2 Score ASDAS

Un indice d'activité a ensuite été développé par le groupe ASAS. Le score ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) prend en compte l'inflammation biologique.

Les critères selon l'ASAS
1° Mal de dos de 0-10.
2° Durée de la raideur matinale de 0-10.
3° Douleurs périphériques ou arthrite de 0-10.
4° Protéine C-Réactive en mg/L.
5° Vitesse de sédimentation en mm/h.

Tableau 7 : les critères selon l'ASAS (79).

Plusieurs valeurs de seuil d'activité ont été proposées.

Les seuils d'activité selon les scores ASDAS				
Score	<1,3	1,3 à 2,1	2,1 à 3,5	>3,5
Diagnostic	Maladie inactive	Maladie modérément active	Maladie hautement active	Maladie très fortement active

Tableau 8 : les seuils d'activité selon les scores ASDAS

1.7.4.1.5 Evaluation l'évolution de l'handicap fonctionnel

Le BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functionnal Index) (70) apprécie les capacités fonctionnelles et les aptitudes physiques du patient. Le patient doit répondre à chacune des questions en se référant aux dernières 48h. La réponse se fait par marquage sur une ligne graduée entre "sans aucune difficulté" et "impossible". La valeur du BASFI se calcule par la moyenne des valeurs obtenue aux 10 questions. Le score va de 0 à 100.

Le BASFI
1° Pouvez-vous mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ni de tout autre moyen extérieur comme un tire-bas ou un petit appareil vous aidant à mettre 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 comme une pince?
4° Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accouder sans utiliser vos mains ou toute autre aide?
5° Pouvez-vous vous relever de la position au sol, couché sur le dos à la position debout, sans aide?
6° Pouvez-vous rester debout sans soutien pendant 10 minutes 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 comme des mouvements de kinésithérapie, jardinage ou de sports?
10° Pouvez-vous avoir des activités toute la journée que ce soit au domicile ou au travail?

Tableau 9 : le BASFI.

1.7.4.1.6 Evaluation de l'évolution structurale

Les scores radiologiques permettent de quantifier la destruction articulaire. Le score de Sharp modifié par van der Heijde (71) mesure les érosions et le pincement pour chaque articulation.

1.7.4.1.7 Autres scores d'évaluation

Tous les indices énoncés précédemment, mesurables en pratique courante, permettent, lorsqu'ils sont associés, d'évaluer efficacement l'état du patient et de sa maladie.

Mais il existe d'autres indices composites, moins utilisés, évaluant l'activité de la SA :

- L'indice de Dougados (39) ;
- Le score BASRI ;
- L'indice de Stoke (68) ;
- L'indice spécifique des enthésopathies (72), non validé par l'ASAS et peu utilisé en pratique courante car long à recueillir.

- Le score BAS-G (Bath AS Global Score) estime l'effet de la maladie sur l'état général du patient.
- Le score BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) évalue la mobilité axiale du patient.
- L'inflexion latérale et la limitation de la mobilité articulaire des hanches sont parfois prises en compte.

1.8 Le rôle du pharmacien



Le pharmacien d'officine, par sa connaissance de la maladie, sa proximité et son écoute du patient a un rôle à jouer. Face à des prédispositions et des signaux d'alerte, il peut orienter le patient vers un rhumatologue.

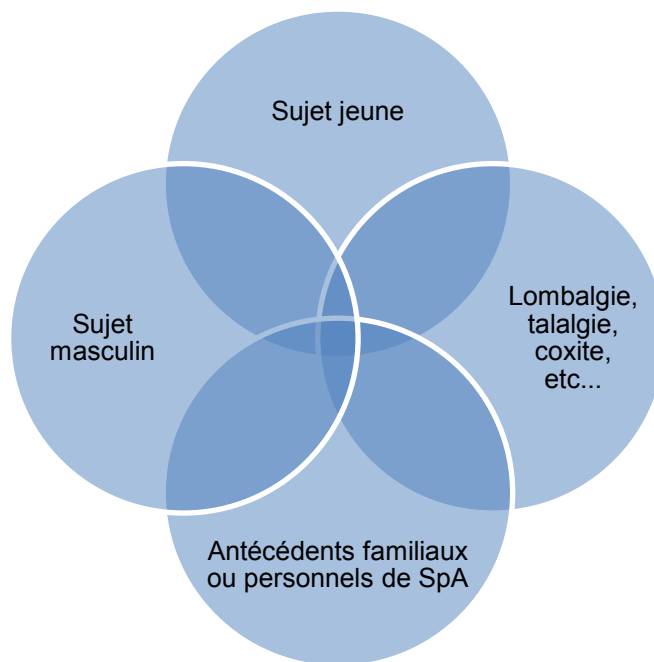


Figure 11 : le pharmacien face aux prédispositions et signaux d'alerte de la SA.

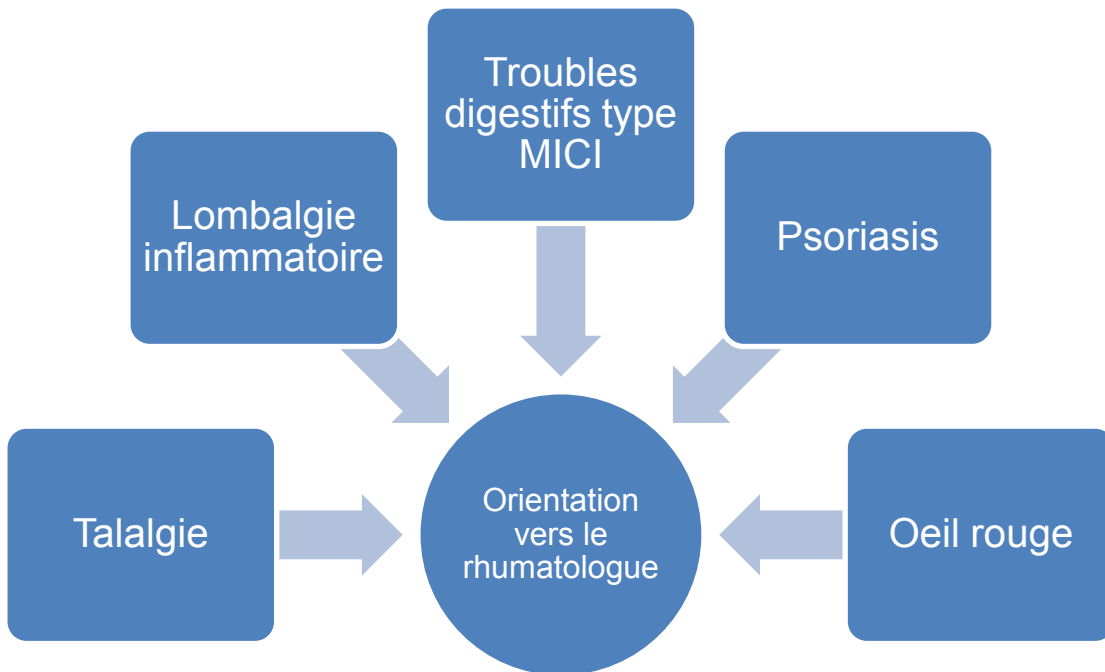


Figure 12 : orientation vers le rhumatologue.

Ensuite, le diagnostic établi, il a un rôle de conseil, d'éducation et de suivi du patient. Face aux risques de complications, il encourage le patient à les prévenir, notamment par des exercices de kinésithérapie.

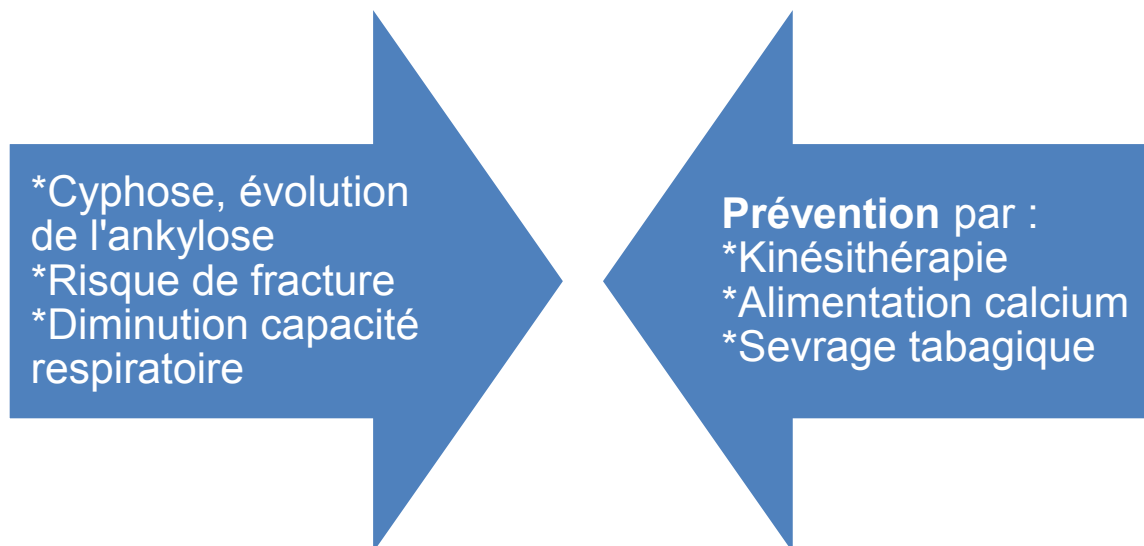


Figure 13 : rôle du pharmacien dans la prévention des complications.

2 Traitement de la SA

Les objectifs du traitement sont de lutter contre la douleur et son origine inflammatoire, de prévenir les complications, l'enraidissement et la destruction articulaire, en vue d'améliorer la qualité de vie des patients et retarder le handicap. Le traitement doit être précoce et adapté au stade de la maladie.

Face aux poussées de la SA, le traitement consiste principalement à administrer des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène, le naproxène ou l'acide acétylsalicylique. Les corticoïdes sont également efficaces, notamment en cas de syndrome périphérique où ils peuvent être administrés en injection. En cas de douleur modérée, les antalgiques à base de paracétamol et d'opiacés sont prescrits. Le traitement est complété par la prescription de calcium, de vitamine D, et de chondroïtine. Selon la forme clinique, le traitement de fond de la SA se compose soit de médicaments immunosuppresseurs classiques (méthotrexate, sulfasalazine), soit de biomédicaments.

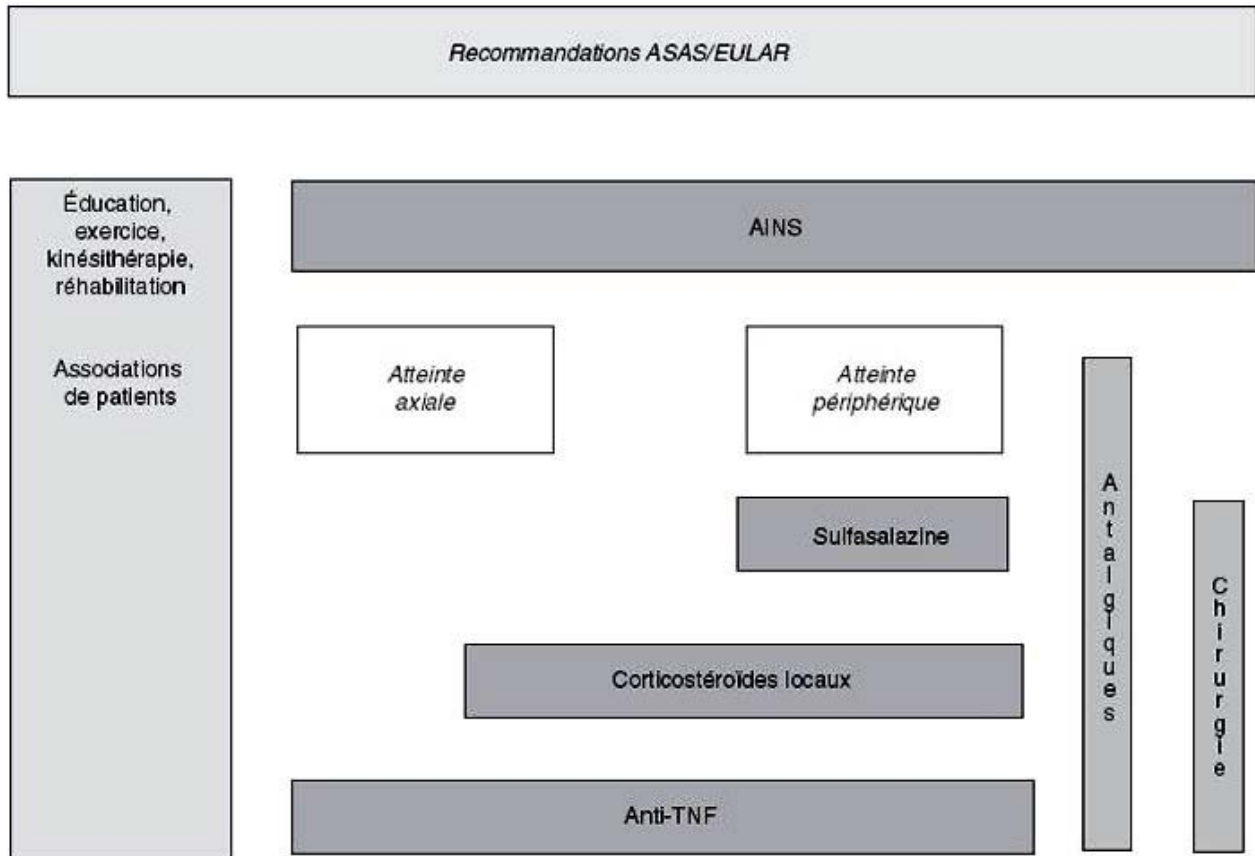


Tableau 10 : les différents traitements dans la SA (75).



Tableau 11 : les traitements conventionnels.

*En cas d'atteinte périphérique. Les DMARDs sont les médicaments qui modifient le rhumatisme.

2.1 Les biomédicaments

Les biomédicaments sont "des médicaments dont la substance est produite à partir d'une **source biologique** ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle", selon l'article L.5121-1 modifié du Code de la Santé Publique.

Leur caractérisation et leur fabrication est beaucoup plus difficile que celles des petites molécules chimiques.

2.1.1 Histoire

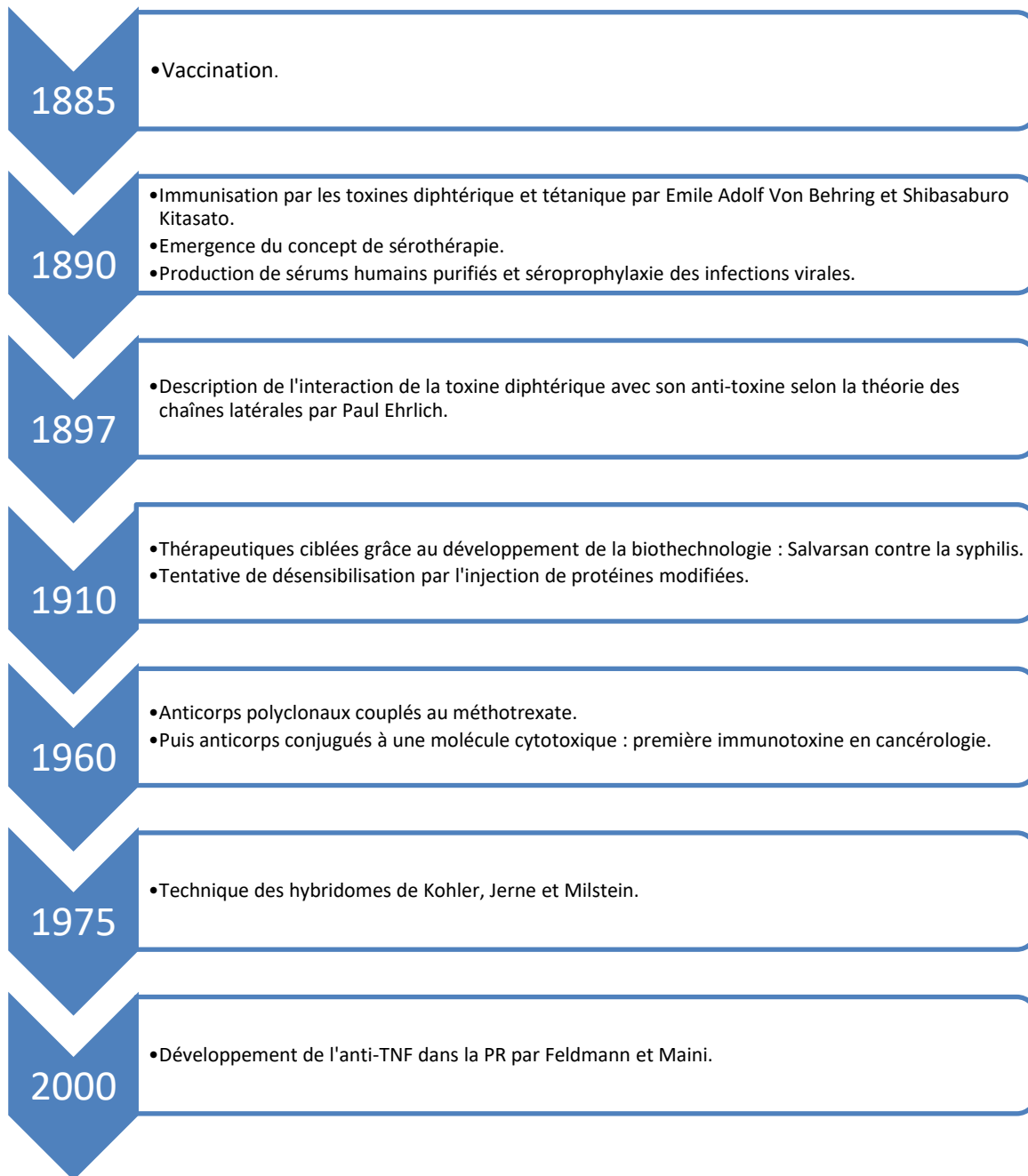


Figure 14 : historique de l'avènement de l'immunothérapie.

2.1.2 L'immunothérapie

L'immunothérapie regroupe les traitements qui neutralisent un constituant de l'immunité.

2.1.2.1 *L'importance de la sélectivité de l'antigène*

La **sérothérapie** consiste en un transfert passif d'anticorps, conférant à l'individu une immunité transitoire. Puis la découverte de la spécificité et de la mémoire immunologique lors du rejet de greffe de peau a mis en évidence le rôle central des **LcT** dans la réponse immunitaire adaptative. Les traitements immunosuppresseurs dans les maladies auto-immunes ont donc d'abord visé à réduire la capacité de prolifération des LcT. Ainsi, les sérums antilymphocytaires, préparations d'IgG polyclonales obtenues à partir de sérums de chevaux ou de lapins immunisés contre des lymphocytes ou des thymocytes humains, détruisent de nombreux LcT. Mais le manque de spécificité antigénique de ces anticorps polyclonaux ne permet pas un bon ciblage cellulaire car ils entraînent des effets systémiques tels qu'une thrombopénie ou une leucopénie.

Grâce à la **technique des hybridomes**, il fut possible d'obtenir des ACM donc des anticorps dont le paratope unique ne reconnaît qu'un seul épitope d'un antigène donné. La technique des hybridomes a permis de produire des ACM en quantité industrielle. Cela consiste en la fusion d'une cellule de myélome et d'un lymphocyte B et permet, à partir d'un clone cellulaire, d'obtenir des ACM homogènes et monospécifiques (73).

L'avantage des ACM est leur grande spécificité pour leur antigène via leur fraction Fab. La cible de l'ACM peut concerner soit la membrane cellulaire, soit le liquide extracellulaire. Donc il y aura soit des anticorps bloquant des récepteurs de cytokines, soit des anticorps neutralisant les molécules solubles. Dans le cas d'une cible membranaire, la **spécificité cellulaire** dépend de la distribution de la cible dans les tissus. La densité antigénique doit être suffisante pour déclencher l'activité du complément par la voie classique car le C1q ne peut se fixer qu'à 2 IgG proches l'une de l'autre.

Les ACM peuvent ainsi se fixer sur une cible et agir par leur portion **Fc** qui est le support des fonctions effectrices de l'anticorps en permettant : soit la lyse cellulaire dépendante du complément, via l'interaction avec la molécule du C1q initiateur de la voie classique d'activation du complément aboutissant à la formation de pores dans la membrane ; soit la lyse dépendante des anticorps, via l'interaction avec le récepteur FcγRIIIA des macrophages et les natural killers (NK) qui détruisent les cellules par phagocytose ou par apoptose via des perforines et des granzymes.

Ainsi, la **cible** thérapeutique va déterminer le choix des propriétés de Fab alors que **l'effet** pharmacologique recherché, qu'il soit la déplétion cellulaire, la neutralisation d'un antigène soluble, ou la modulation des fonctions cellulaires par effet antagoniste ou agoniste, va déterminer le choix des propriétés de Fc.

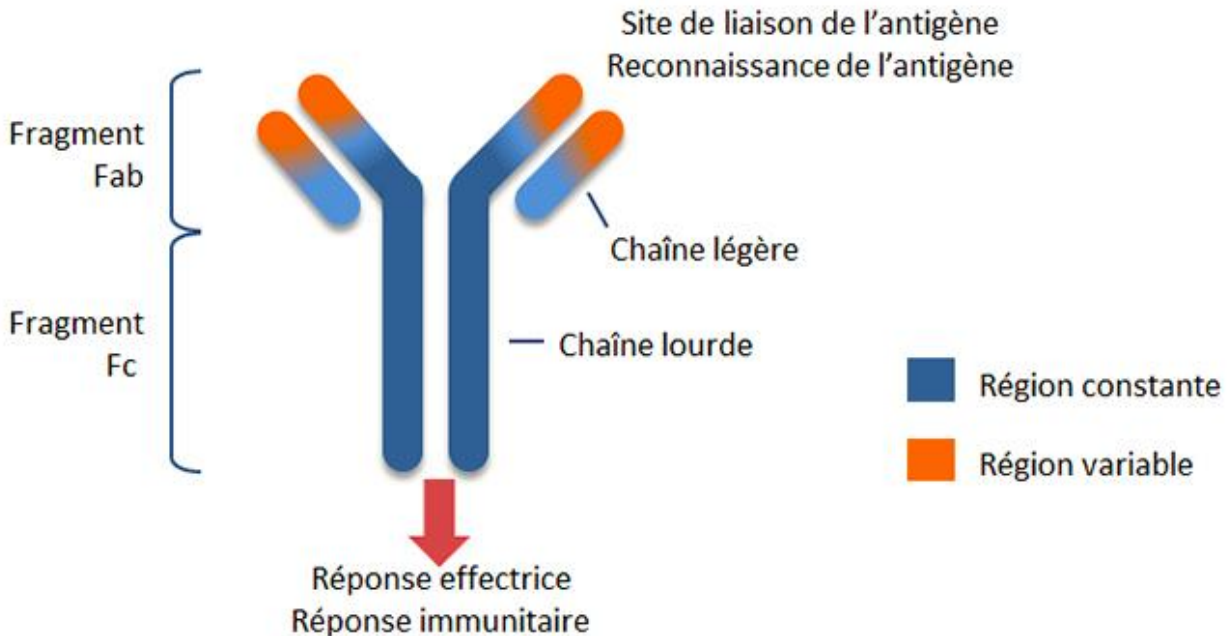


Figure 15 : la structure de l'anticorps.

2.1.2.2 La maîtrise de la réponse immunologique

Le but n'est maintenant plus de systématiquement détruire certaines cellules mais plutôt de **modifier** le fonctionnement intracellulaire de cascades d'activation moléculaire. Une bonne connaissance de la fonction des antigènes cibles est alors prioritaire pour le développement de molécules antagonistes ou agonistes.

Les Ig possèdent des propriétés différentes selon leurs **isotypes**. Le choix s'est porté sur les IgG parce qu'elles se lient par leur Fc au FcRn et ont donc une plus longue demi-vie. Une IgG1 a finalement été développée pour provoquer une activité modérée. De la même manière, dans la protéine de fusion, l'utilisation du Fc des IgG vise à augmenter la demi-vie du biomédicament.

Monoclonalité et spécificité antigénique ne suffisent pas pour une bonne thérapeutique. En effet, certains ACM peuvent entraîner un **choc cytokinique** qui consiste en une libération massive et brutale de cytokines, ressemblant à un choc septique ou à une réaction d'hypersensibilité mais via un mécanisme indépendant de l'immunogénicité. Ainsi, la fixation de la portion Fc de l'anticorps sur le FcγRIIIA recrutent les cellules effectrices NK qui libèrent du TNF, en causant une stimulation des LcT effecteurs mémoires périphériques (74). Cela aboutit à une défaillance des organes vitaux.

2.1.2.3 L'amélioration de la tolérance

L'humanisation des anticorps a permis d'augmenter leur efficacité, de réduire leur immunogénicité et d'augmenter leur durée de vie. Dans un premier temps, des ACM

d'origine totalement murine ont été administrés à l'homme mais l'ACM était rapidement reconnu comme étranger par l'hôte, avec production d'anticorps humains anti-anticorps murins (anti-xénotype). Cette immunisation est responsable de frissons, de fièvre, de manifestations anaphylactiques, et entraîne une élimination plus rapide de l'ACM.

Il y a différents niveaux d'humanisation des ACM :

- Pour prévenir cette immunisation, les ACM ont été modifiés par des techniques d'ingénierie génétique pour donner des anticorps **chimériques** murin/humain, dans lesquels le Fc est constitué de séquences humaines. Leur humanisation consiste à ne retenir de l'anticorps murin que les acides aminés de la région hypervariable, responsables de la reconnaissance de l'antigène. Ces acides aminés de région hypervariable de souris sont greffés par génie génétique sur une charpente d'Ig humain. Ainsi dans l'infliximab, le Fab murin est greffé sur le Fc d'un anticorps humain.
- Les anticorps **totalement humains**, comme l'adalimumab, peuvent être produits à partir de systèmes complètement humains, par des techniques génétiques ou par des animaux transgéniques et sont identiques à une Ig humaine. L'immunogénicité de ces protéines humanisées est réduite, mais l'idiotype (site de fixation de l'anticorps à l'antigène), peut entraîner la production d'anticorps neutralisants anti-idiotypes. Un fragment d'anticorps anti-TNF humanisé et pegylé a aussi été développé (75).

2.1.3 Classification des biomédicaments

Le biomédicament est obtenu à partir d'organismes vivants **génétiquement modifiés** ou de leurs composants cellulaires. Les biomédicaments regroupent les protéines thérapeutiques et les vaccins recombinants et sont soit des traitements substitutifs, soit des traitements modificateurs. La nomenclature repose sur des suffixes différents selon le degré d'humanisation de l'anticorps monoclonal.

Nomenclature		
Type d'anticorps	Suffixe	Exemple
Murins	« momab »	Muromomab
Chimériques	« ximab »	Infliximab
Humanisés	« zumab »	Certolizumab
Humains	« mumab »	Adalimumab

Tableau 12 : nomenclature des biomédicaments.

2.1.4 Production des biomédicaments

Techniquement, le biomédicament est un produit biologique produit par des organismes vivants par bioproduction. La biotechnologie est l'utilisation, grâce au génie génétique, de cellules vivantes, d'organismes ou de cultures tissulaires afin de produire et sécréter un produit d'origine biologique. Pour les ACM, la technique des hybridomes fusionne une cellule de **myélome** et un **lymphocyte B**.

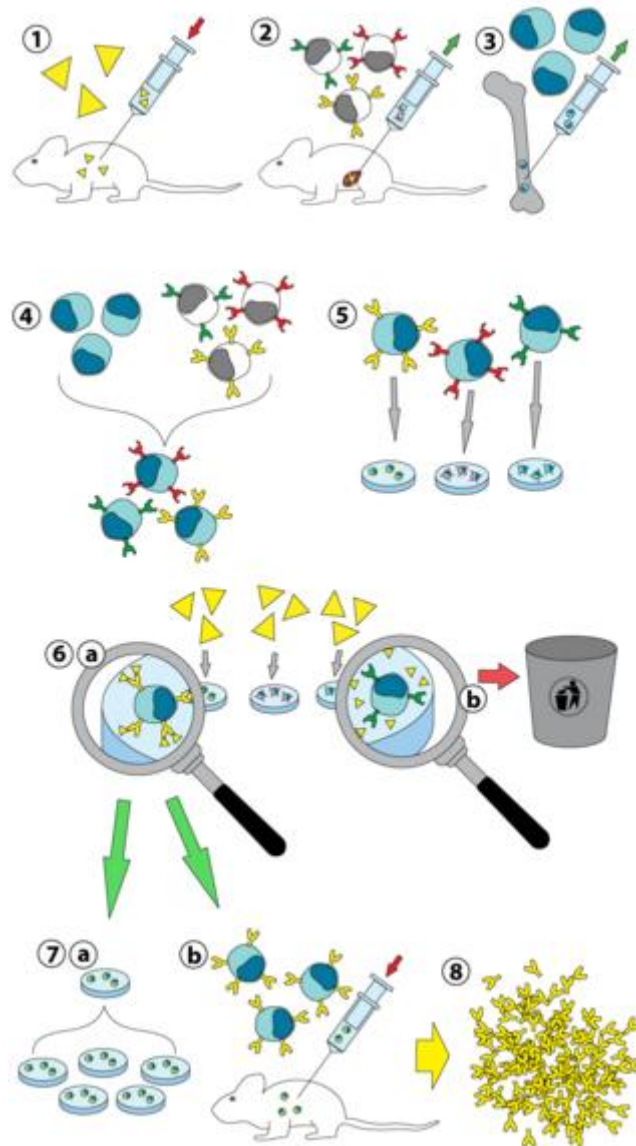


Figure 16 : la technique des hybridomes (76)

Les cellules de mammifères ont l'avantage de produire des protéines glycosylées donc de grande taille, environ 150 kDa. Le procédé de **l'ADN recombinant** consiste à insérer des séquences de gènes d'intérêt naturelles ou intentionnellement modifiées dans des

vecteurs d'expression tels que des plasmides ou virus. Ces vecteurs sont ensuite intégrés dans une cellule hôte afin de lui faire exprimer le gène humain de la protéine d'intérêt. L'introduction du vecteur dans l'organisme hôte est réalisée par des techniques chimiques, électriques, thermiques ou mécaniques. Les cellules hôtes porteuses du gène d'intérêt sont ensuite sélectionnées, amplifiées puis stockées dans une banque cellulaire.

Le **clone** de cellule mère sélectionnée provenant de cette banque cellulaire, est placé dans des milieux de culture contrôlés, soumis à la fermentation, permet d'obtenir une quantité suffisante de cellules mères productrices qui forme le système cellulaire. Ensuite, des cycles de production de la protéine d'intérêt sont réalisés dans des bioréacteurs de plusieurs milliers de litre, où les cellules synthétisent la protéine glycosylée en post-traduction. La protéine brute est extraite par centrifugation et filtration, et purifiée par notamment chromatographie pour éliminer les impuretés dérivant de la culture cellulaire. Finalement, la protéine est conditionnée stérilement avec ajout d'excipients voire lyophilisée. La forme galénique doit être adaptée à ces grosses molécules complexes, pénétrant peu dans les tissus, et fragiles au clivage enzymatique. Des étapes de **contrôle** tout au long du processus s'assurent de l'absence de contamination (par des endotoxines comme le lipopolysaccharide qui est immunotoxique), ni de variation inter-lot par modification de la glycosylation dues aux cellules sources, ni de modifications techniques des procédés de fabrication.

Actuellement, les biomédicaments représentent une part conséquente du marché du médicament et sont parmi les plus coûteux mais les plus prometteurs (77,78).

2.1.5 Les biosimilaires

Un médicament biosimilaire est tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence selon l'article L5121-1 du Code de la Santé Publique. Pour leur mise sur le marché, les biosimilaires doivent démontrer leur qualité, leur sécurité et leur efficacité clinique en comparaison avec le produit innovant d'origine par de nouveaux essais de compatibilité précliniques et cliniques. Contrairement aux médicaments substituables par des génériques, les médicaments d'origine biologique ne sont pas autorisés à être substitués du fait de leur complexité structurale, de leur mode de production et de leur sécurité d'emploi. En effet, les principes actifs de ces médicaments sont des grosses protéines glycosylées et varient selon les sources génétiquement modifiées donc le risque de **variation** est important. Même avec des méthodes analytiques de pointe, il est impossible de conclure que biomédicament et biosimilaires sont identiques, d'où le concept de similarité. Une différence de glycosylation peut ainsi être observée sous deux DCI identiques ou entre deux lots d'un même médicament (79).

2.2 Les biothérapies dans la SA

Tous les essais d'ACM dans la SA n'ont pas été des réussites. C'est le cas de l'anakinra, réplique d'une protéine endogène **l'IL1Ra**, inhibitrice compétitive de l'IL1R, qui possède une meilleure tolérance et n'a pas le risque d'infections opportunistes des anti-TNF (80). Bien que chez les SA réfractaires aux AINS, une amélioration des symptômes axiaux a été observée sous anakinra (81), les études ouvertes rapportent des résultats médiocres de répondeurs ASAS20 à 6 mois.

Ni le tocilizumab ni l'abatacept, ni l'aprémilast (96), ni le rituximab (réponse partielle chez les patients naïfs d'anti-TNF), ni même l'ustekinumab (82) (efficacité limitée) n'ont montré d'efficacité dans la SA (83–86). D'autre part, des résultats prometteurs ressortent des études sur le filgotinib et le tofacitinib dans la SA (87).

Les biothérapies efficaces dans la SA sont composées des anti-TNF et **des anti-IL17**. Les anti-TNF sont classés en 2 groupes selon leur constitution et leur mode d'action : les ACM et les récepteurs solubles. Les ACM se lient à la forme soluble et transmembranaire du TNF, ce qui bloque son interaction avec ses récepteurs. **L'anti-IL17 se fixe sur la cytokine IL17 et l'empêche ainsi d'agir.**

2.2.1 Structure et posologie

Les anticorps utilisés sont des IgG de sous-classe **IgG1**. Les anticorps complets sont caractérisés par leur forte affinité, leur bivalence, la présence d'un récepteur Fc permettant le recrutement des effecteurs immunitaires, et la liaison au FcRn. Les molécules sont : l'infliximab, l'adalimumab, le golimumab, le certolizumab, l'etanercept et **le secukinumab**.

2.2.1.1 L'infliximab

L'infliximab REMICADE est un ACM IgG1 chimérique à trois-quarts humain et à un quart murin, qui se lie spécifiquement et avec une forte affinité au TNF humain. Après la première injection, il est à nouveau injecté à la 2^{ème} semaine et à la 6^{ème} semaine, puis toutes les 6 à 8 semaines. Compte tenu des risques d'intolérance, l'infliximab n'est administré que dans le cadre d'une **hospitalisation** dans un service spécialisé en rhumatologie ou en médecine interne sous surveillance stricte, en perfusion IV de 2h suivie d'une période de surveillance de 1-2h minimum.

2.2.1.2 L'adalimumab

L'adalimumab HUMIRA est un ACM IgG1 entièrement **humain**. Sa structure identique à l'IgG1 humaine diminue le risque d'immunisation lors de son administration et augmente sa demi-vie. Il est administré en injection sous-cutanée (SC) de 40mg tous les 14 jours.

2.2.1.3 *Le golimumab*

Le golimumab SIMPONI est un ACM humain. Il se lie à la forme soluble ou membranaire du TNF et empêche ainsi sa liaison à son récepteur. Il est injecté en SC à la posologie de 50mg en une dose par mois, à la même date (88).

2.2.1.4 *Le certolizumab*

Le certolizumab pégol CIMZIA est un fragment d'anticorps humanisé recombinant, dirigé contre le TNF, formé des fragments Fab anti-TNF conjugué à des macromolécules de **polyéthylène glycol**, ce qui permet de protéger la molécule du catabolisme et d'accroître ainsi sa demi-vie. Les fragments Fab pegylés sont monovalents contrairement aux anticorps complets. Il ne contient pas la région Fc des anticorps complets donc il n'a pas de capacité de recrutement d'effecteurs immunitaires ni de possibilité d'être recyclé via le FcRn, d'où sa faible demi-vie. L'absence de Fc empêche son passage transplacentaire, ce qui fait qu'il est préféré aux autres en cas de traitement pendant une grossesse. Le certolizumab pégol s'administre par voie SC. La dose initiale est de 400mg aux semaines 0, 2 et 4 ; puis la dose d'entretien est de 200mg toutes les 2 semaines ou de 400mg toutes les 4 semaines.

2.2.1.5 *L'etanercept*

L'etanercept ENBREL est le seul récepteur soluble utilisé dans la SA. L'etanercept est une **protéine de fusion** donc une construction génétique hybride constituée du domaine de liaison extracellulaire du récepteur TNF R2 p75 du TNF humain recombinant, couplé à une fraction Fc d'une IgG1 humaine. Ce fragment Fc contient les régions charnières CH2 et CH3 mais pas la région CH1 de l'IgG1. Il est administré en SC à la posologie de 50mg, une fois par semaine.

2.2.1.6 *Le secukinumab*

L'anti-IL17 dans la SA est le secukinumab COSENTYX (89). Le secukinumab est un ACM totalement humanisé IgG1k, anti-IL17A. Il se fixe sélectivement à l'IL17A et empêche ainsi sa liaison à son récepteur. Il est utilisé dans la SA, en injections SC, à la posologie de 150mg par semaine pendant un mois (aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4) puis 150mg par mois. Seuls les conditionnements en solution injectable de 150 mg sont utilisés dans la SA.

Les anti TNF		L'anti IL17
Les anticorps monoclonaux	L'infliximab	Le secukinumab
	L'adalimumab	
	Le golimumab	
Le Fc pegylé	Le certolizumab	
La protéine de fusion	L'etanercept	

Tableau 13 : les biothérapies dans la SA.

2.2.2 Paramètres pharmacocinétiques

Il existe une grande variabilité pharmacocinétique des ACM et des protéines de fusion entre les individus. Le profil est différent de celui des médicaments chimiques car leur catabolisme n'est pas dépendant du métabolisme hépatique et leur élimination n'est pas dépendante de la fonction rénale. L'infliximab, qui est administré par voie IV, a une biodisponibilité totale. Pour les autres, qui sont administrés par SC, la fraction **absorbée** est d'environ 70%, avec une importante variabilité interindividuelle.

La **distribution** est surtout vasculaire. Leur grande spécificité face à leur cible et la vitesse de production de la cible influencent leur distribution dans l'organisme. La diffusion est active, notamment par le FcRn. L'état d'équilibre peut mettre plusieurs semaines à être atteint. Le métabolisme hépatique n'est pas impliqué et il n'y a donc pas d'interaction médicamenteuse due aux cytochromes. Les demi-vies d'élimination varient : 70 heures pour l'etanercept, 8 jours pour l'infliximab, 12 jours pour le golimumab, 14 jours pour l'adalimumab et le certolizumab, **et 27 jours pour le secukinumab**. Il n'existe pas de variation des paramètres pharmacocinétique avec l'âge et le poids des malades.

Etant des protéines circulantes, **l'élimination** des biomédicaments se fait par catabolisme. Ils pénètrent par endocytose passive (ou, pour les ACM, par fixation sur la cible cellulaire suivie de l'internalisation du complexe immun) dans les cellules endothéliales mais aussi dans la peau, les muscles, le foie et l'intestin, où ils sont dégradés dans les lysosomes. La formation d'anticorps dirigés contre les ACM accélère l'élimination de l'organisme.

Le **récepteur néonatal au fragment Fc (FcRn)**, apparenté aux molécules du CMH de classe 1, situé notamment dans les cellules endothéliales, intestinales et glomérulaires, joue un rôle essentiel dans la pharmacocinétique des ACM et des protéines de fusion. Par la liaison de la portion Fc, la capture par le FcRn s'effectue à pH acide et permet leur protection dans des endocytos, puis leur recyclage vers la circulation. L'élimination

urinaire par passage transcellulaire via le FcRn des cellules glomérulaires, est insignifiante puisqu'il n'y a pas d'influence de l'insuffisance rénale sur l'élimination des ACM. Le FcRn est aussi impliqué dans la transcytose des IgG à travers les cellules épithéliales, notamment lors du passage transplacentaire des Ig maternelles vers le fœtus en fin de grossesse.

2.2.3 Paramètres pharmacodynamiques

La SA était une maladie au pronostic sévère se trouvant dans une impasse thérapeutique. L'idée de tester les anti-TNF a été suscitée par la présence de TNF dans le sérum et les biopsies sacro-iliaques ainsi que par une augmentation d'expression de l'ARNm du TNF dans des infiltrats mononucléés de patients atteints de SA (90). Les concentrations de TNF dans les articulations sont corrélées avec l'activité de la maladie (91). De plus, les anti-TNF sont efficaces dans les **MICI**, pathologies survenant plus fréquemment au cours des SA. Etant donné la bonne efficacité des anti-TNF dans la **PR** (92), et les caractéristiques physiopathologiques communes entre la PR et les SA tel que le rôle majeur du TNF, les anti-TNF furent évalués dans la SA réfractaire aux traitements conventionnels.

Les inhibiteurs du TNF actuellement disponibles agissent au niveau de l'action cellulaire du TNF soluble et membranaire. Les anti-TNF inhibent la signalisation cellulaire par **neutralisation** de la forme soluble ou de la forme membranaire du TNF.

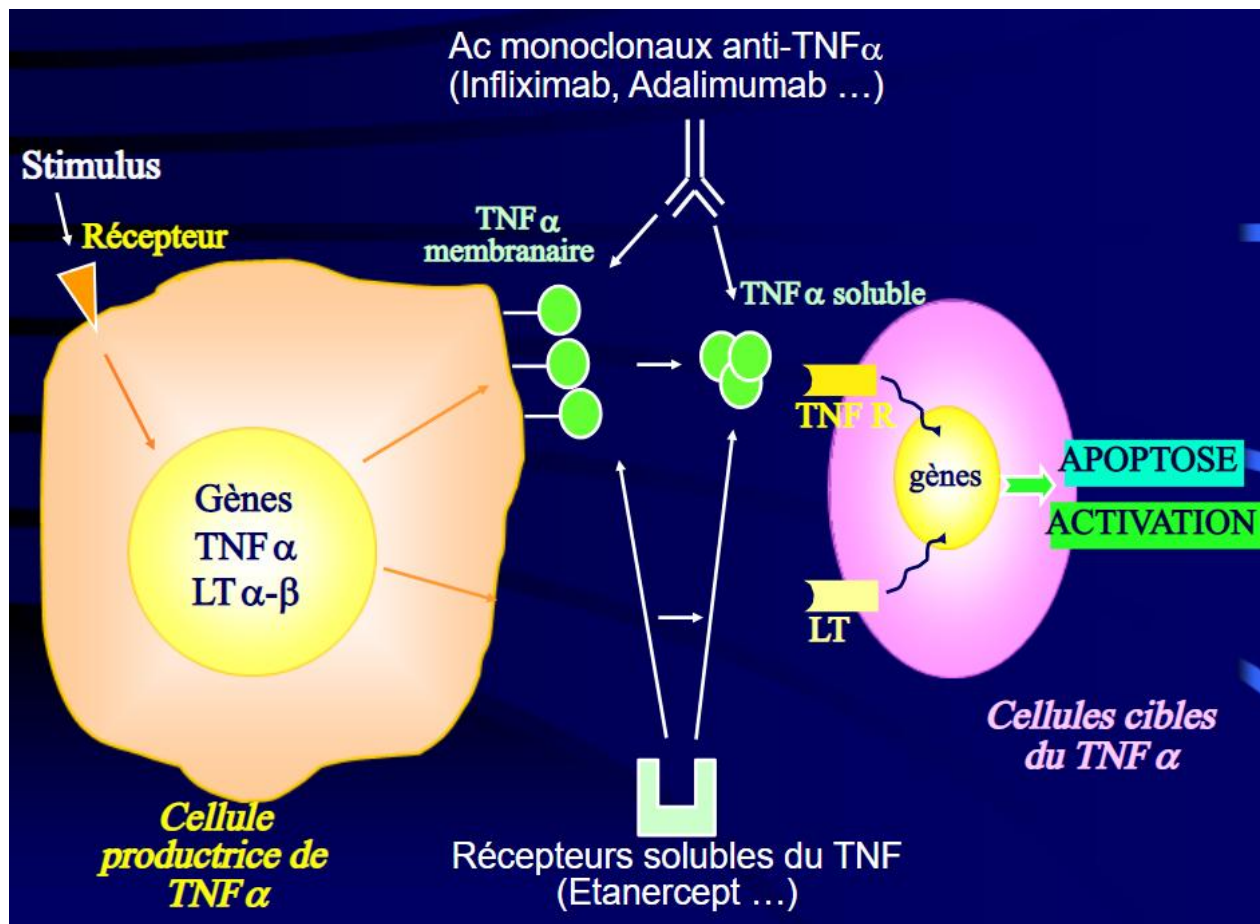


Figure 17 : le mécanisme d'action des anticorps monoclonaux anti-TNF (102).

Les ACM, en inhibant l'action du TNF :

- diminuent l'infiltration de cellules inflammatoires dans l'articulation ;
- diminuent l'expression des molécules d'adhésion cellulaires ;
- diminuent la chimioattraction ;
- diminuent la dégradation tissulaire ;
- diminuent les taux sériques d'IL6 et de CRP ;
- ne diminuent pas le taux circulant de Lc.

L'etanercept, protéine de fusion du récepteur soluble du TNF et d'un Fc, est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface. Contrairement à l'infliximab, il ne se lie qu'au TNF soluble. En conséquence :

- ❖ il n'entraîne pas d'apoptose macrophagique due à la fixation au TNF membranaire, ce qui pourrait expliquer la moindre fréquence d'infections opportunistes rapportée sous etanercept ;
- ❖ il n'induit pas d'apoptose des lymphocytes T de la lamina propria dans la maladie de Crohn.

De son côté, le certolizumab, qui n'a pas de fragment Fc, n'active pas les effecteurs de l'immunité.

Modulation de l'action du TNF

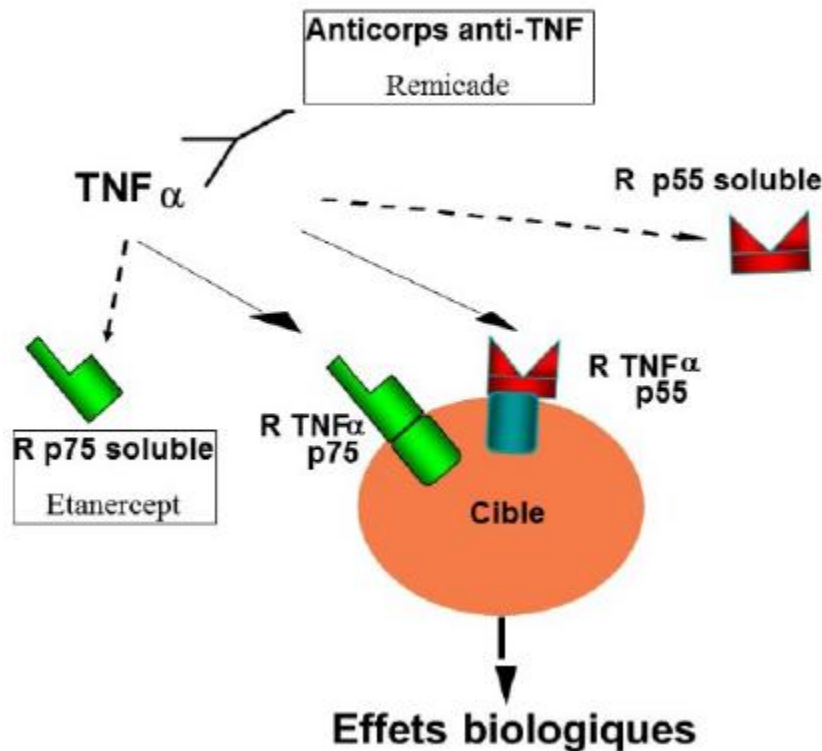


Figure 18 : le mécanisme d'action de l'etanercept (103).

2.2.4 Efficacité clinique

L'objectif des traitements est de traiter les poussées pour faire régresser l'activité de la maladie, pour minimiser les symptômes et limiter la sévérité des séquelles, afin de maintenir leurs capacités fonctionnelles et leur qualité de vie. Le critère est souvent le pourcentage de répondeurs selon les critères ASAS20 ou ASAS40. Le seuil de symptômes à partir duquel le patient se sent bien introduit le concept de faible niveau d'activité, voire de rémission clinique.

2.2.4.1 L'efficacité sur les différentes formes cliniques

Les études **pivots** ouvertes ont montré qu'un traitement ciblé contre le TNF pouvait avoir sa place dans la SA. Ces études (90,93) sont de faible effectif, de 10 à 50 patients, et de durée initiale de 12 semaines le plus souvent avec parfois un suivi à un an. Elles concluent à une amélioration sous traitement des paramètres cliniques et biologiques (indice d'activité BASDAI, réponse ASAS, qualité de vie, biologiques en particulier CRP,

ou d'inflammation locale par IRM, échographie-Doppler des enthèses, atteinte périphérique, activité professionnelle, syndrome inflammatoire biologique, métrologie). L'amélioration est **rapide**, visible dès les premières semaines de traitement. Ces études ouvertes ont permis les autorisations d'utilisation dans la SA.

2.2.4.1.1 Les formes ankylosées

L'infliximab a montré une efficacité remarquable dans les SA sévères. Dans une étude contrôlée, randomisée, comparant l'etanercept vs placebo (94), les patients présentant déjà une ankylose ont présenté à 3 mois une amélioration des indices cliniques et biologiques d'activité et de la fonction **respiratoire**. L'adalimumab a aussi montré son efficacité clinique chez des patients ankylosés (95).

2.2.4.1.2 Les spondylarthrites axiales non-radiographiques

Le traitement de la SA est extrapolé au traitement du syndrome axial présent dans les autres SpA. Dans une étude de formes axiales non-radiographiques mais avec sacroiliite en IRM (96–99), les 3 premiers anti-TNF ont démontré une efficacité supérieure au placebo tant sur les données cliniques qu'IRM. **Le secukinumab est également efficace dans les spondylarthropathie axiales non-radiographiques.**

2.2.4.1.3 Les formes enthésitiques

Dans une étude (100), ayant évalué sur 3 mois l'etanercept vs placebo chez des patients répondant aux critères d'Amor avec une **enthésopathie** calcanéenne réfractaire, ont montré une amélioration clinique, sans amélioration en IRM. L'adalimumab est aussi efficace pour traiter les patients SA ayant une enthésite et une arthrite périphérique (101). **Bien que, dans les enthésites, l'expression de TNF soit augmenté, le bénéfice des anti-TNF est modeste, alors que le blocage d'IL17A est plus efficace (102).**

2.2.4.1.4 Les formes périphériques

La tolérance et l'efficacité des anti-TNF chez 10 patients présentant des symptômes récents **d'arthrite** débutante est satisfaisante (103). **Le secukinumab est efficace sur les manifestations non seulement axiales mais aussi périphériques.**

2.2.4.2 L'efficacité dans les manifestations extra-articulaires

Les biothérapies sont efficaces dans les manifestations extra-articulaires associées. La fréquence des **uvéites** diminue sous anti-TNF (104), surtout avec les ACM, et moins fort avec l'etanercept. Les ACM anti-TNF sont utilisés pour traiter l'uvéite entraînée par la SA HLA-B27 positive (105). Le **psoriasis** cutané associé est amélioré par les anti-TNF. Les **entérocolopathies** associées sont aussi améliorées mais uniquement par les ACM (106). Du point de vue **osseux**, l'infliximab et de l'etanercept, dès 6 mois, peuvent

corriger la perte osseuse associée aux SA actives, mesurée par évaluation densitométrique, et observée par la réduction des marqueurs de résorption osseuse (107). Les anti-TNF ont par ailleurs un effet favorable sur le risque **cardiovasculaire** associé à la SA.

Le secukinumab est très efficace sur le psoriasis, il est donc préféré lors d'un psoriasis associé à la SA. Mais il n'a pas montré d'efficacité sur l'uvéite, ni dans les MICI.

2.2.4.3 L'efficacité structurale

La preuve de l'efficacité structurale repose sur l'imagerie. L'IRM est plus sensible au changement et permet de mieux évaluer l'activité inflammatoire des lésions que la radiologie standard. Une amélioration des **lésions** et des scores **IRM** au rachis et aux sacro-iliaques a été mise en évidence avec l'infliximab, l'etanercept et l'adalimumab. Après deux ans d'infliximab ou d'etanercept, il y a une amélioration du BASDAI, avec en IRM, amélioration des lésions rachidiennes actives, mais avec la persistance de lésions inflammatoires mineures (90,93). Le TNF est plus impliqué dans la résorption inflammatoire via le système RANK/RANK-L, que dans l'ossification sous ligamentaire qui dépend des mécanismes BMP et du système DKK-1/Wnt (108). La formation des **syndesmophytes** semblent donc indépendante de l'inflammation car les anti-TNF diminuent l'inflammation mais pas forcément la formation des syndesmophytes. Bien que l'ankylose dépende de l'inflammation, l'efficacité des anti-TNF sur la formation osseuse est encore discutée (109,110).

Après 104 semaines, 80% des patients n'ont pas montré de progression radiographique (111). Cependant, la question reste à savoir si le secukinumab diminue la progression des formations osseuses. Tout comme les anti-TNF, le traitement doit se faire précocement et en continu pour diminuer l'inflammation et par là même empêcher la formation osseuse excessive.

2.2.4.4 L'efficacité sur la qualité de vie

L'apparition des anti-TNF est corrélée à une amélioration de la qualité de vie des patients SA (112).

L'efficacité du secukinumab sur l'amélioration fonctionnelle se maintient pendant au moins 2 ans (113)

2.2.4.5 Le maintien de l'efficacité dans le temps

L'extension des études initiales par des études contrôlées, sur des effectifs plus importants et des durées plus prolongées, a confirmé le maintien de l'efficacité avec la poursuite du traitement à 5 ans pour l'infliximab (114), 4 ans pour l'etanercept (115), et 2 ans pour l'adalimumab (116). L'analyse de registre montre, dans la pratique, un bon

taux de maintien de 88, 82 et 74% des anti-TNF dans la SA à respectivement 1, 2 et 3 ans (93). A l'arrêt du traitement, les symptômes réapparaissent dans la majorité des cas avec un délai de 14 semaines en moyenne, variable de 6 à 16 semaines, selon l'agent et selon les études (117), avec une grande variabilité interindividuelle (118), illustrant un effet essentiellement **suspensif** de cette thérapeutique. La reprise de la biothérapie après une rechute s'accompagne d'une réponse identique à celle de la phase initiale (90).

L'efficacité du secukinumab dans la SA se maintient pour la dose 150mg alors qu'il y a une légère baisse d'efficacité avec la dose 75mg après 3 ans (119). Les améliorations sur l'activité de la maladie sous secukinumab se maintiennent sur 5 ans pour la douleur, la fatigue, la fonction physique, et la qualité de vie.

2.2.4.6 L'apport économique

Les biothérapies ATNF ont un coût important. Avec l'infliximab, le coût de traitement est conséquent à cause de la nécessité d'une hospitalisation à chaque administration. Des études de modélisation sont en faveur d'un rapport coût-efficacité **favorable** des anti-TNF dans la SA (120).

Le secukinumab a un meilleur rapport coût / efficacité que les ATNF (121,122). Ces études comparent le secukinumab avec les autres biothérapies pour la SA et les biosimilaires. L'estimation se fait pour la durée d'une vie chez des sujets naïfs de biothérapie.

2.2.4.7 L'efficacité des différentes molécules

En l'absence d'étude comparative directe des anti-TNF, le niveau d'efficacité semble **identique** pour les différents agents indiqués dans la SA.

2.2.4.7.1 L'infliximab

L'infliximab a fait preuve de sa grande efficacité dans de nombreuses formes de SA réfractaires à tout autre traitement conventionnel, et a été le **premier** anti-TNF à avoir obtenu l'AMM européenne dans cette indication. L'efficacité de l'infliximab chez des patients atteints de SA a été démontrée dans 3 études contrôlées majeures (123–125). Le traitement donne de meilleurs résultats lorsque l'entrée dans la maladie est récente (55). Sous infliximab, les patients SA présentent une réponse ASAS 20 et une amélioration des scores BASDAI, BASFI, BASMI et SF-36 (126), voire une rémission partielle (97).

Il apparaît cependant une variabilité interindividuelle importante dans la **cinétique** d'efficacité de l'infliximab. La douleur peut être estimée diminuée dès le 3^{ème} jour. L'amélioration peut être ressentie dès la première semaine. Selon les patients,

l'efficacité est maximale entre la 2^{ème} et la 24^{ème} semaine après la 1^{ère} perfusion, en moyenne à la 8^{ème} semaine. Dès 2 semaines de traitement, les indices de fonction et d'activité ont été améliorés (127) et l'évaluation globale par le médecin de l'activité de la maladie est améliorée (124). Après 6 semaines de traitement, l'évaluation globale par le patient est améliorée (124). Les critères biologiques sont améliorés dès 6 semaines et maintenus à 14 semaines. A 12 semaines, sont observés un BASDAI 50 (diminution d'au moins 50% de l'activité BASDAI), une réponse ASAS20, voire une rémission partielle, ainsi qu'un retentissement fonctionnel (reflété par le BASFI) et une amélioration de la qualité de vie, et du BASMI (123).

2.2.4.7.2 L'adalimumab, le golimumab et le certolizumab

L'adalimumab a montré Une réponse ASAS20 à 12 semaines (116), une réponse ASAS40, d'autant si l'ancienneté de la SA est inférieure à 5 ans, voire une rémission partielle (99). Après 24 semaines de traitement, l'adalimumab entraîne une réponse ASAS, une rémission partielle et l'amélioration des scores BASDAI, BASFI et BASMI (128).

Le **golimumab** entraîne une régression continue des effets de l'inflammation dans la SA. Il montre une réponse ASAS20 dose-dépendante, une amélioration BASDAI, BASFI et de la qualité de vie (88).

Le **certolizumab** a aussi montré son efficacité (129).

2.2.4.7.3 L'etanercept

Le traitement d'etanercept pendant 16 semaines, a montré chez les sujets une diminution de la durée de raideur matinale, de la douleur rachidienne nocturne, du nombre d'articulations enflées, une amélioration de l'évaluation globale par le patient, du BASFI, du BASDAI, et de la CRP (130). L'ASAS20 est ainsi obtenu dès 2 semaines de traitement, avec un maximum atteint dans les 2 premiers mois de l'étude et maintenu dans le temps (131,132), à 3 mois et à 6 mois (133,134), voire même une rémission (135).

2.2.4.7.4 Le secukinumab

L'étude MEASURE 1 a démontré la supériorité du secukinumab par rapport au placebo sur le critère ASAS 20 à la 16^{ème} semaine (136), avec un taux de rémission partielle de 15%. Le secukinumab entraîne une amélioration rapide des patients avec une SA actives, qu'ils aient déjà été traités ou non avec un anti-TNF.

Dans MEASURE 2 (119), qui a duré 5 ans, le secukinumab 150mg entraînent des taux élevés de réponses ASAS40. Les réponses très bonnes de 75mg ne sont pas retrouvées dans l'étude MEASURE 2 et seraient plutôt dues aux injections IV

précédentes donc c'est le dosage 150mg qui est recommandé. Cela a montré le bénéfice en termes de taux de répondeurs ASAS 20, de répondeurs ASAS 40, ASAS 5/6 et de qualité de vie, à la fois des patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF que chez ceux en échec de ces traitements.

2.2.5 Effets indésirables des ANTI-TNF

2.2.5.1 Evaluation de la tolérance

Le TNF et l'IL17 possèdent un rôle physiologique dans la défense de l'organisme contre les agents pathogènes, leur blocage favorise l'apparition de nombreux EI. Ces EI sont plus fréquents dans la vie réelle que dans les études pivot parce que la population est plus diversifiée et présente des comorbidités (137). Le profil de tolérance à long terme des biothérapies dans la SA est identique à celui dans les autres indications (138).

L'infliximab dans les études ouvertes est bien toléré mais certains patients ont dû arrêter le traitement pour EI sévère : tuberculose, granulomatose pulmonaire, leucopénie (123), urticaire après 8 jours (117), polyarthrite symétrique transitoire avec présence de facteurs antinucléaires, rash lupique, élévation des enzymes hépatiques, infection herpétique, réactions liées à la perfusion (139), ostéomyélite septique et réaction grave d'hypersensibilité (140). La tolérance est identique malgré des doses plus élevées. Dans d'autres études ouverte, aucun EI majeur en rapport avec le traitement n'a été notifié (118).

L'etanercept a mis en évidence des EI bénins tels que des réactions locales au point d'injection et des infections non graves, principalement respiratoires. Il n'y a pas eu plus d'infections sévères sous etanercept que sous placebo (135). Cependant, les données après commercialisation aux USA ont fait apparaître des cas de tuberculose, des septicémies et des infections opportunistes, dont certains ont été mortels (141). Des aggravations d'insuffisance cardiaque, des troubles hématologiques graves, des lymphomes, des troubles neurologiques ont été rapportés, mais sans être formellement imputés à l'etanercept. Enfin, des anticorps anti-etanercept et des autoanticorps (anticorps anti-ADN natif et anticorps antinucléaires) sont apparus chez certains patients sans qu'il ait été mis en évidence de diminution d'efficacité.

Aucune anomalie clinique ou biologique en rapport avec l'administration d'infliximab n'a été notée lors des études toxicologiques menées chez le chimpanzé. Des études de toxicité sur le **développement**, conduites chez la souris, à l'aide d'un anticorps analogue inhibant sélectivement l'activité fonctionnelle du TNF de souris, n'ont pas révélé d'altération de la fonction de reproduction, d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Les EI rénaux avec des troubles auto-immuns du rein ou des glomérulonéphrites sont rares mais graves. Les EI mineurs sont : rash, prurit, dyspnée, diarrhées, nausées, asthénie, céphalées, syndrome pseudo-grippal, anémie, faible augmentation des

transaminases, de la créatinine, ostéoporose (105). Par ordre de risque d'EI, se présentent l'infliximab à égalité avec son biosimilaire, puis adalimumab, et enfin le golimumab a le moins de risque d'EI (79).

Les EI spécifiques des biothérapies	
Biothérapies	EI spécifiques
Infliximab	<ul style="list-style-type: none"> • Réactions anaphylactiques à cause du développement d'anticorps anti-infliximab • Pancréatites aiguës graves • Réactions au site d'injection : érythème, prurit, hématome, gonflement ou douleur
Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> • Pancréatites aiguës graves
Etanercept	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperglycémie
Golimumab	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperglycémie • Troubles thyroïdiens à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie (142)
Certolizumab pégol	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles thyroïdiens à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie (142)

Tableau 14 : les EI spécifiques des biothérapies.

La tolérance du **secukinumab** est assez bonne et se maintient sur 3 ans. Dans l'étude MEASURE 1 et 2, le groupe de patients sous secukinumab a plus d'infections, surtout des nasopharyngites, des infections respiratoires supérieures et des candidoses légères à modérées. Contrairement au brodalumab, il n'a pas provoqué de comportements ou d'idées suicidaires. Des maladies de Crohn et des uvéites sont apparues sous traitement mais ne semblent pas liées au secukinumab.

EI du Secukinumab	
EI les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none"> • Nasopharyngites • Céphalées • Infections respiratoires supérieures • Infections à candida, d'origine mucocutanée (peu sévère, plus fréquentes que sous etanercept ou sous ustekinumab) • Prurits • Diarrhées • Hypertension • Arthralgie • Dorsalgies • Toux
EI sévères	<ul style="list-style-type: none"> • Infections • Neutropénies, peu importantes et souvent transitoires,

	<p>indépendantes du risque infectieux</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancers de la peau non-mélanomes (carcinomes basocellulaires, carcinomes cellulaires squameux), avec une fréquence non-dépendante de la dose • Evénements cardiovasculaires majeurs • Apparition ou aggravation de MICI
--	---

Tableau 15 : les EI du secukinumab.

2.2.5.2 Effets indésirables liés à l'injection

Une réaction au point **d'injection** peut survenir sous forme d'érythème local, de prurit, de douleur ou d'œdème sur les sites d'injection. Elles surviennent surtout à l'instauration du traitement et peuvent persister 3 à 5 jours. La prévention consiste à appliquer de la glace avant l'injection.

Des manifestations **d'hypersensibilité** localisée ou généralisée, précoce (dans les 1 à 2h après l'administration) ou retardée à type de maladie sérique (dans les 3-12 jours après la perfusion) peuvent survenir lors d'injections IV ou SC, même après plusieurs injections (117). Les réactions d'hypersensibilité peuvent arriver et se manifestent par une fièvre, des nausées, une dyspnée, une céphalée, des frissons, des myalgies, des arthralgies, un prurit, un œdème facial ou périphérique et des maux de gorge (143), pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique, lié à la production d'IgE. Les réactions allergiques sont rares par rapport aux réactions non allergiques, mais peuvent être graves. Dans ce cas, le traitement est immédiatement et définitivement arrêté. Et un traitement symptomatique correcteur est instauré : un antihistaminique en cas de lésions des muqueuses ou cutanées isolées ; ou un aérosol de salbutamol et oxygénothérapie en cas de spasme bronchique ; ou de l'adrénaline et un remplissage en cas de choc.

Certains anticorps thérapeutiques provoquent un **choc cytokinique** qui est très rare et difficilement prévisible. C'est la libération de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF et l'IFN- γ aboutissant à une dyspnée, une fièvre, des frissons et parfois une urticaire, réversible.

2.2.5.3 Immunogénicité

La fréquence de développement des **anticorps anti-médicament** est variable selon les études à cause des techniques de détection différentes, et la présence simultanée du biomédicament dans la circulation empêche la détection des anticorps anti-médicament. Un test permet cependant de détecter les anticorps anti-médicament lorsqu'ils sont liés à un ACM anti-TNF par dissociation préalable à pH acide et blocage de la recapture par les fragments anti-idiotype.

La rupture de tolérance du système immunitaire, avec production d'anticorps neutralisants ou allergisants dirigés contre les biomédicaments est **difficile à prédire**.

L'immunogénicité peut être due aux impuretés, à la taille et la nature protéique de la protéine d'intérêt pouvant être identifiée comme étrangère par l'organisme. La voie SC est plus immunogène que l'intramusculaire ou l'IV. L'immunisation aux ACM se produit à cause des déterminants idiotypiques et est plus fréquente avec les ACM. Une faible exposition initiale au biomédicament serait associée à un risque plus important de développer des anticorps anti-médicament par rapport à des patients plus exposés donc il faut éviter les pauses thérapeutiques et plutôt moduler la posologie.

Les anticorps anti-médicament peuvent être inoffensifs s'ils ont une faible affinité avec le principe actif (143). Le lien des anticorps anti-médicament avec l'infliximab favorise la formation de **complexes immuns** qui causent des réactions cliniques allergiques, en particulier réactions aiguës à la perfusion (144,145). Des études spécifiques d'immunogénicité sont réalisées pour tous les biomédicaments car ces variations peuvent affecter l'efficacité et l'innocuité des produits.

L'immunogénicité altère la **pharmacocinétique** par une diminution de la durée d'action du médicament, par baisse des taux sanguin, pouvant expliquer des rechutes en fin d'intercure chez les patients anticorps anti-médicament positifs (146,147). La fréquence d'apparition de l'anticorps anti-médicament peut être atténué par l'association avec un immunosuppresseur (143) comme le methotrexate (148). L'étanercept est la biothérapie qui déclenche le moins d'anticorps en réaction au traitement (149).

L'apparition d'anticorps anti-secukinumab apparaît surtout à la 3^{ème} année de traitement mais n'est associé ni à une modification pharmacocinétique, ni à une diminution de réponse, ni à plus d'EI.

2.2.5.4 Infections opportunistes

Le risque infectieux est la préoccupation majeure (90). L'immunosuppression des biothérapies peut entraîner une augmentation du risque d'infections opportunistes : la tuberculose, la candidose, la pneumocystose, l'aspergillose, le CMV, la légionellose, ainsi que des infections bactériennes graves telles que **septicémies** et fasciites. Des troubles des mécanismes de résistance peuvent apparaître sous forme d'une infection virale telle qu'une grippe, une infection herpétique, ou de la fièvre. Les infections opportunistes plus rares sont la tuberculose, l'histoplasmose, l'aspergillose, la listériose et la candidose oesophagienne.

L'infection peut être aggravée, ou le risque peut être augmenté, jusqu'à devenir mortel pour les infections sévères. Toute infection latente ou évolutive est une CI au traitement. Avant l'initiation du traitement, il est nécessaire de rechercher et traiter les éventuelles infections dentaires, sinusiennes, urinaires. Chez le **diabétique** non-équilibré, le risque infectieux est accru ainsi que chez les patients à antécédents d'infection chronique, d'infection grave ou récurrente, de **BPCO**, et chez le sujet **âgé**. Toute infection doit être

recherchée régulièrement avant, pendant et min 6 mois après le traitement. Un syndrome infectieux entraîne momentanément l'arrêt du traitement. Les symptômes à guetter sont : fièvre, frisson, transpiration inhabituel, sensation malaise ou fatigue inhabituel, nausée, vomissement, diarrhée, gastralgie, perte d'appétit ou perte de poids, toux sanglante ou accompagnée d'expectoration, souffle court, difficulté pour uriner, lésion cutané, plaie, courbature ou problème dentaire.

- **VIH** (sida). L'instauration de la biothérapie se fait avec un spécialiste du VIH pour évaluer le bénéfice-risque. Ensuite, il est nécessaire de faire un suivi de la lymphopénie CD4 et de la charge virale, avec des contrôles par dosage sanguin des antirétroviraux parce que les interactions médicamenteuses avec la biothérapies sont encore méconnues (150).
- **VZV** (zona). Les EI infectieux restent dominés par les infections cutanées bactériennes, comme une cellulite mais il y a aussi des mycobactéries ou des infections sévères par le virus zona varicelle (VZV). La peau est un organe souvent affecté en première ligne et peut révéler d'autres atteintes plus sévères, l'examen cutané chez ces patients est donc important. Une sérologie VZV est donc nécessaire avant le traitement. Ensuite, il faut éviter tout contact avec une personne atteinte. Le vaccin n'est pas recommandé pendant le traitement (150). L'infliximab augmente le risque de zona alors que c'est incertain pour l'adalimumab et l'etanercept (151).
- **Herpès**. Le traitement antiherpétique est compatible avec la biothérapie. Si l'infection survient plus de 6 fois par an, alors un traitement antiherpétique à long cours est nécessaire (150).
- **Paludisme**. Une consultation spécialisée est nécessaire lors de voyage en zone impaludée. En cas de survenue de paludisme, il faut suspendre la biothérapie jusqu'à guérison.
- **VHB** (hépatite B). Chez un patient à risque d'infection par VHB, un dépistage préalable à la biothérapie permet de prévenir le risque de réactivation d'hépatite B.
- **VHC** (hépatite C). Des études post-commercialisation ont montré que l'etanercept entraînait des maladies chroniques telles que des hépatites (149).
- La réactivation de **tuberculose** (TB) latente (105) est un événement rare, précoce, survenant dans la première année de traitement, et grave. Elle est dans extrapulmonaire dans la moitié des cas, donc de diagnostic difficile, (152) et est sévère lorsqu'elle est miliaire. Ces TB observées sont une réactivation d'une primo-infection ou d'une ancienne TB insuffisamment traitée, parfois plusieurs années avant le début du traitement. Le risque de réactivation de tuberculose latente est un effet de classe des anti-TNF mais l'etanercept présente des risques plus bas par rapport aux autres (149). Le TNF est essentiel dans la granulomatose qui limite les infections intracellulaires comme la TB. Ainsi,

l'infliximab, en se fixant sur le TNF membranaire, entraîne une apoptose macrophagique responsable d'une diminution de l'immunité. Les données en post-commercialisation (124), ont entraîné la révision du RCP de l'infliximab en 2002 et une recommandation nationale par l'ANSM de prévention TB sous anti-TNF selon une procédure de dépistage réalisée par un médecin spécialiste ou généraliste avec un seuil de positivité à l'IDR de 5mm, suivi d'un traitement. Suite aux recommandations faites aux médecins prescripteurs (153), l'incidence des cas de tuberculose sous infliximab a actuellement tendance à diminuer. La prévention de l'apparition d'une TB pendant le traitement se fait en guettant les signes évocateurs tels que la toux persistante, l'asthénie, la perte de poids, la fièvre, pendant le traitement et jusque 6 mois après la dernière injection (154).

Sous secukinumab, il n'y a pas eu d'herpes disséminé. Il n'y a pas de réactivation de tuberculose latente mais cela reste un point à surveiller avant d'avoir plus de recul sur le produit. In vitro, le secukinumab ne réactive pas la tuberculose (155).

2.2.5.5 *El paradoxaux*

Le TNF a un effet pro-inflammatoire mais aussi anti-inflammatoire par son effet sur le TNFR2 sur les lymphocytes T régulateurs, ce qui explique les effets paradoxaux tels que des syndromes lupiques ou une exacerbation du psoriasis lors du traitement anti-TNF (156). Les effets paradoxaux sont définis par l'apparition ou la récurrence sous traitement par anti-TNF, de manifestations améliorées par ou représentant même une indication d'utilisation des anti-TNF. Le **psoriasis** apparaît de novo ou en récurrence (150) avec une fréquence élevée de formes pustuleuses palmo-plantaires (157). **L'uvéite** (150) est une autre manifestation paradoxale, plus fréquente sous etanercept que sous ACM (106). Il en est de même des poussées des **MICI** (150) ou des **granulomatoses** (106,143). Une sarcoïdose pulmonaire peut survenir (150). Dans de rares cas, le développement d'un syndrome lupique a été observé mais toujours réversible à l'arrêt du traitement (150). Des **dermatoses** paradoxales ont été décrites : éruptions psoriasiformes, vascularites cutanées, dermatoses granulomateuses ou neutrophiliques.

La production **d'auto-anticorps** (anti-nucléaires ou anti-ADN double brin) serait due à l'apoptose cellulaire causée par l'anti-TNF et aux infections bactériennes fréquentes sous anti-TNF, entraînant une polyclonie LcB et donc un risque d'autoanticorps. D'autre part, les anti-TNF diminuent la CRP qui participe normalement à l'élimination des débris cellulaires, donc ces débris stimulent plus longtemps la formation d'anticorps (158). Pendant le traitement, l'apparition d'auto-anticorps est un phénomène biologique qui ne nécessite l'arrêt du traitement que si des signes cliniques l'accompagnent. Ainsi, des manifestations cutanées peuvent évoquer un lupus exceptionnel et sans gravité. Sous infliximab, des anticorps antinucléaires ont été détectés (117). Sous etanercept, des auto-anticorps et plusieurs cas de syndrome lupique ont été observés après commercialisation (159,160).

Des précautions sont prises avec le secukinumab car L'IL23 et l'IL17 interviennent aussi dans la physiopathologie de la SEP, les MICI, l'arthrite et le psoriasis.

2.2.5.6 *Insuffisance Cardiaque*

La toxicité des anticorps thérapeutiques peut aussi s'exprimer suite à une interaction avec la cible exprimée sur des tissus non concernés par l'effet thérapeutique recherché. C'est le cas de l'apparition et l'aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive (149).

Les **décès** survenus lors d'une étude évaluant l'infliximab chez les insuffisants cardiaques sévères ont entraîné l'arrêt de l'étude en cours et une révision du RCP de 2002. Donc une contre-indication a été ajoutée pour les insuffisants cardiaques modérés à sévères, mais aucun effet cardiaque n'a par ailleurs été mis en évidence par le laboratoire avant ou après commercialisation.

Il y a eu une mort sous secukinumab due à un arrêt cardiaque et une mort liée à une cause inconnue (161) mais il n'y a pas eu de décès lié au secukinumab. Le taux d'EI cardiaques est concordant à leur incidence lors de la maladie.

Le **pharmacien** alerte le patient sous biothérapie face aux symptômes tels que le souffle court, le gonflement des chevilles ou des pieds et la prise de poids soudaine. Le traitement est alors arrêté immédiatement en attendant l'avis du cardiologue pour la reprise du traitement, de même lors de la survenue de nouveaux symptômes ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. D'autres EI cardiovasculaires plus fréquents sont de la tachycardie, des palpitations, de l'hypo- ou hypertension, et des troubles hématologiques à type d'anémie, de neutropénie, de leucopénie, de thrombocytopénie ou de pancytopenie.

2.2.5.7 *Cancer*

2.2.5.7.1 *Néoplasies solides*

Les biothérapies risquent d'induire ou de révéler des cancers cutanés (carcinomes **basocellulaire** ou spinocellulaire, ou mélanomes). Le risque est accru pour les patients avec antécédents de traitement immunosuppresseur intense, atteints de psoriasis et ayant des antécédents de puvathérapie ou prédisposés à ces lésions. **D'autres cancers apparaissent aussi : le mélanome, le cancer de la vessie et le cancer de la thyroïde, mais le lien avec le secukinumab n'a pas été établi.**

Les biothérapies sont donc contre-indiquées en cas d'antécédent de cancer récent mais, en pratique, le bénéfice risque est évalué. Un examen annuel par le dermatologue est recommandé pour tous les patients sous biothérapies.

Les signes d'alarme sont : une sueur nocturne, le gonflement d'un ganglion lymphatique notamment au cou, sous l'aisselle ou à l'aine, une perte de poids, une nouvelle lésion

cutanée ou un changement d'aspect d'un grain de beauté ou d'une tache de rousseur ou des démangeaisons importantes inexpliquées. La surveillance se fait par examen du tégument, en particulier en cas de lésion prénéoplasique connue (150)

2.2.5.7.2 Leucémies myéloblastiques

L'immunosuppression des biothérapies peut induire des pseudo-lymphomes pouvant aboutir à un syndrome **lymphoprolifératif**. Des lymphomes hépatospléniques à lymphocytes T ont notamment été rapportés avec l'adalimumab et des cancers du poumon ont été observés chez les fumeurs traités par l'infliximab. Cependant, les incidences observées étaient similaires à celles attendues pour les populations atteintes de Maladie de Crohn ou de PR. Les données actuelles sont rassurantes quant à l'augmentation du risque de tumeurs solides notamment les lymphomes non-hodgkiniens. Seule une augmentation du risque de cancers cutanés non-mélanomateux peut être provoquée par les anti-TNF.

En cas d'antécédent d'hémopathie maligne, les biothérapies ne sont pas recommandées sauf s'il y a rémission et en l'absence d'alternative, alors la balance **bénéfice-risque** est réfléchi. Avant l'instauration du traitement, l'hémopathie est recherchée par hémogramme et électrophorèse des protéines plasmatiques. Chez les patients porteurs d'une gammopathie monoclonale, un contrôle de l'électrophorèse des protéines plasmatiques régulier est nécessaire (150). Les patients avec un traitement associé à un autre immunosuppresseur font l'objet d'une surveillance particulière. Les signaux d'alerte sont une hépato-splénomégalie, signe d'un lymphome, ou une cytopénie sévère. Lors d'une survenue d'hémopathie sous biothérapie, le traitement est arrêté et la poursuite est évaluée lorsque l'état est stable et asymptomatique.

2.2.5.8 Effets indésirables neurologiques

Les complications neurologiques ne sont pas fréquentes mais sont **diverses** et parfois de très mauvais pronostic. Elles résultent soit de phénomènes immuno-allergiques, avec toxicité directe ou déclenchée, soit de la survenue d'un processus auto-immun, soit d'une infection spécifique ou non du système nerveux. La prescription doit donc se faire en fonction du risque de complications et des modalités de surveillance. L'imputabilité de la complication est compliquée parce que le trouble peut faire partie de la maladie initiale ou de pathologies associées (vascularites, maladie auto-immune à tropisme neurologique). L'examen, complexe, se fait par un recueil des antécédents neurologiques, une analyse avec un neurologue de la symptomatologie neurologique, et à l'aide des examens par IRM et EMG (162). La survenue d'une complication neurologique avérée au cours d'une biothérapie doit entraîner son arrêt.

2.2.5.8.1 Le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) est une complication rare des biothérapies. C'est une encéphalopathie postérieure réversible dans le SNC, correspondant à un **oedème vasogénique** de la substance blanche, surtout du parenchyme vascularisé par la circulation postérieure (163). Ces PRES sont sans hypertension artérielle (164) et surviennent au cours de maladie auto-immune (lupus, granulomatose de Wegener, périartérite noueuse, maladie de Devic et apparentée). Les anti-TNF en cause sont l'infliximab et l'etanercept (165). Le PRES survient dans les 2 semaines après l'introduction du traitement ou de façon plus retardée en mois ou années. Il s'installe en quelques heures avec un maximum entre 12 et 48h. Il est de bon pronostic et régresse en une semaine et plus lentement pour les troubles visuels et les céphalées.

Cliniquement, le PRES a une expression clinique initiale **brusque** : des crises d'épilepsie, des céphalées, une altération cognitive avec confusion, une baisse d'acuité visuelle, et des nausées. Les syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible avec céphalées en coup de tonnerre évoluent en plusieurs jours et parfois coexiste avec le PRES (166). La cause serait un dysfonctionnement endothélial qui altère la barrière hémato-encéphalique : soit une ascension rapide de la tension artérielle entraînant une rupture de la barrière hémato-encéphalique, soit un vasospasme focal entraînant une baisse du flux sanguine avec ischémie et un œdème en résultant (167).

2.2.5.8.2 Les lésions démyélinisantes centrales

Des événements démyélinisants centraux sous anti-TNF sont possibles, le plus souvent monophasique mais des lésions diffuses telles que la **SEP** ont été décrites (168). Il n'existait pas de différences entre les médicaments anti-TNF utilisés. Même si le TNF a un rôle dans les plaques de démyélinisation de la SEP, l'utilisation d'anti-TNF a un effet aggravant la maladie (169). Cliniquement, ces manifestations s'expriment selon la localisation lésionnelle : une atteinte motrice, sensitive, des troubles de l'équilibre, une atteinte de l'extrémité céphalique, visuel. De névrites optiques rétrobulbaires ont été décrites (170). L'installation de ces épisodes est subaigue, avec une moyenne de 5 mois d'anti-TNF mais pouvant aller de 1 semaine à 3 ans (171). La cause serait un polymorphisme du gène qui code pour le TNF-récepteur 1 qui pourrait prédisposer à ces processus de démyélinisation (172). Une maladie auto-immune telle une SEP active ou récente contre-indique l'emploi d'un anti-TNF. En cas de survenue d'un événement démyélinisant du SNC, le traitement anti-TNF doit être stoppé. Le pronostic est généralement bon. La surveillance se fait par IRM encéphalique ou médullaire.

2.2.5.8.3 Les atteintes du système nerveux périphérique

Les atteintes du SNP sont rares mais moins rares que les atteintes du SNC (173). Les agents anti-TNF, en particulier l'infliximab, sont les principales causes iatrogènes d'atteinte périphérique (174). Le délai de survenue de ces complications neurologiques périphérique varie de 1 à 15 mois (175). Le diagnostic nécessite un électroneuromyogramme, mais rarement une biopsie de nerf ou de peau. Elles répondent à des mécanismes allergiques, par vascularite, par toxicité directe sur le nerf, surtout la **myéline**. La clinique présente des sensations de fourmillements, engourdissement, brûlure, hypoesthésie, hyperesthésie, et des symptômes moteurs de faiblesse, crampe. Des névrites optiques ont été décrites (170).

2.2.5.9 Indications des biothérapies dans la SA

Comparé aux patients recrutés sur des critères très restreints dans les essais cliniques, les patients traités dans la vraie vie ont des maladies moins actives donc bénéficient moins du traitement, et ils ont plus de **comorbidités** donc plus de risques d'EI, ce qui aboutit à une diminution du rapport bénéfice/ risque.

Les libellés **d'AMM** donnent des indications pour l'infliximab, l'etanercept, l'adalimumab, et le golimumab, il s'agit de SA sévère et active de l'adulte avec réponse inadéquate au traitement conventionnel. Ces AMM concernent donc des patients ayant une SA, vérifiant les critères de New York, et les spondyloarthrites axiales (SA et spondyloarthrite axiale sans signe radiographique). Selon une enquête de la SFR en 2001, le taux de prévalence des SA est entre 0,03 et 0,15 en France donc 86 000 patients donc la population visée est de l'ordre de 15 000 patients.

L'infliximab du fait de la qualité des études dont il a fait l'objet, ayant mené à une extension d'AMM de l'infliximab dans la SA en 2003 en Europe, pour le traitement de la SA chez les patients qui ont des signes axiaux sévères, des marqueurs sérologiques de l'activité inflammatoire élevés et qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel. La posologie est de 5 mg/kg dans la SA, alors qu'elle est de 3 mg/kg dans la PR. Un premier biosimilaire de l'infliximab, Inflectra, a été évalué dans la SA dans une étude d'équivalence, en double insu, avec un profil de tolérance et d'efficacité similaire à celui de l'infliximab sur une période de 30 semaines (176).

L'etanercept et **l'adalimumab** ont une AMM particulière pour la spondyloarthrite axiale sévère sans signe radiographique de SA 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. L'etanercept a l'AMM depuis janvier 2004 pour le traitement de la SA sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. La posologie est de 25mg, 2 fois par semaine ou de 50mg, 1 fois par semaine. L'ASMR est de niveau II par rapport aux AINS et traitements de fond.

Historiquement, l'etanercept est le 1er agent biologique commercialisé dans le domaine de la rhumatologie avec l'AMM européenne en 2000 dans la PR. Il est le 1er anti-TNF indiqué en monothérapie dans le traitement de la PR sévère active et évolutive de l'adulte, ensuite rejoint par l'adalimumab. Il est aussi le 1er anti-TNF indiqué chez l'enfant de 4 à 17 ans dans l'arthrite chronique juvénile.

L'adalimumab a l'AMM en 2006 pour le traitement de la SA sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel. La posologie est de 40mg toutes les 2 semaines. L'ASMR est de niveau II. Pour l'adalimumab, il existe une AMM dans la spondylarthrite axiale non radiographique 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.

Le **certolizumab** a obtenu l'AMM pour les formes SA radiographiques et non radiographiques (129).

L'infliximab, l'etanercept et l'adalimumab, dans l'indication SA sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate aux traitements conventionnels, ont un SMR estimé important et un **ASMR** grade II. Cependant certolizumab et golimumab, même s'ils ont un SMR estimé important, ont obtenus un ASMR de grade V, car il existe à l'heure actuelle de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Le **secukinumab** est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. Le secukinumab est donc indiqué chez les patients en échec des traitements conventionnels tels que les AINS ou les glucocorticoïdes locaux, ou en échec des anti-TNF. L'AMM initiale par procédure centralisée a été accordée pour le psoriasis en plaque modéré à sévère. Puis, en 2015, l'indication a été étendue dans la spondylarthrite ankylosante.

Le secukinumab dans la SA a un SMR important mais pas d'ASMR par rapport aux anti-TNF. Mais il représente une **alternative** aux phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux anti-TNF. En effet, son mécanisme d'action est différent de celui des anti-TNF. La Commission de Transparence a rendu un avis en 2016 que les spécialités Cosentyx n'apportent pas d'ASMR (ASMR V) dans la prise en charge de la SA par rapport aux anti-TNF. La place du secukinumab dans la prise en charge de la SA se situe après échec des anti-TNF.

2.2.5.10 Recommandations

L'actualisation des recommandations ASAS a pris en compte les critères ASAS de classification, intégrant les données IRM et permettant ainsi de traiter des formes **non radiographiques** de SpA axiales (177–179) :

1. Il faut prescrire **tôt** pour garantir une meilleure efficacité car plus la durée de la maladie est courte et plus les dommages structuraux sont mineurs, meilleure est la réponse aux anti-TNF (180). Dès 2006, la Société Française de rhumatologie a proposé d'inclure l'IRM dans la démarche diagnostique et a pris la décision de l'initiation d'un traitement par anti-TNF (9). Il n'y a pas de définition de durée minimale ou maximale d'évolution de la maladie nécessaire. Les médecins généralistes doivent être bien informés de l'importance du dépistage et du traitement précoce de la SA. Les spondylarthrites ankylosantes, sont difficiles à dépister parmi les **lombalgies** courantes d'où l'importance de critères diagnostiques discriminants. Le diagnostic de SA doit être **certain**, effectué par un rhumatologue sur les critères de New York modifiés ou, en leur absence, sur des atteintes caractéristiques des sacro-iliaques, du rachis ou de sites périphériques mises en évidence sur les radiographies ou le scanner pour l'atteinte structurale, ou l'IRM pour l'atteinte inflammatoire, ou remplissant les critères ASAS pour les SA axiales (177).
2. La maladie doit être **active** depuis au moins 4 semaines, à 2 consultations espacées de 3 mois d'intervalle, avec :
 - a. BASDAI ≥ 4 pour les formes à prédominance axiale ou ≥ 3 articulations douloureuses et gonflées pour les formes à prédominance périphérique.
 - b. Jugement global de l'activité par le rhumatologue ≥ 4 sur une échelle de 0-10.
3. L'échec aux **AINS** fait partie intégrante de la démarche thérapeutique. Tous les patients ont une réponse inadéquate à l'essai d'au moins 2 AINS, sur une période de 4 semaines au total à dose maximale recommandée, en dehors des CI, après au moins 3 mois de traitement (181).
 - a. Pour la forme axiale, un traitement préalable par DMARD n'est pas requis.
 - b. Pour l'atteinte périphérique, échec à au moins un traitement de fond DMARD (préférentiellement la sulfasalazine) pendant 4 mois et à au moins 2 injections locales de corticoïdes pour les formes à prédominance périphérique (182).
 - c. Pour l'enthésite, un traitement local est testé au préalable.

Il n'y a pas d'argument pour l'usage obligatoire d'un DMARD avant ou en association à l'anti-TNF dans les formes axiales. Dans la SA, les AMM des biothérapies sont en **monothérapie**, les résultats des études pivot ayant été obtenus sans association à un traitement de fond conventionnel. Il n'y a pas d'argument pour recommander une association systématique d'un traitement de fond conventionnel en terme d'efficacité pour les SA, contrairement à la polyarthrite rhumatoïde (183). Sous anti-TNF, les AINS peuvent être réduits, voire arrêtés mais nombreux sont les patients qui continuent leur AINS, en traitement d'appoint.

Il n'y a pas d'argument en faveur d'une **différence d'efficacité** entre les différents anti-TNF sur les manifestations axiales, périphériques ou enthésitiques de la SA, tant en termes d'efficacité que de tolérance globale. Le risque d'infection sévère apparaît avec toutes les molécules à doses usuelles mais le risque de tuberculose semble plus important avec l'infliximab et l'adalimumab. Dans le cas des manifestations extrarhumatologiques, les ACM ont montré une efficacité sur les signes d'entérocolopathie, à l'inverse de l'etanercept, donc les ACM seront préférés en cas de MICI (183). Les anti-TNF doivent ne jamais être associé ni à l'anakinra, ni à l'abatacept.

Bien que l'ankylose dépende de l'inflammation, l'efficacité des anti-TNF sur la formation osseuse est encore discutée (109,110). En pratique, ce sont encore les anti-TNF qui sont préférés dans les biothérapies dans la SA. Le choix du secukinumab est encouragé si le patient présente un psoriasis associé et qu'il n'a pas d'antécédent de MICI.

La **dose optimale** n'est pas clairement définie. Il n'est pas certain que la dose de charge hebdomadaire soit nécessaire. Certains patients répondent à la dose de 75 mg mais pour l'instant, rien ne les distingue des autres et les différences de réponse à long terme entre les dosages ne sont pas bien connues.

2.2.5.11 Initiation d'une biothérapie chez un SA

Avant l'instauration initiale hospitalière d'une biothérapie, un **bilan pré-thérapeutique** comprend les examens complémentaires (150,183) : un examen clinique complet pour rechercher des situations ou comorbidités, avec avis auprès d'un spécialiste en cas de doute sur une lésion cutanée, de symptomatologie digestive évoquant une MICI ou de manifestation articulaire. L'interrogatoire sur le mode de vie inclut les voyages, les contacts professionnels ou familiaux avec des enfants en bas-âge. En fonction de la clinique, la recherche d'une infection urinaire, sinusienne ou dentaire peut être justifiée. Les soins buccodentaires et un contrôle avec panoramique dentaire peut être demandé par le prescripteur pour éliminer toute source d'infection potentielle. Un examen complet du tégument doit faire chercher des lésions précancéreuses ou cancéreuses, avec l'avis d'un dermatologue en cas de lésion suspecte ou de naevi multiples. Il faut vérifier les dépistages habituels tels que les mammographies et frottis cervicovaginaux. La femme en âge de procréer doit s'assurer d'une contraception efficace.

Les contrôles avant de commencer une biothérapie	
Contrôle et mise à jour des vaccinations avec carnet de santé ou de vaccination.	Vaccin anti-grippal et anti-pneumococcique chez les sujets à risque. Les sérologies de VHB, VHC voire VHA, VIH avec l'accord du patient. Selon le cas, sérologie varicelle, rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune si vaccination préalable, VZV, CMV, Parvovirus. Intradermoréaction à la tuberculine de 5UI.
Bilan biologique	Hémogramme, électrophorèse des protides sériques, transaminases,

préthérapeutique	GGT, NFS avec plaquettes, fonction rénale par créatininémie avec recherche de protéinurie ou d'infection à la bandelette, quantiféron, dosage pondéral des Ig, bilan lipidique. Anticorps anti-nucléaires et, si positifs, anticorps anti-ADN natifs
Bilan d'imagerie préthérapeutique	Radiographie thoracique de face pour TB, voire scanner pulmonaire systématique si présence de poumon rhumatoïde.

Tableau 16 : les contrôles avant l'instauration d'une biothérapie.

2.2.5.12 Contre-indications

2.2.5.12.1 Les Contre-indications absolues

Les CI doivent être respectées (9), en se référant au consensus annuel actualisé sur l'utilisation des biothérapies (178). Les contre-indications absolues sont :

- Les **infections** actives, aiguës ou chroniques, qu'elles soient bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires, en particulier tuberculose, VIH et infection chronique VHB. Le risque d'infection est plus haut lors : d'ulcère de jambe chronique, tuberculose antérieure, arthrite septique au cours des 12 derniers mois, sepsis d'une prothèse articulaire au cours des 12 derniers mois ou indéfiniment si la prothèse reste en place, infection pulmonaire persistantes ou récurrentes, sonde urinaire à demeure. En prévention, le risque de TB sera évalué par un examen clinique, un test IDR, une radio pulmonaire, par un interrogatoire sur les antécédents du patient, le pays d'origine, et l'éventuel antécédent de traitement. Dans le cas d'une TB latente, un traitement prophylactique est mis en place min 3 semaines avant la première injection d'anti-TNF (154). Dans le cas d'une TB active, le traitement curatif dure de 6 à 12 mois selon la localisation, et si l'intérêt clinique de l'anti-TNF est important, il pourra être commencé minimum 2 mois après le début du traitement antituberculeux, et après négativité de BK mais le traitement antituberculeux devra alors être prolongé (154).
- Une **néoplasie** ou hémopathie. En cas de cancers de moins de 5 ans, à potentiel évolutif ou en cas d'antécédent de cancer solide de moins de 5 ans, le traitement anti-TNF n'est pas recommandé. Mais en l'absence d'alternative et dans un cancer localisé, le traitement doit être discuté avec le cancérologue. En cas d'antécédent de cancer solide de moins de 5 ans présumé guéri, si le traitement de la tumeur initial a pu être complet, sans atteinte métastatique, alors le traitement sera initié après concertation pour évaluer le bénéfice face au risque de micrométastases comme dans le cancer du sein ou le mélanome. Si le cancer cutané est un carcinome basocellulaire localisé et traité, la biothérapie est possible. Mais si le carcinome cutané est épidermoïde, alors un avis spécialisé est requis.

- Une **insuffisance cardiaque** de classe III et IV de la classification NYHA.
- Une maladie **démyélinisante**, une SEP.
- **Antécédents de MICI.**

2.2.5.12.2 Les contre-indications relatives

Les contre-indications relatives justifient le cas échéant un avis spécialisé (183) :

- Les situations à risque sur le plan **infectieux** telles que : ulcère cutané, infection chronique, tuberculose latente non-traitée, sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois, cathétérisme urinaire à demeure, diabète non-contrôlé, BPCO. L'hépatite C bien contrôlée est une précaution d'emploi.
- Les **cancers** de plus de 5 ans, traités et considérés comme guéris.
- Les lésions **précancéreuses** telles que les polypes coliques ou vésicaux, dysplasie du col de l'utérus, myélodysplasie.
- La **grossesse**.

2.2.5.13 Facteurs prédictifs de réponse

Pour évaluer l'activité de la maladie, le **BASDAI** et les documents de **l'ASAS** pour la pratique, permettent au rhumatologue de suivre la maladie. Pour les formes axiales, la réponse est évaluée bonne s'il y a amélioration de 50% du BASDAI ou sa réduction en valeur absolue d'au moins deux points sur une échelle de 0 à 10, et opinion de l'expert de poursuivre le traitement. La réponse s'évalue aussi selon la réponse ASAS, en utilisant le score ASDAS avec une diminution de plus de 1,1 point, le compte articulaire et le score d'enthèse. Cette évaluation tient aussi compte de la tolérance globale (184,185). Pour les formes périphériques : amélioration d'au moins 30% du nombre d'articulations gonflées et du nombre d'articulations douloureuses.

Les anti-TNF permettent de contrôler les symptômes de la SA dès la 2^{ème} semaine de traitement mais l'évaluation se fait après **3 mois** de traitement. Les anti-TNF ne doivent pas être poursuivis en cas d'inefficacité au bout de 6 (pour l'infliximab) à 12 semaines, **voire 16 semaines (secukinumab) de traitement**. Cela est justifié par leur coût et le manque de données sur la tolérance à long terme (183).

Quatre covariables prédictives d'une réponse à l'infliximab et l'etanercept ont été isolées (90) :

1. La durée de la maladie, la probabilité d'atteindre une réduction de 50% du BASDAI diminuant pour chaque année supplémentaire de durée de la maladie ;
2. une CRP initiale élevée ;
3. un BASDAI initial élevé ;
4. un BASFI initial bas, de 20mm sur EVA.

Les valeurs élevées de CRP et de scores de douleurs rachidiennes et des valeurs basses de BASFI à l'inclusion sont prédictives d'une meilleure réponse ASAS20 sous traitement par etanercept, mais la valeur prédictive est trop faible à l'échelon individuel (90). Ces facteurs prédictifs de bonne réponse aux anti-TNF dans la SA ont été modélisés à partir des études contrôlées de l'infliximab et du golimumab : la probabilité de développer une réponse BASDAI50 était plus élevée chez les patients avec un score **IRM** rachidien élevé, une **ancienneté** faible de la maladie et une **CRP** élevée, le patient est **HLA-B27** positif, **l'âge** < 40ans, le **BASFI** plus faible (185).

Des taux de Th17 plus élevés ont été associés à une mauvaise réponse aux anti-TNF (186). De plus, les anti-TNF entraînent une augmentation de ces Th17 (187), ce qui supposait une meilleure efficacité du secukinumab mais cela n'a pas été confirmé.

2.2.5.14 Adaptation thérapeutique

Les patients se répartissent en environ **un tiers de non-répondeurs**, un tiers répondant initialement puis échappant au traitement et un tiers de répondeurs. La probabilité de réponse clinique augmente avec la concentration résiduelle d'anti-TNF. Les concentrations résiduelles d'infliximab à 1mg/L constituent un seuil associé à une maintenance thérapeutique prolongée. Des patients recevant la même posologie d'infliximab en mg/kg, ont une variabilité pharmacocinétique considérable à cause de leur diversité génétique, la diversité du degré d'inflammation, des mécanismes physiopathologiques et la diversité des médicaments associés. Tous les patients traités ne sont pas répondeurs et le niveau de réponse est variable en inter- et en intraindividuel. Cette variabilité s'observe aussi pour l'adalimumab et pour l'etanercept.

Le suivi permet d'expliquer l'échec primaire, et d'optimiser la prise en charge des patients, d'adapter le traitement selon la concentration sérique, en augmentant la posologie en cas de sous-exposition. **L'analyse de l'échec** est importante : échec primaire ou échappement, échec sur les manifestations rhumatologiques ou extra-rhumatologiques telles que l'uvéite ou l'atteinte intestinale.

En cas de **non-réponse**, une modification de la fréquence des perfusions ou de la posologie est possible pour l'infliximab, sans arguments pour soutenir un rythme inférieur à toutes les 6 semaines ou une posologie supérieur à 5mg/kg. L'augmentation des doses par le passage à 1 injection par semaine d'adalimumab est possible. En revanche, la majoration de la dose d'etanercept à 2 fois 50mg par semaine n'est pas supérieure à 50mg par semaine. En cas de réponse **insuffisante** avec une symptomatologie douloureuse persistante, il convient systématiquement d'éliminer un autre mécanisme non inflammatoire tel qu'une fracture vertébrale, la fibromyalgie ou une métastase, avant de conclure à un échec des anti-TNF. En cas **d'échappement**, la recherche d'anticorps anti-médicament permettrait de décider de la poursuite du même

traitement ou d'une rotation. L'association au méthotrexate ne modifie pas l'efficacité ni la pharmacocinétique de l'infliximab.

En cas d'inefficacité primaire avec forte concentration sérique d'anti-TNF, ou d'intolérance à un premier anti-TNF, ou de perte de réponse, et en fonction de la nature de l'échec, la reprise ou le changement d'un anti-TNF doit être discuté au cas par cas (183). La **rotation** vers un second anti-TNF est une alternative car il existe des différences d'efficacité interindividuelles malgré l'absence de supériorité entre les molécules. Le taux de maintien du second anti-TNF est proche mais inférieur à celui de l'utilisation en première ligne. Par contre, le taux de maintien d'un troisième anti-TNF est moins bon. Bref, des phénomènes d'échappement, de contre-indications ou d'intolérance peuvent apparaître face aux anti-TNF : il est alors nécessaire de se tourner vers les anti-IL17.

Les anti-TNF n'entraînent pas d'efficacité chez 40% des patients (179,188). Et bien qu'ils freinent la **progression** radiographique en périphérie, ils ne stoppent pas la formation des syndesmophytes (189). Le taux de Th17 est plus élevé chez ces patients non-répondeurs aux anti-TNF. En cas d'échec des AINS et des anti-TNF, le secukinumab est la seule alternative sous réserve d'une bonne tolérance et d'une efficacité suffisante.

Parmi les patients de l'étude MEASURE 1, 30% avaient déjà eu un traitement anti-TNF. A la semaine 16, le taux de réponse chez les non-répondeurs aux anti-TNF était plus bas que pour les naïfs mais 60% atteignent tout de même une réponse ASAS20 à 52 semaines. Cependant, la **stratégie** thérapeutique par rapport aux anti-TNF doit encore être définie. Le choix dépend de la cause de l'échec thérapeutique : si c'est suite à une absence de réponse, à une immunogénicité, à un EI de classe, etc. En cas d'absence de réponse, une commutation vers une classe de médicament différente est plus efficace que le changement vers un autre anti-TNF.

En cas de **rémission prolongée**, une réduction de la posologie peut être envisagée (183). Concernant l'infliximab, la réduction des posologies est possible car la plupart des patients montrent une amélioration à la posologie de 3mg/kg (140). Pour les patients sous etanercept, initialement à la dose de 25mg deux fois par semaine, l'intervalle des injections peut être augmenté progressivement, passant de 4,7 jours après 3 mois, à 12 jours après 21 mois, avec poursuite de la baisse du BASDAI sur cette période. Donc c'est possible de moduler à la baisse des posologies, avec intérêt économique et intérêt en termes de tolérance face aux effets secondaires infectieux dose-dépendants.

Cependant, le retraitement systématique en **continu** est plus efficace que le traitement à la demande, en particulier pour les perfusions d'infliximab (190). L'arrêt brutal des biothérapies est peu envisageable car une majorité des patients rechute dans un délai

de quelques mois en moyenne après l'arrêt de la biothérapie, illustrant ainsi l'effet principalement suspensif de ce traitement. En cas de rechute après l'arrêt de la biothérapie, la reprise permet le plus souvent de retrouver une réponse thérapeutique.

2.2.5.15 Suivi de l'efficacité et de la tolérance du traitement

L'investissement que représentent ces traitements, le risque qu'ils impliquent quant à leur tolérance nécessite une surveillance de **l'efficacité** des traitements et de l'apparition d'éventuels **EI**. Ce suivi est assuré par un rhumatologue en association avec le médecin traitant et le pharmacien. Le rythme de suivi est différent selon la molécule et la voie d'administration. Pour les patients traités par infliximab, le suivi clinique et biologique se fera au moment des perfusions. Pour ceux traités par voie SC, le suivi clinique et biologique se fera tous les 2-3 mois et les consultations tous les 3 à 6 mois, puis annuelle en fonction de l'évolution.

Douleur	<ul style="list-style-type: none"> • EVA de la douleur globale par le patient • EVA de la douleur inflammatoire
Fatigue	<ul style="list-style-type: none"> • EVA
Syndrome inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> • Marqueurs biologiques de l'inflammation : VS et CRP • Nombre d'articulations et d'enthèses douloureuses • Dérouillage matinal
Mobilité	<ul style="list-style-type: none"> • Inflexion latérale, ampliation thoracique, indice de Schöber, distance occiput-mur, mobilité cervicale
Fonction	<ul style="list-style-type: none"> • BASFI • Indice de Dougados
Activité de la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Le score BASDAI • Le score ASDAS depuis 2010, reprend des éléments du BASDAI et y rajoute le marqueur inflammatoire CRP.

Tableau 17 : le suivi de l'efficacité du traitement.

Le suivi **clinique** selon l'ASAS (183) comprend les mesures d'activité et de sévérité (au moyen notamment du BASFI (191) et du score ASDAS (192)) et la recherche systématique d'EI des traitements. Régulièrement, un examen clinique complet des aires ganglionnaires est nécessaire. Le suivi **biologique** consiste en la réalisation d'un hémogramme et du dosage des transaminases tous les trimestres, ainsi que de la VS et de la CRP. Le suivi par **imagerie** par radiographies standards, IRM ou échographie, n'est pas systématique mais est proposé lors d'un événement aigu. Une surveillance

radiographique annuelle est préconisée en pratique clinique pour évaluer l'efficacité structurale de la prise en charge thérapeutique et adapter les traitements en cas d'évolutivité, notamment des articulations coxo-fémorale et des articulations douloureuses. Les EI sont aussi détectés par **l'interrogatoire**, l'évolution des plaintes exprimées sur les symptômes, le handicap ou le traitement, la détérioration de la qualité de vie ou une suspicion d'infection ou de grossesse.

2.2.5.16 Au comptoir officinal

2.2.5.16.1 L'ordonnance

Il s'agit de médicaments **d'exception**, nécessitant une prescription **initiale hospitalière** mais l'obligation de renouvellement annuel a récemment été supprimée suite à un profil de sécurité rassurant. L'initiation d'un traitement par anti-TNF ne peut se faire que par un spécialiste hospitalier tel qu'un rhumatologue, un médecin interniste, un pédiatre, un dermatologue ou un gastro-entérologue selon l'indication du traitement. La prescription initiale hospitalière est valable 6 mois et peut être renouvelée par un spécialiste hospitalier ou libéral. Le médecin généraliste doit orienter son patient vers un rhumatologue lorsqu'il suspecte une SA, afin qu'il puisse bénéficier d'un traitement adapté. L'etanercept, l'adalimumab, le golimumab et le certolizumab sont disponibles en pharmacie mais l'infliximab ne se trouve qu'à l'hôpital. Le traitement nécessite l'information préalable du patient et le suivi régulier par le médecin spécialiste prescripteur.

Le secukinumab est aussi un médicament de liste 1, à prescription initiale hospitalière. La prescription initiale est réservée aux dermatologues, rhumatologues et spécialistes en médecine interne. Il est un médicament d'exception et fait l'objet d'un plan de gestion des risques.

Une **collaboration** est importante entre les différents professionnels de santé. L'infirmière ou le pharmacien explique les gestes techniques pour la réalisation de l'injection des biothérapies en ambulatoire.

2.2.5.16.2 Conseils du pharmacien

Le pharmacien, quant à lui, doit informer le patient, effectuer la délivrance après analyse de la prescription, puis veillera au suivi du traitement. La sécurité dépendra des conditions d'utilisation. Il faut surveiller qu'il n'y ait pas d'infection au point d'injection. Le professionnel de santé est donc impliqué dans **l'information** du patient pour un bon usage de la biothérapie.

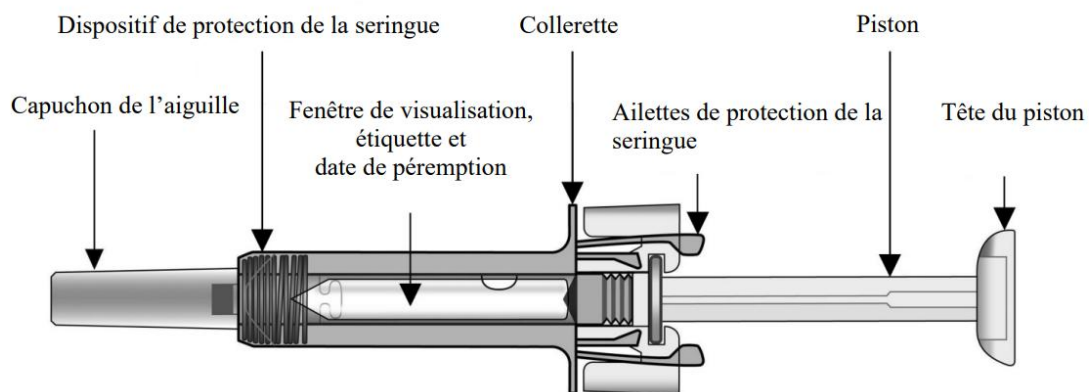


Figure 19 : le stylo Cosentyx

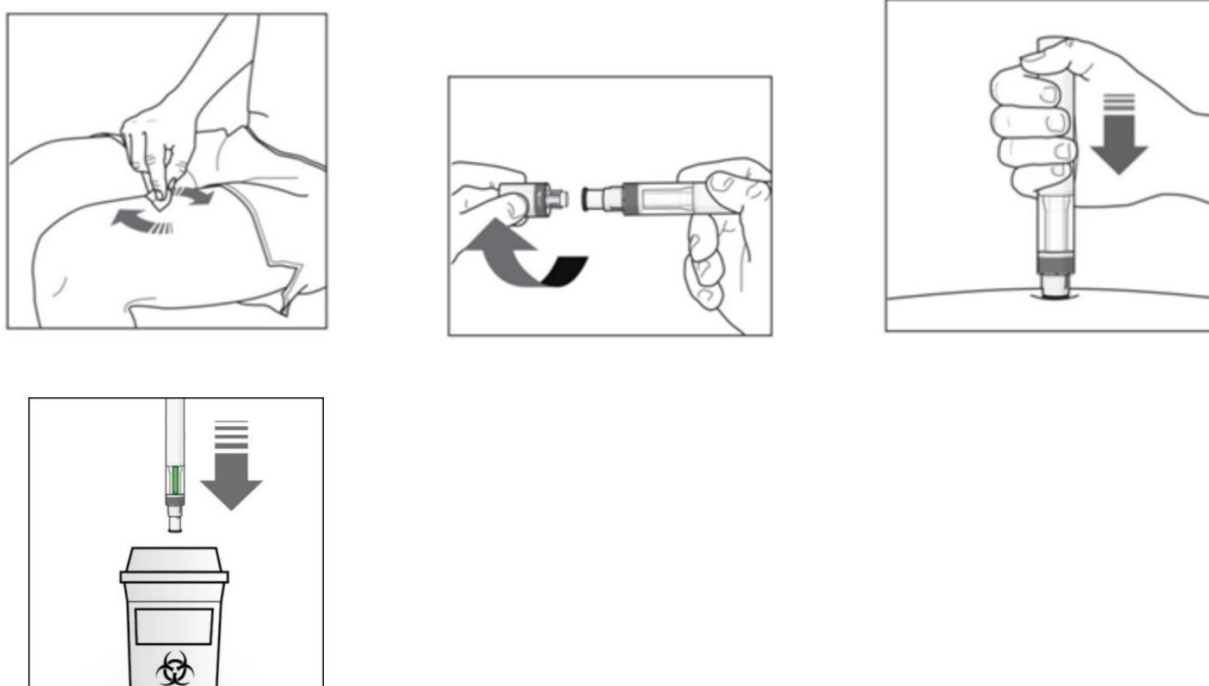


Figure 20 : schéma d'administration : stériliser la zone, enlever le bouchon, piquer verticalement et finalement se débarrasser du stylo dans une boîte DASRI.

Les **modalités de conservation** des auto-injections sont : au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Les stylos peuvent se conserver jusqu'à 25°C pendant 4 semaines. S'il y a dépassement, ils ne peuvent plus être remis au frais.

En cas de **voyage**, toujours avoir la prescription sur soi constitue une preuve pour garder les traitements avec soi. Il est utile de préparer une trousse de soin pour le cas

d'infection. Le médicament est accompagné d'une carte de surveillance, avec informations de sécurité d'emploi et coordonnées du patient. Le patient doit conserver cette carte sur lui pendant le traitement et jusque 4 mois après la dernière injection.

En cas **d'oubli**, il est recommandé au patient de faire l'injection dès qu'il s'en souvient. Le pharmacien doit informer qu'il ne faut jamais s'injecter une double dose. Le patient devra s'injecter la dose oubliée puis recommencer selon le calendrier habituel. Mais si le retard est trop important, alors le patient doit s'injecter la dose oubliée et il faudra redéfinir un nouveau calendrier depuis la dernière dose reçue.

Au cours du traitement, **diverses infections** peuvent survenir : respiratoire, ORL, urinaire, cutanée, ou une réactivation de TB latente. Cela nécessite une vigilance pluridisciplinaire avant, pendant et après le traitement. En pratique, si le patient a une infection, de la fièvre ou des frissons, il ne fait pas son injection, en accord avec le spécialiste. Il consulte le généraliste immédiatement pour un traitement anti-infectieux de durée adéquate. L'hospitalisation est envisagée au moindre signe de gravité. Il ne reprend ses injections que lorsque son infection est guérie et après avoir recueilli l'accord du généraliste et du spécialiste qui décide de la reprise. Pour diminuer le risque d'infection, il lui est recommandé le lavage des mains, l'hygiène corporelle, le soin et la désinfection de toute plaie cutanée, le contrôle régulier des zones d'injection et la prise de température à la moindre sensation de fièvre.

Lors d'une **intervention chirurgicale** programmée, l'interruption du traitement est coordonnée par un rhumatologue et le chirurgien. Les modalités d'arrêt sont conditionnées par la nature de l'intervention, la sévérité de l'affection rhumatologique, le risque d'infection per ou péri-opératoire, par la molécule et sa demi-vie sérique ou son mode d'action, ainsi que par le risque d'infection, surtout s'il y a prise concomitante de corticoïdes. Il faut prévenir le spécialiste avant toute intervention chirurgicale pour les mesures prophylactiques. La reprise du traitement suivant les recommandations doit attendre la cicatrisation complète et l'absence d'infection (150).

Pour ce qui est de la **vaccination**, le statut vaccinal doit être vérifié avant le traitement. Les vaccins vivants (BCG, ROR, fièvre jaune, varicelle, grippe saisonnière par voie nasale) sont contre-indiqués sous biothérapie. La vaccination annuelle contre la grippe est recommandée pendant le traitement. Le vaccin anti-pneumococcique est recommandé, surtout chez les sujets à risque (les patients non-vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans, ou splénectomisés, diabétiques ou atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive). Une dose de vaccin conjugué anti-pneumococcique est recommandé chez les patients de plus de 50 ans. Les vaccins autorisés pendant le traitement sont donc aussi ceux pour la grippe saisonnière en injectable, le VHA, le VHB, le vaccin combiné anti-diptérie-tétanos-poliomyélite. Pour les autres, la vaccination de l'entourage diminue le risque de contagion du patient.

Concernant la **grossesse et l'allaitement**, les données récentes sont rassurantes mais aucune donnée actuelle ne permet d'affirmer l'innocuité des biothérapies pendant une grossesse ou un allaitement. Par précaution, les recommandations officielles préconisent pour les femmes en âge de procréer, d'utiliser une contraception et de la poursuivre pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois après l'arrêt du traitement. En cas de désir de grossesse, la recommandation est de ne pas prescrire de biothérapie sauf en cas de nécessité absolue. En cas de grossesse sous biothérapie, puisqu'il n'y a pas d'argument pour une tératogénicité de ce produit qui puisse justifier une interruption médicale de grossesse, la recommandation est un suivi obstétrical particulièrement rapproché, comme pour une grossesse à risque (9).

CONCLUSION

La spondylarthrite ankylosante est un rhumatisme inflammatoire chronique. Elle est identifiée autour de l'inflammation de l'enthèse qui entraîne une douleur inflammatoire et de l'ankylose. L'ankylose ne se voyant par radiographie qu'après plusieurs années, l'exploration par IRM a permis de détecter l'inflammation plus tôt. Le développement des techniques d'imagerie a donc fait évoluer les critères diagnostiques. Cela a permis la détection plus rapide de l'inflammation du rachis. Cependant, dans certains cas, cette inflammation n'évolue pas vers l'ankylose. Une nouvelle définition de la maladie a donc été nécessaire et a amené au concept de spondyloarthrite axiale radiographique *versus* non-radiographique. L'apparition de la forme non-radiographique a permis la reconnaissance et la prise en charge de davantage de patients atteints.

Le traitement s'est longtemps limité aux AINS, jusqu'à l'arrivée des biothérapies qui ont véritablement révolutionné la prise en charge de la maladie. Cette évolution a été permise par la mise au point de la technique de l'hybridome, pour pouvoir produire les anticorps monoclonaux en grande quantité. Suite au succès des anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde, ils ont été testés dans la SA où le TNF est augmenté. Les anti-TNF ont eu une efficacité notable à la fois sur l'inflammation, sur la douleur et sur la qualité de vie des patients. Cependant, les effets indésirables notamment le risque d'infections opportunistes ont découragé plus d'un patient. De plus, les séquelles radiologiques de la maladie continuent d'évoluer. Cela a amené au développement récent des anti-IL17.

Les études sur les génomes ont mis en évidence un lien entre la maladie et des allèles liés à la voie de l'IL17. La présence de cellules productrices d'IL17 sur les sites atteints s'est rajoutée à l'ensemble de preuves de l'implication de l'axe IL23/IL17 dans l'inflammation. Les anti-IL17 ont montré un effet significatif sur la douleur. Ils surpassent les anti-TNF dans leur capacité à diminuer l'inflammation visible à l'IRM et à ralentir la progression radiographique. De plus, ils ne présentent pas de risque de réactivation de tuberculose. Ils agissent sur le psoriasis qui peut accompagner la SA dans 10% des cas, mais n'ont pas d'efficacité sur les manifestations telles que les MICI.

L'évolution de la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante est ainsi le produit de l'apport des techniques d'imagerie, de génie génétique et de la découverte progressive des différentes voies de signalisation dans cette maladie. Cependant, l'aventure est loin d'être finie. Bien que de nombreux traitements utilisés pour la polyarthrite rhumatoïde aient été des échecs dans la SA, cela a eu pour effet d'attirer l'attention sur cette maladie. Récemment, les essais du tofacitinib et du filgotinib, qui sont des inhibiteurs de

JAK (janus kinase), ont été positifs et laissent présager l'arrivée de nouveaux traitements.

En ce qui concerne l'utilisation des biothérapies à l'officine, le pharmacien d'officine doit prodiguer les conseils associés à la délivrance des médicaments et répondre aux différents questionnements du patient en ce qui concerne la grossesse, le voyage, ou l'oubli du médicament. Mais il a également un grand rôle à jouer dans la gestion des effets indésirables, notamment les infections liées à l'utilisation de ces médicaments, ainsi que dans la vaccination des patients sous anti TNF.

BIBLIOGRAPHIE

1. Saglam Y, Ozturk I, Cakmak MF, Ozdemir M, Yazicioglu O. Total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis: Midterm radiologic and functional results. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2016;1–5.
2. Moll JMH, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. *Ann Rheum Dis.* 1973;32(4):354–63.
3. Brewerton DA. HLA-B27 and the inheritance of susceptibility to rheumatic disease. *Arthritis Rheum.* 1976;19(4):656–68.
4. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. Vol. 136, *Annals of Internal Medicine.* 2002. p. 896–907.
5. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Vol. 64, *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2005. p. 1431–5.
6. Rat A-C, El Adssi H. Epidemiología de las enfermedades reumáticas. *EMC - Apar Locomot.* 2013;46(3):1–16.
7. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, Michael O’Fallon W, Joseph Melton L. Ankylosing spondylitis in rochester, minnesota, 1935–1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum.* 1992;35(12):1476–82.
8. Claudepierre P, Wendling D, Breban M, Goupille P, Dougados M. Ankylosing spondylitis, spondyloarthropathy, spondyloarthritis, or spondylarthritis: What’s in a name? *Joint Bone Spine.* 2012;79(6):534–5.
9. Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemin F, Le Loët X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine.* 2007;74(6):638–46.
10. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007;369(9570):1379–90.
11. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol.* 1997;36(7):766–71.
12. Wendling D. Progrès dans les spondylarthropathies. *Rev du Rhum (Edition Fr.* 2007;74(SUPPL. 3):22–8.
13. Pertuiset E. Diagnostic précoce des spondylarthropathies. *Rev Med Interne.* 2008;29(7):596–605.
14. Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 1991;30(5):330–5.
15. Amor B, Silva Santos R, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 1994;21:1883–7.

16. Claudepierre P, Gueguen A, Ladjouze A, Hajjaj-hassouni N, Sellami S, Amor B, et al. Predictive factors of severity of spondyloarthritis in North Africa. *Rheumatology*. 1995;34(12):1139–45.
17. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl 28):S16–22.
18. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(3):174–6.
19. Khan MA, Khan MK, Kushner I. Survival among patients with ankylosing spondylitis: a life-table analysis. *J Rheumatol*. 1981;8(1):86–90.
20. Lehtinen K. Cause of death in 79 patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 1980;9(3):145–7.
21. Lehtinen K. The mortality and causes of death of patients with “hypergamma type” of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 1983;12(1):3–4.
22. Prati C, Claudepierre P, Pham T, Wendling D. Mortality in spondylarthritis. Vol. 78, *Joint Bone Spine*. 2011. p. 466–70.
23. <https://sante.journaldesfemmes.com/rhumatologie/1068030-douleurs-articulaires-et-si-c-etait-des-rhumatismes-inflammatoires/1068036-spondylarthrite-ankylosante>.
24. Brophy S, Davies H, Dennis MS, Cooksey R, Husain MJ, Irvine E, et al. Fatigue in Ankylosing Spondylitis: Treatment Should Focus on Pain Management. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42(4):361–7.
25. Wright V. The measurement of back movement. *Rheumatology*. 1983;22(4):193–6.
26. Bollow M, Enzweiler C, Taupitz M, Golder W, Hamm B, Sieper J, et al. Use of contrast enhanced magnetic resonance imaging to detect spinal inflammation in patients with spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 SUPPL. 28).
27. Astier F, Guillot X, Cook-Moreau J. Épidémiologie, étiologie et physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante. *Actual Pharm*. 2013;52(527 SUPPL.):1–5.
28. Sibia J, Pham T, Sordet C, Jaulhac B, Claudepierre P. Spondylarthrite ankylosante et autres spondylarthropathies. Vol. 2, *EMC - Médecine*. 2005. p. 488–511.
29. Calin A, Garrett S, Whitelock H, O’Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: The development of the bath ankylosing spondylitis functional index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2281–5.
30. Wendling D, Bertrand AM. [A manifestation suggesting juvenile spondylarthropathy: anterior tibial enthesitis. Apropos of 3 cases]. *Ann Pediatr (Paris)*. 1991;38(2):103–6.
31. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet*. 1998;352(9134):1137–40.
32. Calin A. Ankylosing spondylitis. *Clin Rheum Dis*. 1985;11(1):41–60.

33. http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato35/site/html/2_2.html. p. <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement>.
34. Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, Benítez del Castillo JM, García J, Vargas E, et al. Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis Rheum.* 1997;40(2):358–70.
35. Tay-Kearney ML, Schwam BL, Lowder C, Dunn JP, Meisler DM, Vitale S, et al. Clinical features and associated systemic diseases of HLA-B27 uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1996;121(1):47–56.
36. Bardin T, Fournié B. Formes cliniques et évolution du rhumatisme psoriasique. *Rev du Rhum (Edition Fr.)* 2002;69(6):630–4.
37. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M. Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences. Vol. 10, *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 1996. p. 147–64.
38. Van Den Bosch F, Cryssen B Vander, Mielants H. Clinical assessment in the spondyloarthropathies, including psoriatic arthritis. Vol. 18, *Current Opinion in Rheumatology*. 2006. p. 354–8.
39. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57(2):85–9.
40. Hwang H-J, Kim JI, Lee S-H, Park C-B, Sohn IS. Full-blown cardiac manifestations in ankylosing spondylitis. *Echocardiography.* 2016;1–3.
41. Goehrs HR, Baggenstoss AH, Slocumb CH. Cardiac lesions in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1960;3(4):298–308.
42. O'Neill TW, King G, Graham IM, Molony J, Bresnihan B. Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(5):652–4.
43. O'Neill TW, Bresnihan B. The heart in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(6):705–6.
44. Fisher LR, Cawley MI, Holgate ST. Relation between chest expansion, pulmonary function, and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(11):921–5.
45. HAMILTON KA. Pulmonary disease manifestations of ankylosing spondylarthritis. *Ann Intern Med.* 1949;31(2):216–27.
46. Haslock I. Arthritis and rheumatism council funding priorities. Vol. 32, *Rheumatology*. 1993. p. 82.
47. Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P, Van Der Linden S. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2006;26(3):234–9.
48. C C, L C, Cj M, Ej A, Wm O, 3rd ML. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol.* 1994;21(10):1877–82.
49. Katz JN, Liang MH. Classification Criteria Revisited. *Arthritis & Rheumatism.* 1991;34(10):1228–30.
50. Dougados M, Linden S Van Der, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10):1218–27.

51. van der Linden S, Valkenburg H a, Cats a. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361–8.
52. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. Vol. 24, *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 1998. p. 697–735.
53. Heuft-Dorenbosch L, Weijers R, Landewé R, van der Linden S, van der Heijde D. Magnetic resonance imaging changes of sacroiliac joints in patients with recent-onset inflammatory back pain: Inter-reader reliability and prevalence of abnormalities. *Arthritis Res Ther.* 2005;8(1).
54. Grigoryan M, Roemer FW, Mohr A, Genant HK. Imaging in spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6:102–9.
55. Stone M, Salonen D, Lax M, Payne U, Lapp V, Inman R. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1605–14.
56. Kim S-K, Shin K, Song Y, Lee S, Kim T-H. Andersson lesions of whole spine magnetic resonance imaging compared with plain radiography in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2016;
57. Baraliakos X, Landewé R, Hermann KG, Listing J, Golder W, Brandt J, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: A systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(5):730–4.
58. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: Evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):1126–36.
59. Rudwaleit M, Taylor WJ. Classification criteria for psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. Vol. 24, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology.* 2010. p. 589–604.
60. Ball J, Jeffrey MR, Kellgren JH. *The epidemiology of chronic rheumatism: Volume 2: Atlas of Standard Radiographs of Arthritis.* Oxford:Blackwell Scientific Publications. 1963.
61. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. Vol. 64, *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2005. p. 659–63.
62. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23(2):61–6.
63. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(5):535–43.
64. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. Commentary: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria? Vol. 52, *Arthritis and Rheumatism.* 2005. p. 1000–8.

65. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):569–78.
66. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol.* 1988;15(7):1109–14.
67. PrepECN. Item 282 : Spondylarthrite ankylosante. 2010;2–5.
68. Van Der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, Van Der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. *J Rheumatol.* 1999;26(4):951–4.
69. van der Linden SM, Valkenburg H a, de Jongh BM, Cats a. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum.* 1984;27(3):241–9.
70. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286–91.
71. van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 1999 Oct;38(10):941–7.
72. Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an enthesitis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1987;46(3):197–202.
73. Tomita M, Tsumoto K. Hybridoma technologies for antibody production. *Immunotherapy.* 2011;3(3):371–80.
74. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, et al. Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412. *N Engl J Med.* 2006;355(10):1018–28.
75. Choy EHS, Hazleman B, Smith M, Moss K, Lisi L, Scott DGI, et al. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(10):1133–7.
76. Par Martin Brändli — Travail personnel, CC BY-SA 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=560703>.
77. Grinyó JM, Cruzado JM, Bestard O, Vidal Castiñeira JR, Torras J. Immunosuppression in the ERA of biological agents. *Adv Exp Med Biol.* 2012;741:60–72.
78. Zilian O. Scope for innovation in immunotherapy from the financial market’s point of view phacilitate immunotherapy leaders’ forum 2012. *Hum Vaccines Immunother.* 2012;8(10):1370–2.
79. Baji P, Péntek M, Szántó S, Géher P, Gulácsi L, Balogh O, et al. Comparative efficacy and safety of

biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Heal Econ.* 2014;15(Suppl 1):S45–S52.

80. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: Extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46(11):2838–46.
81. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sørensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(6):1667–75.
82. Poddubnyy D, Hermann KGA, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: Results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):817–23.
83. Sieper J, Braun J, Kay J, Badalamenti S, Radin AR, Jiao L, et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: Results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1051–7.
84. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, Harari O, Dougados M. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: Results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):95–100.
85. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Haibel H, Weiß A, Braun J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: An open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1108–10.
86. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: A twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(5):1290–7.
87. Van Der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: A phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1340–7.
88. Inman RD, Davis JC, Van Der Heijde D, Diekman L, Sieper J, Sung IK, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3402–12.
89. Braun J, Baraliakos X, Kiltz U. Secukinumab (AIN457) in the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(5):711–22.
90. Wendling D, Toussirot E. Anti-TNF-alpha therapy in ankylosing spondylitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(7):1497–507.
91. Partsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Broll H, Smolen JS. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol.* 1997;24:518–23.

92. JM B, RW M, RM F, JR T, MH S, EC K, et al. - A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid. *N Engl J Med*. 2000;343:1586–93.
93. Wendling D, Claudepierre P, Toussirot E, Streit G, Prati C, Ornetti P. Dossier biothérapies Agents anti-TNF α et traitement des spondylarthropathies. 2007;13:336–41.
94. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: Results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):799–804.
95. Van Der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1218–21.
96. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: Results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):1981–91.
97. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):946–54.
98. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester GR, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): A 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):590–6.
99. Sieper J, Van Der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: Results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):815–22.
100. Dougados M, Combe B, Braun J, Landewé R, Sibia J, Cantagrel A, et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebocontrolled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: The HEEL trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1430–5.
101. Rudwaleit M, Claudepierre P, Kron M, Kary S, Wong R, Kupper H. Effectiveness of adalimumab in treating patients with ankylosing spondylitis associated with enthesitis and peripheral arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2).
102. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+CD3+CD4-CD8-enthesial resident T cells. *Nat Med*. 2012;18(7):1069–76.
103. Meyer A, Chatelus E, Wendling D, Berthelot J-M, Dernis E, Houvenagel E, et al. Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factor α therapy in ten patients with recent-onset refractory reactive arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(5):1274–80.
104. Wendling D, Paccou J, Berthelot J-M, Flipo R-M, Guillaume-Czitrom S, Prati C, et al. New Onset of Uveitis During Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment for Rheumatic Diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):503–10.

105. Kim M, Won J-Y, Choi SY, Ju JH, Park Y-H. Anti-TNF α treatment for HLA-B27 positive ankylosing spondylitis-related uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2016;
106. Toussirot E, Houvenagel E, Goeb V, Fouache D, Martin A, Le Dantec P, et al. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF-alpha therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. *Joint Bone Spine*. 2012;79(5):457–63.
107. Wendling D, Toussirot E. Bone and matrix remodeling markers: a new tool for assessment of treatment efficacy in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol*. 2007;34(8):1647–9.
108. Claudepierre P, Wendling D. Are inflammation and ossification on separate tracks in ankylosing spondylitis? *Joint Bone Spine*. 2008;75(5):520–2.
109. Maksymowych WP, Elewaut D, Schett G. Motion for debate: The development of ankylosis in ankylosing spondylitis is largely dependent on inflammation. Vol. 64, *Arthritis and Rheumatism*. 2012. p. 1713–9.
110. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2645–54.
111. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1070–7.
112. Huscher D, Thiele K, Rudwaleit M, Albrecht KC, Bischoff S, Krause A, et al. Trends in treatment and outcomes of ankylosing spondylitis in outpatient rheumatological care in Germany between 2000 and 2012. *RMD Open*. 2015;1(1):e000033–e000033.
113. Marzo-Ortega H, Legerton CW, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 2-year results from a phase 3 trial with subcutaneous loading and maintenance dosing (MEASURE 2). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:812–3.
114. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Alten R, Burmester G, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):340–5.
115. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz a J, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):346–52.
116. Van Der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: Long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):922–9.
117. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum*. 2000;43(6):1346–52.

118. Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle V, Wendling D, Lespessailles E, et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:1280–5.
119. Sieper J, Rohrer S, Marzo-Ortega H, Kivitz A, Delicha E, Blanco R, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, MEASURE 2. *RMD Open*. 2017;3(2):e000592.
120. Wailoo A, Bansback N, Chilcott J, Kobelt G, Wailoo A, Bansback N, et al. Comment on: Infliximab, etanercept and adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis: Cost-effectiveness evidence and NICE guidance: Reply. *Rheumatology*. 2008;47(10):1590.
121. Purmonen T, Puolakka K, Mishra D, Gunda P, Martikainen J. Cost-effectiveness of secukinumab compared to other biologics in the treatment of ankylosing spondylitis in Finland. *Clin Outcomes Res [Internet]*. 2019 Feb;Volume 11:159–68. Available from: <https://www.dovepress.com/cost-effectiveness-of-secukinumab-compared-to-other-biologics-in-the-t-peer-reviewed-article-CEOR>
122. Goeree R, Chiva-Razavi S, Gunda P, Jain M, Jugl SM. Cost-effectiveness analysis of secukinumab in ankylosing spondylitis from the Canadian perspective. *J Med Econ [Internet]*. 2019 Jan 2;22(1):45–52. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2018.1539400>
123. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002;359(9313):1187–93.
124. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, De Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor ?? (infliximab) versus placebo in active spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):755–65.
125. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1227–36.
126. Van Der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):582–91.
127. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(6):428–33.
128. Van Der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2136–46.
129. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):39–47.

130. Davis JC, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (Etanercept) for Treating Ankylosing Spondylitis: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3230–6.
131. Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* 2002;346(18):1349–56.
132. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Haugeberg G, Green MJ, Stewart SP, Emery P. Bone mineral density improvement in spondyloarthropathy after treatment with etanercept [5]. Vol. 62, *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2003. p. 1020–1.
133. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, Van Der Linden S, Dougados M, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):817–24.
134. Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12):1594–600.
135. Fleischmann R, Iqbal I, Nandeshwar P, Quiceno A. Safety and efficacy of disease-modifying anti-rheumatic agents: focus on the benefits and risks of etanercept. *Drug Saf.* 2002;25(3):173–97.
136. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2534–48.
137. Berthelot JM, Benoist-Gérard S, Le Goff B, Muller-Chevalet F, Maugars Y. Réponse et tolérance aux anti-TNF des 475 premiers patients (polyarthrites rhumatoïdes ou spondylarthrites) traités par un même praticien, selon la capacité de ceux-ci participer ou non aux études pivots. *Rev du Rhum (Edition Fr.* 2010;77(4):344–9.
138. Pham T, Bachelez H, Berthelot J-M, Blacher J, Bouhnik Y, Claudepierre P, et al. TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. *Joint Bone Spine.* 2011;78 Suppl 1(2):15–185.
139. Braun J, Sieper J. Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides: established medical treatment, anti-TNF-alpha therapy and other novel approaches. *Arthritis Res.* 2002;4(5):307–21.
140. Maksymowych WP, Jhangri GS, Lambert RG, Mallon C, Buenviaje H, Pedrycz E, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. Vol. 29, *The Journal of rheumatology.* 2002. p. 959–65.
141. Phillips K, Husni ME, Karlson EW, Coblyn JS. Experience with etanercept in an academic medical center: Are infection rates increased? *Arthritis Rheum.* 2002;47(1):17–21.
142. [Http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php](http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php). Thériaque.
143. Atzeni F, Talotta R, Salaffi F, Cassinotti A, Varisco V, Battellino M, et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev.* 2013;12(7):703–8.
144. De Vries MK, Brouwer E, Van Der Horst-Bruinsma IE, Spoorenberg A, Van Denderen JC, Jansen J, et al. Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. Vol. 68, *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009. p. 1787–8.

145. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, De Vrieze H, Van Denderen JC, Dijkmans BAC, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1252–4.
146. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade A a, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1451–9.
147. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn’s disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541–9.
148. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D’Haens G, Carbonez A, et al. Influence of Immunogenicity on the Long-Term Efficacy of Infliximab in Crohn’s Disease. *N Engl J Med*. 2003;348(7):601–8.
149. Azevedo VF, Galli N, Kleinfelder A, D’Ippolito J, Urbano PCM. Etanercept biosimilars. *Rheumatol Int*. 2015;35(2):197–209.
150. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Conseils d’utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. *Rev du Rhum (Edition Fr)*. 2013;80(5):459–66.
151. Adelzadeh L, Jourabchi N, Wu JJ. The risk of herpes zoster during biological therapy for psoriasis and other inflammatory conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(7):846–52.
152. Baronnet L, Barnetche T, Kahn V, Lacoïn C, Richez C, Schaeffer T. Incidence de la tuberculose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Revue systématique de la littérature. Rev du Rhum (Edition Fr)*. 2011;78(2):140–6.
153. Salmon D. Recommendations about the prevention and management of tuberculosis in patients taking infliximab. *Jt Bone Spine*. 2002;69(2):170–2.
154. France A, Cedex S. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α . *Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α* . 2005;33(0).
155. Kapoor N, Kammuller M, Kolattukudy PE. No reactivation of dormant mycobacterium tuberculosis in human in vitro granuloma model after anti-IL-17A treatment, in contrast to anti-TNF α treatment. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:434.
156. Biton J, Boissier MC, Bessis N. Le TNF- α : activateur ou inhibiteur des cellules T régulatrices? *Rev du Rhum (Edition Fr)*. 2011;78(6):519–24.
157. Wendling D, Balblanc JC, Briançon D, Brousse A, Lohse A, Deprez P, et al. Onset or exacerbation of cutaneous psoriasis during TNF α antagonist therapy. *Jt Bone Spine*. 2008;75(3):315–8.
158. Bardazzi F, Odorici G, Viridi A, Antonucci VA, Tengattini V, Patrizi A, et al. Autoantibodies in psoriatic patients treated with anti-TNF- α therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(5):401–6.
159. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9306):579–80.

160. Cairns a P, Duncan MKJ, Hinder a E, Taggart a J. New onset systemic lupus erythematosus in a patient receiving etanercept for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:1031–2.
161. Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan;76(1):60-69.e9.
162. Magaña SM, Matiello M, Pittock SJ, McKeon A, Lennon VA, Rabinstein AA, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2009;72(8):712–7.
163. Marra A, Vargas M, Striano P, Del Guercio L, Buonanno P, Servillo G. Posterior reversible encephalopathy syndrome: The endothelial hypotheses. *Med Hypotheses*. 2014;82(5):619–22.
164. Roth C, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(7):773–7.
165. Roth C, Ferbert A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: What’s certain, what’s new? Vol. 11, *Practical Neurology*. 2011. p. 136–44.
166. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(6):1036–42.
167. Lin JT, Wang SJ, Fuh JL, Hsiao LT, Lirng JF, Chen PM. Prolonged reversible vasospasm in cyclosporin A-induced encephalopathy. *Am J Neuroradiol*. 2003;24(1):102–4.
168. Theibich A, Dreyer L, Magyari M, Locht H. Demyelinating neurological disease after treatment with tumor necrosis factor alpha-inhibiting agents in a rheumatological outpatient clinic: Description of six cases. Vol. 33, *Clinical Rheumatology*. 2014. p. 719–23.
169. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2862–9.
170. Li SY, Birnbaum AD, Goldstein DA. Optic neuritis associated with adalimumab in the treatment of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18(6):475–81.
171. M. C, B. B, P. T, C. L. [Neurological adverse events under anti-TNF alpha therapy]. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(1):33–9.
172. Gregory AP, Dendrou CA, Attfield KE, Haghikia A, Xifara DK, Butter F, et al. TNF receptor 1 genetic risk mirrors outcome of anti-TNF therapy in multiple sclerosis. *Nature*. 2012;488(7412):508–11.
173. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. Vol. 22, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2008. p. 847–61.
174. Lozeron P, Denier C, Lacroix C, Adams D. Long-term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor-a-blocker therapy. *Arch Neurol*. 2009;66(4):490–7.
175. Kahn M-F RA. Complications neurologiques des biothérapies. In : Masson. E, editor. *L’actualité rhumatologique*. Paris, Elsevier Masson, 2009 : 382-390. Elsevier M. Paris; 2009. 382–390 p.

176. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: The PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1605–12.
177. Van Der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):905–8.
178. Furst DE, Keystone EC, So AK, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(SUPPL. 2).
179. Braun J, Van Den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):896–904.
180. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(Basdai 50):665–70.
181. Fautrel B, Pham T, Mouterde G, Le Loët X, Goupille P, Guillemin F, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour l'utilisation des agents anti-TNF α chez les personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. *Rev du Rhum (Edition Fr.* 2007;74(12):1301–11.
182. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, Van Der Linden S, Van Der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):316–20.
183. Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemin F, Le Loët X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour l'utilisation des agents anti-TNF dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique : mise à jour 2007. *Rev du Rhum (Edition Fr.* 2007;74(12):1312–22.
184. Vastesaeger N, Van Der Heijde D, Inman RD, Wang Y, Deodhar A, Hsu B, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):973–81.
185. Arends S, Van Der Veer E, Kallenberg CGM, Brouwer E, Spoorenberg A. Baseline predictors of response to TNF- α blocking therapy in ankylosing spondylitis. Vol. 24, *Current Opinion in Rheumatology.* 2012. p. 290–8.
186. Alzabin S, Abraham SM, Taher TE, Palfreeman A, Hull D, McNamee K, et al. Incomplete response of inflammatory arthritis to blockade is associated with the Th17 pathway. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1741–8.
187. Hull DN, Williams RO, Pathan E, Alzabin S, Abraham S, Taylor PC. Anti-tumour necrosis factor treatment increases circulating T helper type 17 cells similarly in different types of inflammatory arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2015;181(3):401–6.
188. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment

Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):282–98.

189. Heijde V Der, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, Tubergen A Van, Williamson P, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3063–70.
190. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, Baron G, Henry YD, Hudry C, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: Results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):88–97.
191. MASIERO S, BONALDO L, Pigatto M, Lo Nigro A, Ramonda R, Punzi L. Rehabilitation treatment in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumor necrosis factor inhibitor therapy: a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1335–42.
192. MacHado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): Defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):47–53.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : Vandervaeren
Prénom : Laure

Titre de la thèse : Les biothérapies dans la spondylarthrite ankylosante.

Mots-clés : spondylarthrite ankylosante, secukinumab, clinique, biothérapie.

Résumé :

La spondylarthrite ankylosante est un rhumatisme inflammatoire chronique. Elle est identifiée par l'inflammation de l'enthèse qui entraîne une douleur inflammatoire et de l'ankylose. L'ankylose ne se voyant par radiographie qu'après plusieurs années, l'exploration par IRM a permis de détecter l'inflammation plus tôt.

Le traitement s'est longtemps limité aux AINS, jusqu'à l'arrivée des biothérapies qui ont véritablement révolutionné la prise en charge de la maladie. Les anti-TNF ont eu une efficacité notable à la fois sur l'inflammation, sur la douleur et sur la qualité de vie des patients. Cependant, les effets indésirables, notamment le risque d'infections opportunistes, ont découragé plus d'un patient. De plus, les séquelles radiologiques de la maladie continuent d'évoluer. Cela a amené au développement récent des anti-IL17. L'évolution de la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante est ainsi le produit de l'apport des techniques d'imagerie, de génie génétique et de la découverte progressive des différentes voies de signalisation dans cette maladie.

Membres du jury :

Président : Monsieur CARNOY Christophe, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur HERMANN Emmanuel, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseurs, membres extérieurs :

Monsieur BELARBI Karim-Ali, Chercheur à l'INSERM de Lille

Madame ROUSSELIERE Chloé, Pharmacien Hospitalier au CHU de Lille