

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

**Soutenue publiquement le 23 juin 2022  
Par Mme Manon PERUS**

---

**Spondyloarthrites : prise en charge,  
accompagnement et conseils à l'officine**

---

**Membres du jury :**

**Président : Professeur HERMANN Emmanuel**, Maitre de conférences des Universités en Immunologie, Université de de Lille

**Directeur, conseiller de thèse : Docteur DEMARET Julie**, Maitre de conférences des Universités, Praticien hospitalier au CHU de Lille

**Assesseur(s) :**

- **Docteur CORLI Justine**, Rhumatologue au Centre Hospitalier de Douai
- **Docteur DEVOS Virginie**, Pharmacien titulaire d'officine à Carvin



## 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	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie généraliste et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie généraliste et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86

M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86

Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie,	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie,	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie	86

M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

## **Faculté de Pharmacie de Lille**

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille  
03 20 96 40 40  
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

## *Remerciements*

Merci au **Pr Emmanuel Hermann** de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Merci au **Dr Julie Demaret** d'avoir instantanément accepté de m'accompagner dans ce projet, merci pour votre implication, votre disponibilité, votre réactivité et vos précieux conseils pour la réalisation de cette thèse. Ce travail n'aurait pas été si plaisant sans vous.

Merci au **Dr Justine Corli** de m'avoir consacré du temps précieux lors de mon stage au CH de Douai et pour les différentes relectures de ton point de vue de rhumatologue. Et bien évidemment merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Merci à **Virginie et à Marine de la Pharmacie de la Poste à Carvin**, tout d'abord merci Virginie d'avoir accepté d'être membre du jury, et merci à toutes les deux de m'avoir accompagné lors de ces dernières années d'études et jusqu'à l'obtention de mon diplôme. Vous contribuez à faire de moi (je l'espère) un bon pharmacien, j'ai hâte de continuer à travailler à vos côtés dans cette bonne humeur qui nous caractérise si bien.

Merci au **Dr Bouzigues et au Dr Duval** de m'avoir encadré lors de mes stages à la Polyclinique d'Hénin, et également de m'avoir aidé dans la distribution des questionnaires au **Dr Le Dantec**, merci à lui également.

Merci à **Kevin**, d'être mon rayon de soleil quotidien, d'être un soutien sans faille et de me faire rire, tous les jours de notre vie ensemble. Merci de m'avoir accompagné durant ces études et à chaque moment important de ma vie. Cette thèse marque un tournant et la suite s'annonce riche en projets, j'ai hâte !

Merci à **mes parents**, merci pour tout. Merci de m'avoir donné les moyens de réussir, de m'avoir soutenue, et encouragée depuis le début. Vous êtes des parents en or, des personnes extraordinaires et si j'en suis là aujourd'hui c'est en grande partie grâce à vous. Je suis fière d'être votre fille.

Merci à **ma petite sœur**, de me soutenir à ta manière, des moments partagés et surtout de me faire autant rire quand on se retrouve ! On ne se le dit pas assez mais tu es une sœur formidable.

Merci à **mes grands-parents** d'avoir toujours été si attentifs, si fiers, si bienveillants et d'avoir suivi mes études de si près.

Merci à **mon grand-père**, de m'avoir soutenu d'en haut durant mes études. J'aurai aimé que tu sois là pour me voir réussir. Je pense fort à toi.

Merci à **ma belle-famille** pour votre gentillesse et pour m'avoir toujours bien accueilli au sein de votre famille.

Merci à **toute ma famille, mes oncles, mes tantes, mon parrain, ma filleule adorée et ma petite Romane.**

Merci à **Coraline**, mon binôme, ma partenaire durant ces études de pharma, et désormais durant les moments importants de ma vie. Ces études auraient eu une autre saveur sans toi, nos révisions, nos (incroyables) fiches, mais aussi nos fous-rires, nos apéros, nos soirées, nos vacances. Tu es aujourd'hui bien plus qu'une simple binôme, c'est une amitié pour la vie !

Merci à **Lucie**, ma meilleure amie, depuis plus de 12 ans maintenant. Merci pour tout ce chemin parcouru, ces moments, ces voyages, ces concerts. C'est une chance de pouvoir compter sur une amie comme toi.

## TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>12</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>14</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>17</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>19</b>
<b>I) INTRODUCTION.....</b>	<b>21</b>
<b>A. Présentation générale .....</b>	<b>21</b>
<b>B. Origine des spondyloarthrites .....</b>	<b>23</b>
<b>C. Epidémiologie .....</b>	<b>23</b>
<b>D. Pronostic.....</b>	<b>26</b>
<b>II) LES SPONDYLOARTHRITES .....</b>	<b>29</b>
<b>A. Physiopathologie.....</b>	<b>29</b>
a) Composante génétique.....	30
<u>HLA-B27</u> .....	30
<u>ERAP-1</u> .....	32
<u>Voies IL-17/IL-23</u> .....	32
b) Composante environnementale : atteinte digestive.....	35
<b>B. Présentation clinique .....</b>	<b>35</b>
<b>C. Diagnostic.....</b>	<b>37</b>
<b>D. Manifestations extra-rhumatologiques.....</b>	<b>43</b>
<b>E. Evolution et complications.....</b>	<b>45</b>
<b>III) PRISE EN CHARGE DANS LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE .....</b>	<b>47</b>
<b>A. Traitement pharmacologique .....</b>	<b>47</b>
a) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	47
b) Injections locales de corticoïdes.....	49
c) Traitements ciblés : bDMARDs (biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs) et tsDMARDs (targeted synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs) .....	50
<u>Les anti-TNF</u> .....	52
<u>Les anti IL-17</u> .....	55
<u>Les tsDMARDs</u> .....	57
<b>B. Traitement non pharmacologique .....</b>	<b>61</b>
<b>C. Surveillance et suivi .....</b>	<b>63</b>

<b>IV) RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES SPONDYLOARTHrites AXIALES.....</b>	<b>67</b>
<b>A. Bonnes pratiques de dispensation .....</b>	<b>67</b>
<b>B. Bon usage du médicament.....</b>	<b>68</b>
a) AINS .....	68
b) Traitements ciblés .....	69
<u>Etude sur la perception des patients de leur Pharmacien d'officine</u> .....	69
<u>Vigilance envers les effets indésirables</u> .....	74
<u>Prévenir et répondre aux interrogations</u> .....	74
<u>Cas particulier de la grossesse et de l'allaitement</u> .....	76
c) Transition hôpital-ville .....	78
<b>C. Education thérapeutique .....</b>	<b>79</b>
<b>D. Biosimilaires.....</b>	<b>81</b>
a) Définition.....	82
b) Conditions d'agrément.....	83
c) Différences avec un générique.....	84
d) Place du pharmacien d'officine.....	85
<b>E. Conseils à l'officine .....</b>	<b>88</b>
<b>V) CONCLUSION .....</b>	<b>91</b>
<b>VI) BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>94</b>
<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>99</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

**Ac** = Anticorps

**ACS** = Action Contre la Spondyloarthrite

**ADN** = Acide désoxyribonucléique

**AFLAR** = Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale

**AFS** = Association France Spondyloarthrites

**AINS** = Anti-inflammatoire non stéroïdien

**ANSM** = Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**ARN** = Acide ribonucléique

**ARS** = Agence Régionale de Santé

**ASAS** = Assessment of SpondyloArthritid International Society

**ASDAS** = Ankylosing Spondylitis Disease Activity

**ATCD** = Antécédent

**BASDAI** = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

**BCG** = Bacille de Calmette et Guérin

**BDMARDS** = Biologic Disease Modifying Anti-Rhumatic Drugs

**CA** = Complément Alimentaire

**CH** = Centre Hospitalier

**CHRU** = Centre hospitalier régional universitaire

**CMA** = Complexe majeur d'histocompatibilité

**CMV** = Cytomégalovirus

**COX** = Cyclo-oxygénase

**CRI** = Club Rhumatismes et Inflammations

**CRP** = Protéine C-réactive

**DASRI** = Déchets d'activités de soins à risque infectieux

**EMA** = European Medicines Agency

**ERAP** = Endoplasmic reticulum aminopeptidase

**ESSG** = European Spondyloarthritis Study Group

**FDA** = Food and Drug Administration

**HE** = Huile essentielle

**HLA** = Human Leucocyte Antigen

**HPV** = Herpes Simplex Virus

**HV** = Huile végétale

**IDE** = Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat

**IFN** = Interféron

**IGRA** = Interferon gamma release assays

**IL** = Interleukine

**IPP** = Inhibiteurs de pompe à protons

**IRM** = Imagerie par résonance magnétique

**JAK** = Janus Kinase

**LFSS** = Loi de financement de la Sécurité Sociale

**LNPEPP** = Leucyl and Cystinyl Aminopeptidase

**LT** = Lymphocyte T

**MICI** = Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

**NK-kB** = Nuclear factor – kappa B

**NPEPPS** = Aminopeptidase Puromycin Sensitive

**OMéDIT** = Observatoire des Médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques

**PAR** = Polyarthrite rhumatoïde

**PEG** = Polyéthylène glycol

**PGE** = Prostaglandine E2 rénale

**PGI** = Prostacycline I2

**PNNS** = Programme National Nutrition Santé

**PRAC** = Comité de Pharmacovigilance Européen

**RCP** = Résumé des caractéristiques du produit

**ROR** = Rougeole Oreillons Rubéole

**SA** = Spondyloarthrite axiale

**SC** = Sous-cutané

**SFR** = Société Française de Rhumatologie

**TNF** = Tumor Necrosis Factor

**TSDMARDS** = Targeted synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

**TXA** = Thromboxane A2

**UPR** = Unfolded Protein Response

**VZV** = Virus varicelle-zona

## LISTE DES FIGURES

<b><u>Figure n°1</u></b> : Représentation du concept de spondyloarthrite (2).....	22
<b><u>Figure n°2</u></b> : Prévalence des spondyloarthrites dans la cohorte GAZEL en 2010 (9) .....	25
<b><u>Figure n°3</u></b> : Gradient décroissant Nord/Sud de la prévalence de la SA et de la fréquence du HLA-B27 (10) .....	25
<b><u>Figure n°4</u></b> : Interactions entre terrain génétique et facteurs environnementaux dans la spondyloarthrite. (5) .....	29
<b><u>Figure n°5</u></b> : Les rôles du HLA-B27 dans la spondyloarthrite axiale selon les différentes théories (11).....	31
<b><u>Figure n°6</u></b> : L'IL-23 et les cellules T résidentes de l'enthèse favorisant l'enthésite et la prolifération osseuse dans la spondyloarthrite (2) .....	34
<b><u>Figure n°7</u></b> : Indice de Schöber mesurant la raideur rachidienne .....	36
<b><u>Figure n°8</u></b> : Approche diagnostique selon les critères de l'ASAS (11).....	42
<b><u>Figure n°9</u></b> : Schéma de l'enraidissement progressif du dos dans les formes ankylosantes (19).....	45
<b><u>Figure n°10</u></b> : Synthèse des prostaglandines par les cyclo-oxygénases (20).....	48
<b><u>Figure n°11</u></b> : Stratégie thérapeutique dans les spondyloarthrites axiales (Actualisation 2022 des recommandations de la SFR).....	52
<b><u>Figure n°12</u></b> : Mécanisme d'action des anti-TNF représenté par l'Adalimumab (30) .....	53
<b><u>Figure n°13</u></b> : Mécanisme d'action des anti-IL17 sur le marché et en cours d'évaluation (38).....	57
<b><u>Figure n°14</u></b> : Mécanisme d'action du Tofacitinib et de l'Upadacitinib sur la voie JAK/STAT, adapté de (45).....	60
<b><u>Figure n°15</u></b> : Score de BASDAI (48).....	64
<b><u>Figure n°16</u></b> : Interprétation du score ASDAS (49).....	65
<b><u>Figure n°17</u></b> : Etude du sexe de la population interrogée .....	70
<b><u>Figure n°18</u></b> : Etude de l'âge de la population interrogée .....	70

<b><u>Figure n°19</u> : Etude des articulations douloureuses de la population interrogée</b>	<b>71</b>
.....	
<b><u>Figure n°20</u> : Etude des atteintes extra articulaires de la population interrogée</b>	<b>72</b>
.....	
<b><u>Figure n°21</u> : Biothérapies utilisées par les 8 patients</b>	<b>72</b>
<b><u>Figure n°22</u> : Questionnaire patient concernant les questions posées au pharmacien d'officine</b>	<b>73</b>
<b><u>Figure n°23</u> : Demi-vies des anti-TNF (59) et des anti IL-17 (60)</b>	<b>75</b>
<b><u>Figure n°24</u> : Circuit du patient traité par biomédicament en rhumatologie (71)</b>	<b>78</b>
.....	
<b><u>Figure n°25</u> : Fiches conseils Hiboot+ (74)</b>	<b>80</b>
<b><u>Figure n°26</u> : Nombre de changements de fabrication pour les Ac monoclonaux selon la catégorie de risque (80)</b>	<b>83</b>
<b><u>Figure n°27</u> : Comparaison entre les médicaments biosimilaires et les médicaments génériques (76)</b>	<b>85</b>
<b><u>Figure n°28</u> : Principales sources d'information des patients au sujet des médicaments biosimilaires (88)</b>	<b>87</b>

## LISTE DES TABLEAUX

<b><u>Tableau n°1</u> : Critères de New York modifiés (1984)</b> .....	<b>38</b>
<b><u>Tableau n°2</u> : Critères d'Amor (1990)</b> .....	<b>40</b>
<b><u>Tableau n°3</u> : Critères ASAS (2009)</b> .....	<b>41</b>
<b><u>Tableau n°4</u> : Bioréférents et biosimilaires dans la SA</b> .....	<b>82</b>



## I) INTRODUCTION

### A. Présentation générale

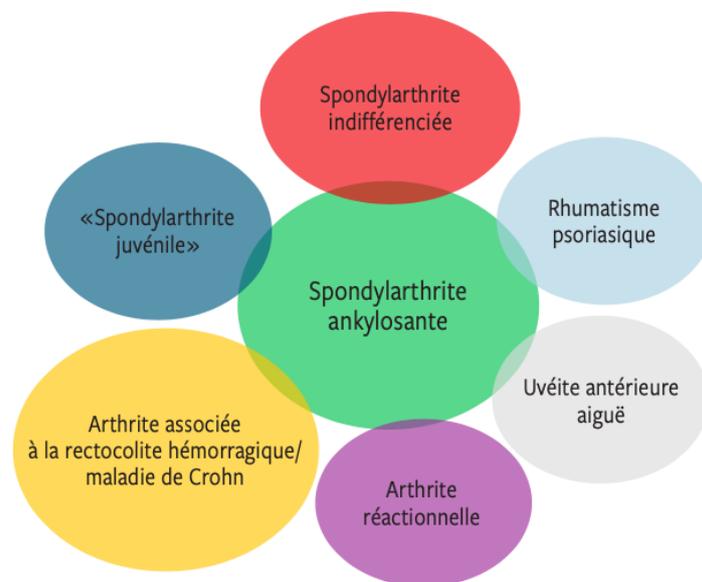
Le concept de spondyloarthrite est né en 1974 après la description par Moll *et al* d'un groupe de maladies inter-relées appelé spondyloarthrites séronégatives. La spondylarthrite ankylosante était le prototype, et le groupe comprenait également le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les arthrites des entérocolopathies chroniques (un sous-groupe d'arthrites juvéniles idiopathiques) et des formes indifférenciées. (1)

Une nouvelle approche a divisé cette maladie en deux groupes en fonction de leur prédominance : axiale ou périphérique. Le premier groupe correspond à l'ancienne spondylarthrite ankylosante (SA) et à la spondyloarthrite axiale non radiographique. Cette dernière est définie chez un patient SA avec des lombalgies inflammatoires et des signes typiques à l'IRM, mais sans atteintes radiographiques. (2)

Chez certains malades, ces affections pouvaient se développer simultanément ou de façon séquentielle ou être observées chez d'autres membres de leur famille. Des atteintes comme l'uvéite ou l'enthésite étaient présentes quel que soit le diagnostic.

Les SA correspondent donc à un groupe de rhumatismes articulaires inflammatoires chroniques qui regroupent les spondyloarthrites axiales et périphériques mais aussi d'autres formes qui peuvent parfois se chevaucher ou évoluer vers la spondyloarthrite comme les arthrites réactionnelles, où l'inflammation est consécutive à des infections (notamment urogénitales et digestives). Lors de ces arthrites réactionnelles, on peut observer une poussée unique, une nouvelle poussée ou une évolution vers une SA. Ces trois évolutions sont toutes d'une prévalence d'un tiers.

Les SA peuvent apparaître avec des maladies inflammatoires du tube digestif comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique. Il existe également des spondyloarthrites indifférenciées appelées enthésites, et on inclut aujourd'hui dans ce groupe le rhumatisme psoriasique, comprenant des atteintes cutanées. (3)



**Figure n°1 : Représentation du concept de spondyloarthrite (2)**

La classification définie par les sociétés savantes (Figure n°1) permet enfin d’individualiser le concept de spondyloarthrite axiale non radiographique et d’intégrer le rhumatisme psoriasique et ses différentes présentations, bien que cette intégration soit toujours à débat. Ces affections associent toutes à des degrés divers un syndrome axial, rachidien et sacro-iliaque, un syndrome périphérique articulaire et/ou enthésitique, et un syndrome extra-rhumatologique. (4)

La lésion initiale en cause des spondyloarthrites est une atteinte inflammatoire de l’enthèse, aussi appelée enthésite. L’enthèse désigne la zone d’ancrage dans l’os de différentes structures fibreuses. L’enthésite fait intervenir les mécanismes habituels de l’inflammation (Tumor Necrosis Factor (TNF), Interleukine-17 (IL-17)), et se traduit par une douleur locale révélée à l’examen clinique par une pression et par une mise en tension.

Les zones les plus souvent touchées sont les insertions des ligaments sur les vertèbres, sur l’articulation sacro-iliaque et sur l’os du talon, aussi appelé le tendon d’Achille.(1)

Les douleurs des enthèses au moment d’une poussée de spondyloarthrite sont d’horaire inflammatoire. Pour autant, toutes les enthèses ne sont pas inflammatoires en même temps et seules certaines zones sont touchées pendant une poussée.

Aujourd'hui, on décrit d'emblée la forme prédominante du patient, qu'elle soit axiale ou périphérique articulaire.

Après une simple description des atteintes périphériques, nous nous intéresserons aux formes de spondyloarthrites axiales qui sont les plus fréquentes dans la population, leur prise en charge thérapeutique et la place du pharmacien d'officine dans cette prise en charge.

## B. Origine des spondyloarthrites

L'origine des spondyloarthrites est mal connue. On leur associe une grande part de génétique : le principal gène de prédisposition associé avec les spondyloarthrites est l'antigène d'histocompatibilité humain HLA-B27, observé chez des rats transgéniques, permettant de transposer les atteintes retrouvées chez les patients. Bien que la proportion de patients porteurs de ce gène varie considérablement selon le sous-type de spondyloarthrite, il est aujourd'hui démontré qu'il y a beaucoup d'autres facteurs en jeu, et une grande part encore inconnue « d'héritabilité manquante ».

Le terrain HLA-B27 est considéré comme insuffisant et non héréditaire : il donne une prédisposition, mais le diagnostic de spondyloarthrite ne doit pas être basé uniquement sur ce gène, car seulement 5% de la population positive pour le HLA-B27 va finalement développer une spondyloarthrite. (5)

On retrouve actuellement trois hypothèses immunologiques concernant l'origine des spondyloarthrites, qui seront développées par la suite. La première hypothèse est dite des « peptides arthritogènes », la seconde de « mauvaise conformation des protéines » ou « misfolding » et la dernière de « l'homodimère de la chaîne lourde ». Ces trois hypothèses ne sont pas indépendantes et coexistent probablement.

## C. Epidémiologie

La connaissance de la prévalence de la maladie est primordiale pour une prise en charge efficace des soins de santé. L'exactitude des valeurs de prévalence dépend de la clarté de la définition de la maladie. Dans le domaine de la spondyloarthrite axiale, la plupart des données ont été extraites des patients atteints d'une maladie

radiographique, dont les critères seront abordés par la suite. Cette prévalence peut se révéler complètement différente lorsque l'ensemble du groupe de spondyloarthrite axiale est pris en compte, y compris pour les patients « non radiographiques ».

Cette affection est plus fréquente chez l'homme : 2 à 3 hommes pour 1 femme atteinte. Si l'on considère l'entité spondyloarthrite globalement, la prévalence semble équivalente pour les 2 sexes, en particulier dans les formes non radiographiques. (6)

Cette pathologie peut survenir à tout âge mais débute dans la majorité des cas chez l'adulte jeune entre 20 et 30 ans, et plus précisément aux alentours de 26 à 27 ans. (4) Certaines formes peuvent débuter tardivement après la cinquantaine. En soins de premier recours, on estime qu'au minimum 5% des patients souffrant de lombalgies chroniques en sont atteints. (7)

La fréquence des spondyloarthrites axiales dans la population générale est très variable selon les pays et selon les classifications utilisées. En France, elle semble de l'ordre de 0,30%. Dans une étude basée sur un sondage téléphonique avec un échantillon aléatoire de numéros de téléphone, il était demandé aux patients si un diagnostic de spondyloarthrite avait été évoqué. Si la réponse était positive, ces patients étaient dirigés vers un rhumatologue. Cette étude a également évoqué une prévalence de 0,30%. (5)

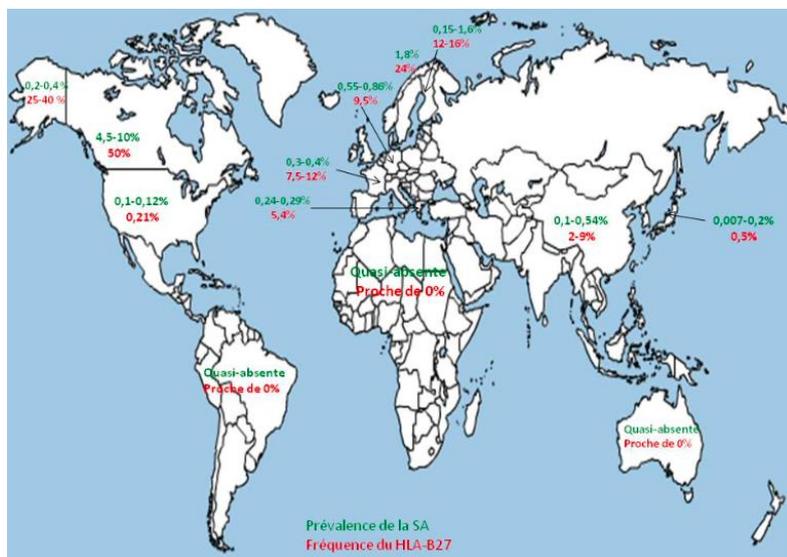
De même, selon différentes études dans l'hémisphère Nord, dont l'étude française de prévalence EPIRHUM (Evaluation de la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde et des spondyloarthrites) en 2001 ; la prévalence a été estimée à 0,30% sans différence de sexe ou de répartition géographique sur l'hexagone. (8) Plus récemment, selon le suivi de cohorte de plus de 18 000 employés de l'entreprise Electricité de France (cohorte GAZEL en 2010) dont la population cible se composait de 6556 répondants avec de l'ADN disponible, la prévalence a été estimée à 0,43%, sans différence significative concernant l'âge et le sexe (9) (Figure n°2).

Target population	Sample, n	SpA cases, n	Prevalence, % (95% CI)
All population			
Crude	6556	32	0.48 (0.34 to 0.69)
Sex-adjusted			0.43 (0.26 to 0.70)
Age group			
57–64 years	2797	9	0.32 (0.17 to 0.62)
≥65 years	3759	23	0.61 (0.41 to 0.92)
Sex			
Male	5140	27	0.53 (0.36 to 0.77)
Female	1416	5	0.35 (0.11 to 0.85)
HLA-B27			
Negative	6084*	8	0.13 (0.07 to 0.26)
Positive	472*	24	5.08 (3.43 to 7.47)
SpA subtype			
AS	6556	20	0.31 (0.20 to 0.47)
PsA	6556	5	0.08 (0.03 to 0.18)
uSpA	6556	4	0.06 (0.02 to 0.16)
AIBD	6556	1	0.02 (0.002 to 0.11)

\*Estimation based on HLA-B27 typing in a sample of healthy controls (n=2466) and in individuals having reported SpA (n=72).  
AS, ankylosing spondylitis; AIBD, inflammatory bowel disease-associated arthritis; PsA, psoriatic arthritis; SpA, spondyloarthritis; uSpA, undifferentiated spondyloarthritis.

**Figure n°2: Prévalence des spondyloarthrites dans la cohorte GAZEL en 2010 (9)**

La prévalence et l'incidence suivent la prévalence du HLA-B27 dans les populations. Par exemple au Japon, il y a une très faible prévalence du HLA-B27 (< 0,5%), l'incidence sera de 0,48 patients / 100 000 (5) (Figure n°3).



**Figure n°3 : Gradient décroissant Nord/Sud de la prévalence de la SA et de la fréquence du HLA-B27 (10)**

Au cours des dernières années, l'importance du diagnostic précoce des spondyloarthrites est devenue évidente et des efforts ont été faits pour diagnostiquer

les patients à un stade précoce. Dans une étude réalisée en Espagne, les médecins généralistes avaient été sollicités et formés pour recruter tous les patients de moins de 45 ans souffrants de dorso-lombalgies inflammatoires ou d'arthrites asymétriques des membres inférieurs pendant 24 mois. L'incidence annuelle en Espagne était de 62,5 / 100 000, ce qui suggère une forte incidence des spondyloarthrites précoces. (5)

En France, la cohorte DESIR (Devenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes) a pour objectif depuis 2007 de constituer la plus grande cohorte multicentrique française de patients ayant des rachialgies inflammatoires récentes (évoluant depuis moins de 3 ans) pouvant correspondre à une spondyloarthrite. Cette cohorte sert de base pour des études scientifiques d'ordre diagnostique, pronostique, et médico-économique.

Pour faire un parallèle, il existe la cohorte ESPOIR (Etude et Suivi des Polyarthrites Indifférenciées Récentes) mettant à disposition un ensemble de données de grande qualité sur des formes très précoces de la polyarthrite rhumatoïde.

## D. Pronostic

Le spectre des profils évolutifs de la maladie étant très large, y compris en termes de sévérité, il est important de déterminer le pronostic du patient précocement, et savoir s'il sera atteint d'une forme sévère ou non, afin d'adapter son traitement et d'améliorer sa qualité de vie le plus rapidement possible.

Pour les formes axiales, des facteurs ont été identifiés comme prédisposant à une plus grande progression radiographique comme le sexe masculin, l'inflammation biologique, l'inflammation visible à l'IRM et le tabagisme. Chez une minorité des patients, l'évolution se fait vers une ankylose sévère avec altération importante de la mobilité. La valeur prédictive à l'échelle individuelle n'est pas établie. (4)

Globalement, le pronostic reste moins sévère que dans la polyarthrite rhumatoïde. Il est possible d'envisager la disparition des poussées avec un traitement adapté.

La surmortalité au cours des spondyloarthrites est causée en partie par une augmentation du risque cardiovasculaire. L'excès de mortalité est corrélé à l'activité inflammatoire de la maladie, restant cependant très rare aujourd'hui.



## II) LES SPONDYLOARTHITES

### A. Physiopathologie

Les spondyloarthrites représentent un groupe de maladies qui ont en commun un terrain génétique prédisposant et des manifestations articulaires et extra-articulaires. La pathogénèse exacte de la maladie n'est pas encore clairement élucidée, on sait que les spondyloarthrites axiales résulteraient de la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux déclenchants (11) qui seront abordés dans cette partie (Figure n°4). La difficulté dans l'évaluation de l'impact de facteurs tels que les caractéristiques du patient ou les facteurs environnementaux est de faire la distinction entre les facteurs qui influencent la survenue de la maladie et ceux qui influencent la gravité de la maladie. Les spondyloarthrites sont des pathologies multifactorielles au déterminisme complexe, qui résultent de l'interaction de polymorphismes génétiques et de facteurs environnementaux. (12) Les contributions des facteurs de susceptibilité peuvent varier entre les différentes formes de spondyloarthrites.



**Figure n°4 : Interactions entre terrain génétique et facteurs environnementaux dans la spondyloarthrite. (5)**

## a) Composante génétique

### HLA-B27

Pendant longtemps, le HLA-B27, allèle du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I a été le seul facteur génétique identifié associé à la maladie. A lui seul, il explique un tiers de la prédisposition génétique et le risque d'être atteint de spondyloarthrite axiale est multiplié par 40. Toutefois, ce caractère représente moins de 25% de l'héritabilité globale. (5)

Bien qu'il existe plusieurs modèles animaux permettant de les étudier, les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'association entre la spondyloarthrite et le HLA-B27 restent actuellement mal connus malgré l'émergence de plusieurs hypothèses liées aux facteurs environnementaux ou basées sur plusieurs théories entrelacées (Figure n°5). Les études les plus récentes montrent que la spondyloarthrite se présente comme une maladie polygénique et confirment qu'elle n'est pas seulement liée à l'allèle HLA-B27. (1)

### *Théorie spécifique de l'antigène*

Premièrement, on parle de la théorie spécifique de l'antigène en deux étapes : la théorie du peptide arthritogène selon laquelle le HLA-B27 présenterait aux lymphocytes T CD8+ (LT CD8+) cytotoxiques un ou plusieurs peptides provenant d'antigènes exprimés spécifiquement dans les tissus cibles des spondyloarthrites, comme les articulations sacro-iliaques ou les enthèses, induisant ainsi des réactions auto-immunes des LT CD8+ vis-à-vis de ces tissus, pouvant expliquer les différents phénotypes de la maladie. (2)

En complément, on retrouve la théorie du mimétisme moléculaire qui relie la théorie du peptide arthritogène au rôle de l'environnement bactérien. Dans ce cas, une réaction immunitaire croisée pourrait avoir lieu entre l'antigène tissulaire HLA-B27 et des anticorps dirigés contre des motifs peptidiques bactériens. (5)

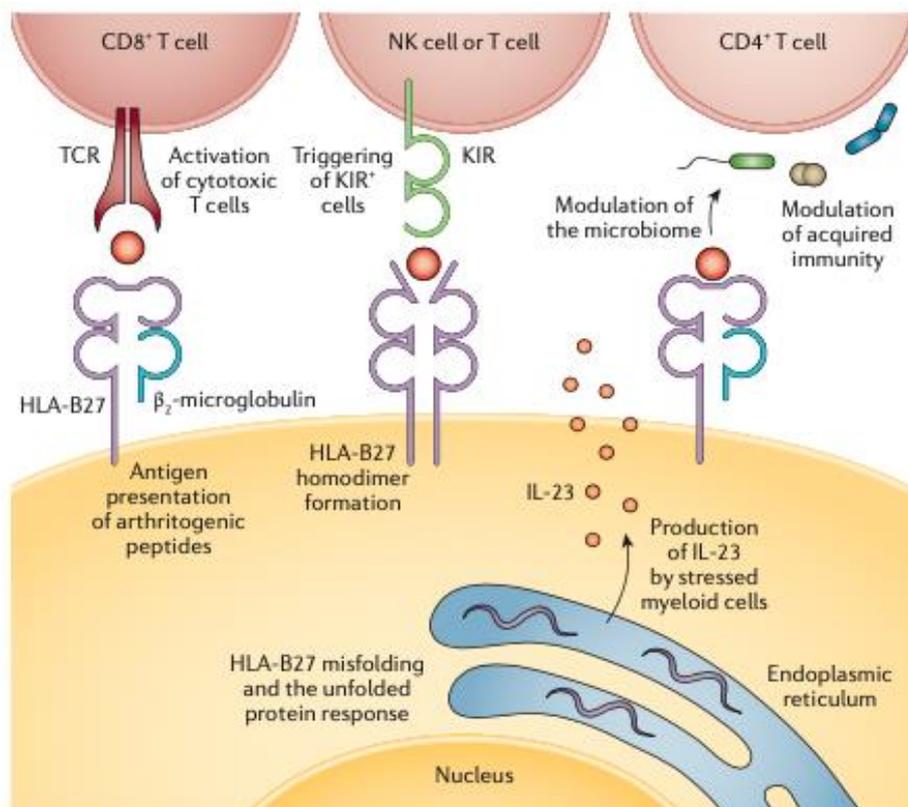
### *Théorie de mauvaise conformation des protéines (misfolding)*

La seconde théorie relate des anomalies de conformation tridimensionnelle (« HLA-B27 *misfolding* ») dues à la lenteur de repliement et sa tendance au mauvais

repliement dans le réticulum endoplasmique, qui pourraient conduire à un stress intracellulaire et à l'activation de la réponse de la protéine dépliée appelée UPR (*Unfolded Protein Response*). Cette protéine sera responsable de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 et IL-23. (2) Cette théorie est considérée comme non spécifique de l'antigène, c'est une réaction auto-inflammatoire.

*Théorie de la formation anormale d'homodimères de la chaîne lourde du HLA-B27*

La troisième hypothèse est basée sur la formation anormale d'homodimères de chaînes lourdes, car les chaînes lourdes du HLA-B27 seraient capables de former des dimères stables sans la  $\beta_2$  microglobuline. Ces dimères peuvent être reconnus par des récepteurs leucocytaires (récepteurs KIR sur les cellules *Natural Killer* et les lymphocytes T). Normalement, l'activation des lymphocytes T par la conformation du HLA-B27 aurait pour conséquence la production d'IL-2 et d'Interféron(IFN)- $\gamma$ . Chez les sujets HLA-B27+, ce processus est inhibé, induisant une protection des cellules NK de l'apoptose, une suppression de l'IFN- $\gamma$  et une augmentation de la production du récepteur de l'IL-23 et de l'IL-17 par les lymphocytes T. (2)



**Figure n°5 : Les rôles du HLA-B27 dans la spondyloarthrite axiale selon les différentes théories (11)**

## ERAP-1

Après l'implication bien connue du gène HLA-B27, l'implication d'un autre gène intimement lié avec le HLA-B27 a été mis en évidence pour la première fois en 2007, il s'agit de l'ERAP-1 (*endoplasmic reticulum aminopeptidase 1*). Son implication dans le risque de développer une spondyloarthrite axiale est évaluée à 26%, interdépendant du HLA-B27. Il code pour une aminopeptidase du réticulum endoplasmique et comporte deux fonctions principales dans la cellule : l'apprêtement des peptides antigéniques pour permettre leur présentation aux molécules HLA dans le réticulum endoplasmique, et également le clivage des récepteurs membranaires de cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, l'ERAP-1 pourrait favoriser les phénomènes inflammatoires médiés par les cytokines et amplifier le stress intracellulaire conduisant à « *l'unfolded proteine response* » induite par le *misfolding*. (5)(12)

On peut suggérer que c'est le rôle de l'aminopeptidase codée par ERAP-1 qui est en cause dans la susceptibilité à la spondyloarthrite axiale. Il intervient antérieurement avec l'implication du processus de présentation antigénique et celui de l'apprêtement des peptides.

Récemment, de nouvelles associations ont été décrites avec des polymorphismes d'aminopeptidases telles que le NPEPPS (*Aminopeptidase Puromycin Sensitive*) et le LNPEPP (*Leucyl and Cystinyl Aminopeptidase*).

Certaines études fonctionnelles décrivent la conséquence de l'inhibition de l'activité de l'ERAP-1 comme une réduction d'expression de la chaîne lourde libre des molécules HLA de classe I à la surface de la cellule, diminuant ainsi l'activité de la voie de différenciation lymphocytaire Th17. (2) L'ERAP-1 présente un fort intérêt comme cible thérapeutique potentielle à explorer.

## Voies IL-17/IL-23

Le récepteur de l'interleukine 23 (ou IL-23R) est également un déterminant majeur de susceptibilité à la spondyloarthrite axiale, la preuve de l'implication de l'axe IL-17/IL-23 dans l'immunopathogénèse des spondyloarthrites est démontrée depuis 2007, tout

comme il est impliqué dans diverses maladies inflammatoires (rhumatisme psoriasique, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). (11)

Le gène de l'IL-23R code pour le récepteur de l'IL-23, qui stimule la différenciation des lymphocytes T-CD4+ naïfs en lymphocytes Th17 lors d'infections. Ces lymphocytes Th17 produisent de l'IL-17 et de l'IL-22 et sont associés à une forte réponse pro-inflammatoire. De nombreux arguments sont en faveur de l'implication de l'axe IL-23/IL-17 dans la physiopathologie des spondyloarthrites axiales, notamment l'élévation du taux sérique d'IL-17 et d'IL-23 et l'augmentation du taux de lymphocytes Th17 circulants. (5)(12)

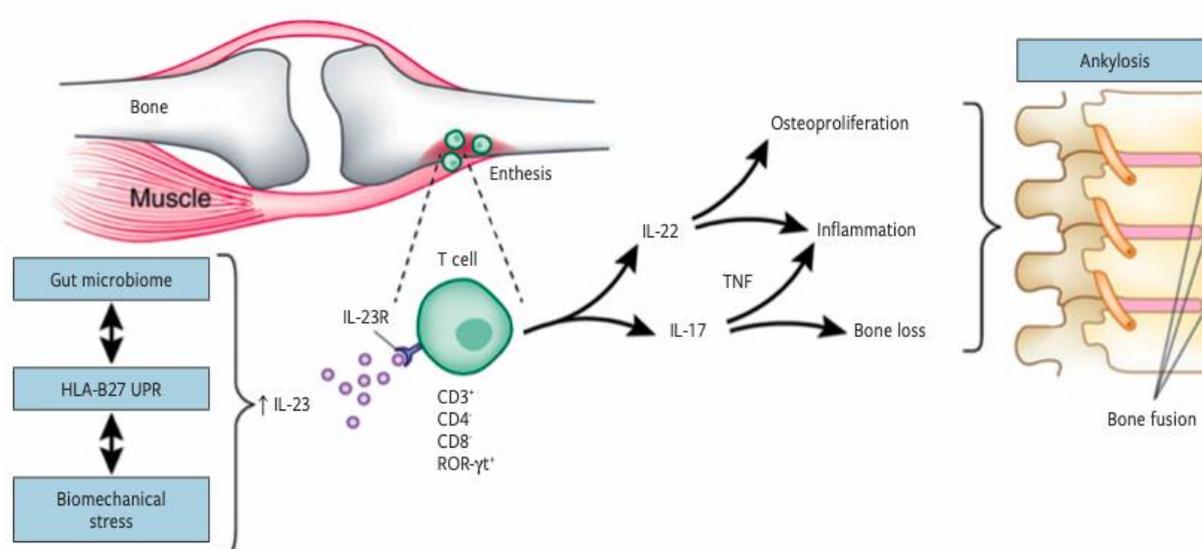
L'inactivation de la voie IL-17 / IL-23 se révèle donc être également une cible thérapeutique potentielle, d'autant que l'IL-23 serait essentielle au développement des spondyloarthrites axiales et périphériques via l'enthésite. (8)

L'enthésite est la caractéristique des spondyloarthrites, axiales ou périphériques. Le terme est d'ailleurs restreint à ces pathologies. Cette zone d'ancrage peut s'enflammer et devenir une enthésite, en une à trois étapes :

- Tout d'abord une phase inflammatoire indispensable avec des érosions osseuses. C'est ici qu'intervient l'IL-23, qui agirait sur les lymphocytes T résidents enthésitiques ROR- $\gamma$ t+ (lymphocytes innés), CD3+, CD4- et CD8-.
- Ensuite, on observe une augmentation de l'expression de médiateurs de l'inflammation incluant notamment le TNF, l'IL-17, l'IL-22 et l'IL-6. Ainsi, l'IL-23 induirait une réaction inflammatoire médiée par le TNF et l'IL-17, et un remodelage osseux médié par l'IL-22 pour l'ostéoprolifération et l'IL-17 pour la perte osseuse.
- Enfin, cette phase inflammatoire évolue en fibrose cicatricielle avec activation des ostéoblastes pour devenir une phase d'ossification qui conduit au développement d'entésophyte et d'ankylose (Figure n°6). L'articulation va être comblée par du tissu osseux, cela entraîne l'enraidissement et la limitation du mouvement. (13)

En dehors des interactions immunologique et microbienne, des facteurs mécaniques pourraient également déclencher une enthésite : il a été montré chez la souris surexprimant le TNF, développant une arthrite et une inflammation digestive (reproduisant certains éléments de SA) qu'un mécanisme inflammatoire serait à l'origine de l'enthésite, ainsi que la taille de la déformation osseuse au niveau de l'enthèse était proportionnelle à la contrainte mécanique. Chez ces mêmes modèles, la diminution de la sollicitation mécanique au niveau du membre inférieur supprimait l'inflammation. (14)

Ces microfoyers répétés sont à l'origine des lésions caractéristiques des spondyloarthrites axiales : sacro-iliites, syndesmophytes vertébraux, spondylodiscites inflammatoires d'Anderson.



***Figure n°6 : L'IL-23 et les cellules T résidentes de l'enthèse favorisant l'enthésite et la prolifération osseuse dans la spondyloarthrite (2)***

Toutes ces études permettent une meilleure compréhension de la maladie et à terme, des progrès sur le plan diagnostique et thérapeutique. Toutefois, il est toujours expliqué qu'une très faible fraction de la prédisposition génétique totale, le défi actuel est donc d'identifier les facteurs de risque génétique qui constituent la part appelée « héritabilité manquante ».

## b) Composante environnementale : atteinte digestive

Il y a une relation très étroite entre la spondyloarthrite et l'environnement microbien, tout particulièrement avec le microbiote intestinal. L'intestin est désormais considéré comme un acteur de la maladie à part entière. On retrouve dans environ 50% des cas de spondyloarthrites une atteinte inflammatoire microscopique de l'intestin, qui est lui-même considéré comme un site d'hyperproduction d'IL-23. (8) De plus, les rats transgéniques pour HLA-B27 élevés dans un environnement stérile, ne sont pas concernés par l'atteinte inflammatoire des articulations et de l'intestin. Par contre, dès qu'ils sont exposés aux bactéries généralement retrouvées dans l'intestin, ces rats développent des signes inflammatoires typiques de spondyloarthrite. (2)

Le rôle du microbiote intestinal apparaît de plus en plus important, impliquant notamment son déséquilibre également appelé dysbiose, susceptible d'induire une production d'IL-23 et des phénomènes inflammatoires locaux. Les modifications du microbiote aboutissent aussi à un déséquilibre entre bactéries pro et anti inflammatoires, pouvant favoriser une orientation vers la voie Th17 abordée précédemment.

Concernant l'IL-23, l'intestin est considéré comme un site d'hyper production.

En 2009, il a été montré le rôle majeur de l'intestin dans la voie IL-23. Dans un premier temps, il y a une surexpression d'IL-23 associée à l'inflammation intestinale dans la spondyloarthrite axiale. Ensuite, chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B27, il a été suggéré que le *misfolding* de la molécule pouvait survenir dans la muqueuse intestinale des patients atteints de spondyloarthrite et s'accompagnait d'une activation intense du processus d'autophagie associée à une surexpression d'IL-23, plutôt que d'une réponse UPR. (5)(8)

## B. Présentation clinique

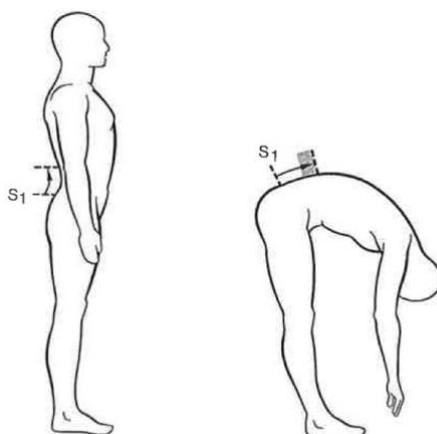
Chez la majorité des patients, les manifestations cliniques de spondyloarthrite apparaissent à la fin de l'adolescence et avant l'âge de 30 ans. (7)

Dans une cohorte d'environ 3000 patients atteints de spondyloarthrite axiale, les premiers symptômes sont apparus avant l'âge de 15 ans chez 4% d'entre eux, entre 15 et 40 ans chez 90% d'entre eux, et après 40 ans chez les 6% restants (15)

Cette pathologie affecte principalement le squelette axial notamment le rachis, les articulations sacro-iliaques et les articulations de la paroi thoracique antérieure. Elle peut également toucher le squelette périphérique et les enthèses.

On appelle syndrome pelvirachidien le syndrome axial traduisant l'inflammation des enthèses du rachis et des sacro-iliaques. Il est constitué chez la plupart des patients de dorso-lombalgies inflammatoires qui sont présentes depuis au moins trois mois, d'horaire inflammatoire (réveil nocturne, dérouillage matinal de plus de 30 minutes). Ces lombalgies évoluent par poussées, sont ressenties lors du repos et soulagées par l'activité. Le siège de la douleur est le plus souvent, surtout au début de la maladie, lombaire et/ou dans la région glutéale. Il peut également être dorsal ou plus rarement cervical. Des douleurs de la paroi thoracique antérieure peuvent s'associer ou survenir isolément. (7) L'examen clinique est souvent normal aux stades précoces de la maladie, mais peut mettre en évidence une raideur rachidienne avec l'évolution de la pathologie.

Pour objectiver ces raideurs il existe plusieurs mesures utilisées en clinique comme l'indice de Schöber (Figure n°7) mesurant la raideur rachidienne, ou encore la mesure de la distance occiput-mur. (5)



**Figure n°7 : Indice de Schöber mesurant la raideur rachidienne**

Certains patients ont également d'autres symptômes musculosquelettiques comme des douleurs fessières (ou pygalgies) avec un caractère inflammatoire en rapport avec une sacro-iliite. Ces douleurs peuvent être unilatérales, bilatérales ou dites « à bascule » car elles surviennent alternativement d'un côté ou de l'autre.

En parallèle de l'atteinte axiale, on retrouve aussi des arthralgies et arthrites périphériques (essentiellement aux grosses articulations), des douleurs au niveau des insertions ligamentaires appelées enthésites (surtout des tendons d'Achille, de la plante des pieds, des épaules), ou des dactylites (doigts ou orteille « en saucisse »). (7) Ces dactylites s'observent le plus souvent dans les formes associées au psoriasis ou dans les arthrites réactionnelles. En règle générale, les atteintes sont prédominantes au niveau des membres inférieurs.

Concernant les enthésites, la plus fréquente et la plus caractéristique est la talalgie. C'est une douleur au talon d'horaire inflammatoire également, survenant lors du premier pas et s'améliorant au cours de la journée. Elle est d'autant plus évocatrice lorsqu'elle est bilatérale ou à bascule chez le sujet jeune.

Environ 40% des patients atteints de spondyloarthrite axiale ont des atteintes extra-articulaires associées, telle qu'une uvéite antérieure, un psoriasis, ou des atteintes inflammatoires du tube digestif comme la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn. (4)

## C. Diagnostic

Le diagnostic repose sur la classification, qui est elle-même définie sur plusieurs critères complexes élaborés par des groupes de travail, qui se sont succédés au fil des années. Cela témoigne de la difficulté d'établir de bons critères, cliniquement utiles. Les premiers critères dits de « Rome » sont apparus en 1961, suivis par ceux de Moll et Wright en 1973, puis ceux de New York modifiés en 1984, et ensuite deux séries de critères dits « d'Amor » et « ESSG » dans les années 1990. Plus récemment, les critères de l' « ASAS » (*Assesment of SpondyloArthritid international Society*) ont

été publiés en 2009 pour les spondyloarthrites axiales et en 2011 pour les périphériques. (6)

Il est important de souligner le fait que ces critères sont de « classification » et non de « diagnostic ». Ils ont été établis pour standardiser la population des patients inclus dans les études cliniques, et sont utiles pour le clinicien.

Ces critères ont également été établis pour permettre un diagnostic plus précoce et par conséquent l'introduction au plus tôt d'un traitement approprié. Jusqu'au début des années 2000, le délai moyen de diagnostic d'une spondyloarthrite axiale était de 9 ans. On estime que ce délai a été réduit à 5,4 ans chez l'homme et à 6,1 ans chez la femme, bien que le concept de spondyloarthrite axiale non radiographique et l'augmentation de l'accessibilité à l'IRM aient certainement contribué à cette réduction. (7)(16)

Des critères ont été développés pour classer les patients en différents sous-types comme les critères de New York modifiés (1984) pour la spondylarthrite ankylosante.

<b>Critères de New York modifiés (1984)</b>	
<b>Critères cliniques</b>	Lombalgies avec raideur > 3 mois, améliorées à l'effort mais ne cédant pas au repos  Limitation des mouvements du rachis lombaire à la fois dans le plan frontal et sagittal  Limitation de l'exposition thoracique par rapport aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe
<b>Critères radiologiques</b>	Sacro-iliite radiologique bilatérale de grade > 2 ou unilatérale de grade > 3
<b>Score</b>	<b>La spondyloarthrite est définie si le critère radiologique est associé à au moins un des critères cliniques</b>

**Tableau n°1 : Critères de New York modifiés (1984)**

L'atteinte radiographique exigée dans ces critères n'est cependant pas systématique. Une certaine critique a été établie vis-à-vis de ces critères qui se focalisaient sur l'atteinte axiale de la maladie et négligeait les autres atteintes. (5)

En 1990, Amor et *al.* proposent des critères de diagnostic et de classification avec la possibilité de classer le malade comme ayant une spondyloarthrite, peu importe les manifestations cliniques. Le patient est considéré comme atteint à au moins 6 points, avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 90%.

<b>Critères d'Amor</b>		<b>Points</b>
<b>Signes cliniques ou histoire clinique</b>	Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1 point
	Douleurs fessières uni- ou bilatérales	1 point
	Douleurs fessières à bascule	2 points
	Oligoarthrite asymétrique	2 points
	Doigt ou orteil « en saucisse »	2 points
	Talalgie ou autre enthésopathie	2 points
	Uvéite	2 points
	Urétrite non gonococcique ou cervicite < 1 mois avant le début d'une arthrite	1 point
	Diarrhée < 1 mois avant le début d'une arthrite	1 point
	Présence ou ATCD de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entérocolopathie chronique	2 points
<b>Signes radiologique</b>	Sacroiliite radiologique > stade 2 si bilatérale ou stade 3 si unilatérale	3 points

<b>Terrain génétique</b>	Présence de l'Ag HLA B27 ou ATCD familiaux de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocolopathie chronique	2 points
<b>Sensibilité au traitement</b>	Amélioration en 48h des douleurs par AINS et/ou rechute rapide (48h) des douleurs à leur arrêt	2 points

**Tableau n°2 : Critères d'Amor (1990)**

L'ASAS a élaboré en 2009 une large étude transversale pour proposer de nouveaux critères sur l'atteinte axiale et périphérique. Cette classification est celle que l'on utilise le plus aujourd'hui à des fins de diagnostic. Elle fait entrer le concept de spondyloarthrite axiale dite non radiographique en l'absence de signes de sacro-iliite à la radiographie simple du bassin, et intègre l'IRM.

<b>Critères ASAS 2009 des formes axiales</b>	
Sacro-iliite à l'imagerie* + $\geq 1$ signe de spondyloarthrite OU HLA-B27 positif + $\geq 2$ autres signes de spondyloarthrite	
* Sacro-iliite à l'imagerie	Inflammatoire fortement évocatrice de sacro-iliite à l'IRM Sacro-iliite radiographique définie suivant les critères de New-York modifiés
** Signes de spondyloarthrite	Rachialgie inflammatoire Arthrite Enthésite du talon Uvéite Dactylite Psoriasis Maladie de Crohn / Rectocolite hémorragique

	Bonne réponse aux anti-inflammatoires non stéroïdiens Antécédent familial de spondyloarthrite HLA-B27 positif CRP augmentée
--	--

### **Tableau n°3 : Critères ASAS (2009)**

Concernant les formes axiales, l'ASAS dégage 3 notions fondamentales pour retenir le diagnostic :

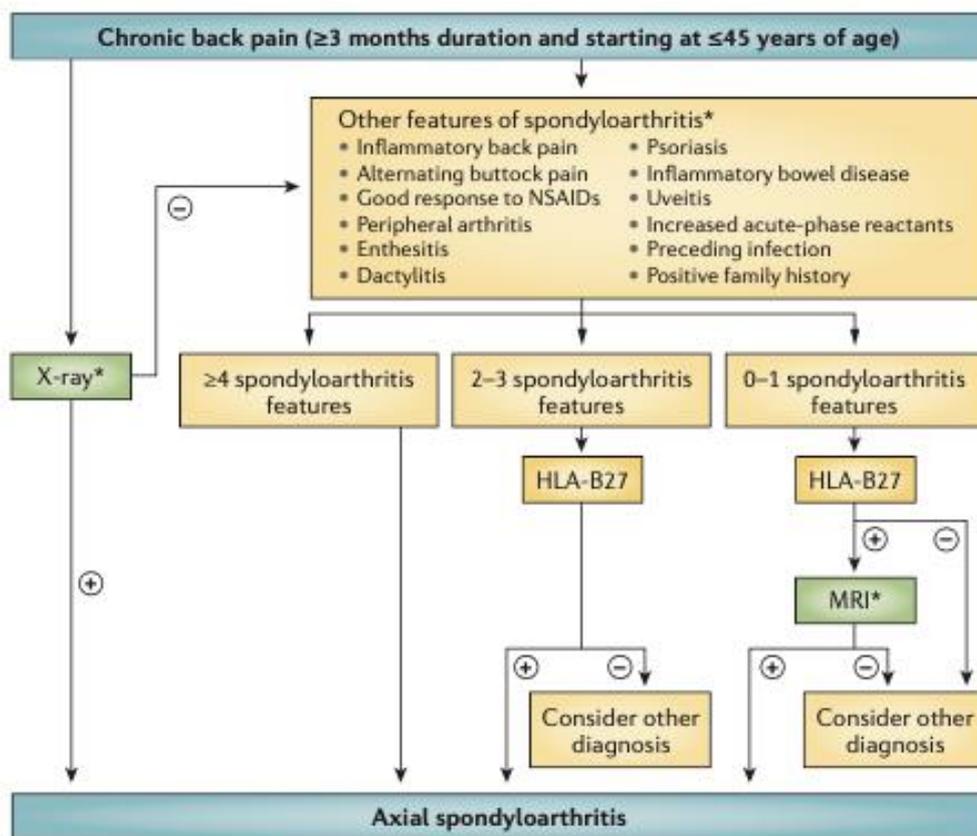
- L'importance des signes cliniques (au moins 2 signes).
- L'importance des nouvelles techniques d'imagerie pour détecter les anomalies sacro-iliaques notamment l'IRM (les radiographies standards n'arrivent à montrer que les signes d'érosion et de sclérose qui n'apparaissent que très tardivement dans l'évolution de la maladie) qui peut visualiser un épanchement articulaire, une synovite de l'articulation et un œdème avec ou sans ostéite.
- L'importance moindre du typage HLA B27. (5)

Si le diagnostic demeure toujours difficile à établir en première intention, il est vivement conseillé d'avoir recours à l'IRM qui vise à rechercher les signes d'inflammation des articulations sacro-iliaques. Cet examen est celui qui conduit parfois à envisager une forme « non radiographique » de spondyloarthrite axiale. (17)(18) Par contre, les performances de l'IRM pour le diagnostic de spondyloarthrite sont très variables, avec une sensibilité qui varie d'environ 35 à 90% selon les études et les critères utilisés. (5) De nombreux résultats faussement positifs ont été constatés chez des patients sportifs, en cas d'obésité ou dans la période du post-partum. Il est donc important pour des diagnostics de SA de faire appel à des radiologues entraînés.

En pratique, le diagnostic de spondyloarthrite axiale est à envisager en priorité face à des adultes de moins de 45 ans qui souffrent de lombalgies persistantes depuis plus de 3 mois. (7)(17) Il est également important de déterminer si les lombalgies sont d'allure inflammatoire, si elles sont notamment caractérisées par une survenue nocturne avec amélioration au lever et par l'activité. Une raideur matinale est à rechercher également. (6)

Dans cette situation, une radiographie simple du bassin est l'examen de première intention. La présence de signes radiographiques de sacro-iliite est un argument de poids pour retenir ce diagnostic de confiance.(18) De plus, une amélioration des lombalgies 24 à 48 heures après la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien est un argument en faveur d'une spondyloarthrite. (7)

En l'absence d'anomalie radiographique, la recherche du gène HLA-B27 est utile mais ne permet pas à elle seule de retenir ou d'écarter un diagnostic de spondyloarthrite axiale en confiance (Figure n°8).



**Figure n°8 : Approche diagnostique selon les critères de l'ASAS (11)**

Une évolution vers une forme avec atteintes visibles à la radiographie survient chez environ 5% des patients après 2 ans de suivi, 5 à 20% après 5 ans de suivi, et 20 à 60% après 10 ans de suivi. (6)

D'autres atteintes liées aux spondyloarthrites axiales sont à repérer pour étayer le diagnostic, notamment des arthrites, synovites ou enthésites (aponévrose plantaire, épicondylite, ligament patellaire), des œdèmes d'un doigt ou d'un orteil (dactylite), des

atteintes ophtalmologiques (uvéïte), de la peau (psoriasis), des intestins (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). Des antécédents familiaux de spondyloarthrite axiale sont aussi à rechercher. (2)

Il est important d'écartier d'autres affections causant des lombalgies persistantes. La plupart des patients souffrant de lombalgies d'allure inflammatoire n'ont pas de spondyloarthrite axiale. Selon une étude de cohorte rétrospective publiée en 2018 chez 124 patients âgés de 16 à 35 ans et souffrant de lombalgies d'allure inflammatoire d'apparition récente, un diagnostic de spondyloarthrite a été retenu chez un tiers d'entre eux après une durée de suivi de 15 ans. (7) Face à un patient gêné par des lombalgies persistantes d'allure inflammatoire, il est important que le clinicien examine la possibilité d'autres affections.

Le diagnostic précoce reste important pour le patient afin de lui donner rapidement les règles hygiéno-diététiques à suivre, la démarche médicamenteuse pour le contrôle de la douleur, débiter l'information et l'éducation du patient pour améliorer sa compliance et sa qualité de vie, et initier une prise en charge globale pluri-disciplinaire de la maladie.

#### D. Manifestations extra-rhumatologiques

Le diagnostic des spondyloarthrites axiales se confirme également par les manifestations extra-articulaires, notamment l'uvéïte, les atteintes intestinales, le psoriasis et diverses autres atteintes systémiques dont la fréquence et la sévérité sont variables. Il est indispensable d'informer le patient de la possibilité de ces manifestations. (6)(1)

L'uvéïte constitue l'atteinte extra-articulaire la plus fréquente au cours de la spondyloarthrite, elle s'observe dans 20-30% des cas. Sa prévalence augmente avec l'évolution de la maladie. Cliniquement, on observe un œil rouge douloureux, une photophobie, un larmoiement et une diminution de l'acuité visuelle. (4) L'évolution sous traitement est favorable en 2 à 3 mois sans séquelles. Sans traitement adéquat, des

complications graves peuvent survenir notamment des synéchies, une cataracte, un glaucome voire même une cécité. (5)

Ensuite, on peut observer chez les patients une MICI (maladie inflammatoire chronique de l'intestin comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique) se traduisant le plus souvent par des diarrhées d'allure banale mais parfois glairo-sanglantes. D'autres signes des entérocolopathies sont à rechercher notamment des fissurations anales, une pancolite inflammatoire, des sténoses inflammatoires... On observe également que des lésions intestinales asymptomatiques sont présentes chez 30 à 50% des cas, avec une prévalence plus élevée en cas d'arthrite périphérique et lorsque HLA-B27 est absent. Les spondyloarthrites associées aux MICI interviennent dans 8 à 10% des cas et peuvent apparaître à n'importe quel âge, contrairement à la spondyloarthrite primitive qui débute vers 20 ans.

De plus, des lésions de psoriasis sont observées chez 10 à 25% des patients, notamment chez ceux présentant une atteinte articulaire périphérique.

Le psoriasis provoque des taches rouges arrondies dont la surface est recouverte d'une pellicule blanche épaisse. Le psoriasis touche l'ensemble du corps mais les lésions s'observent spécifiquement au niveau des coudes, des genoux, du bas du dos et au niveau du cuir chevelu. (5) A noter que le rhumatisme psoriasique est une forme de spondyloarthrite ayant des caractéristiques propres que nous n'aborderons pas ici.

Il est possible d'observer les patients des manifestations systémiques comme une asthénie, un amaigrissement, une fatigue intense notamment après les poussées inflammatoires, dans les formes sévères et du sujet âgé.(4)

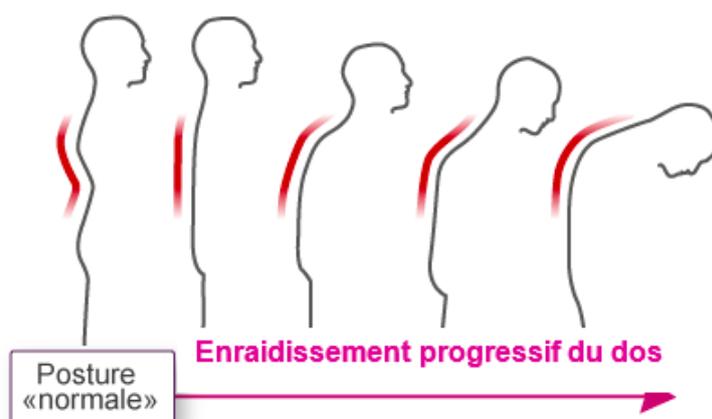
Moins fréquemment, il est possible d'observer des atteintes génito-urinaires, le plus souvent une urétrite aseptique (leucocyturie stérile). Certains germes peuvent être à l'origine d'arthrites réactionnelles comme *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*. Ces arthrites réactionnelles font partie du groupe des spondyloarthrites puisqu'environ un tiers de ces arthrites évoluent vers une authentique SA. Des prostatites, salpingites et cervicites ont également été observées. (5)

## E. Evolution et complications

La spondyloarthrite axiale est une maladie chronique d'évolution très variable selon les patients, améliorée par l'avènement des traitements actuels. Les lombalgies et la raideur rachidienne s'aggravent en général lentement au cours de l'évolution. Environ deux tiers évoluent de façon intermittente avec des phases de poussées douloureuses et des phases de rémission. Le statut HLA-B27 et le sexe masculin sont associés à un risque de maladie plus sévère, au moins en termes de dommages structurels des articulations sacro-iliaques et de la colonne vertébrale. Le tabagisme est également considéré comme facteur de risque de gravité de la maladie, et d'incidence. (5)

Les patients atteints de spondyloarthrite axiale ont souvent une qualité de vie altérée à cause des douleurs et des raideurs, auxquelles s'ajoutent par conséquent des troubles du sommeil et de la fatigue. Une modification ou un arrêt de l'activité professionnelle est souvent observé chez ces patients, ce qui peut fortement nuire à leur intégrité et à leur moral. (7)

Les formes ankylosantes les plus sévères restant rares, la posture des patients devient caractéristique avec l'apparition d'une « colonne bambou », l'atrophie des muscles fessiers, l'exagération de la cyphose dorsale conduisant à un dos dit rond, et la lordose cervicale (Figure n°9). Il n'y a pas de lien entre l'intensité des douleurs lors des poussées et une évolution vers l'ankylose.



**Figure n°9 : Schéma de l'enraidissement progressif du dos dans les formes ankylosantes (19)**

Si la cyphose dorsale est fortement marquée, certains patients perdent la capacité à regarder devant eux. La raideur du rachis et une fréquence accrue d'ostéoporose favorisent la survenue de fractures vertébrales, à l'origine de déformations du rachis. La déformation du thorax et l'atteinte des articulations entre les côtes et les vertèbres réduisent parfois la capacité pulmonaire, ce qui entraîne des dyspnées. Certains patients décrivent une gêne dans l'amplitude d'autres articulations, notamment des hanches. (7)

Quand cette forme sévère survient, la perte de mobilité apparaît surtout dans les dix années qui suivent l'apparition des symptômes. Ainsi, les patients peu gênés après dix ans d'évolution ont un faible risque d'aggravation de leur état.

Certains facteurs sont associés à l'aggravation d'anomalies radiographiques de la colonne vertébrale, qui témoignent souvent d'une progression de la maladie. C'est surtout le cas chez le patient ayant un syndrome inflammatoire élevé, et quand il existe de ponts osseux entre les vertèbres au diagnostic, appelés syndesmophytes. (7)

Il est donc important de surveiller l'évolution de la mobilité rachidienne et de la cage thoracique tout au long de la maladie, notamment dans les premières années de l'évolution.

Certaines atteintes peuvent compliquer la maladie. Cela peut se manifester par une atteinte cardiaque dans les formes anciennes et évoluées de la maladie, avec une insuffisance aortique, des troubles du rythme et de la conduction, ou une atteinte vasculaire. Il est possible également d'observer une atteinte pulmonaire, rénale, neurologique, des œdèmes... Ces atteintes restent rares. (6)

Des comorbidités peuvent venir accroître le risque d'évolution défavorable dans les spondyloarthrites comme l'ostéoporose qui augmente la fréquence des fractures vertébrales, aggrave les douleurs rachidiennes, contribue à l'accentuation de la cyphose dorsale et de l'insuffisance respiratoire, et exceptionnellement augmente le risque de complications neurologiques par compression de la moelle épinière ou plus fréquemment, radriculaire. (4)

### III) PRISE EN CHARGE DANS LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE

L'information et l'éducation du patient occupent une place importante. Elles permettent au patient de mieux connaître sa maladie et ses complications éventuelles. Cet ensemble permet une meilleure efficacité et une meilleure compliance thérapeutique.

Les associations de malades et les documents écrits contribuent à véhiculer cette information.

L'objectif global de la stratégie thérapeutique pharmacologique et non pharmacologique est d'améliorer la qualité de vie des malades. On vise l'obtention et le maintien de la rémission clinique.

#### A. Traitement pharmacologique

##### a) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Le traitement médicamenteux repose en première intention sur l'utilisation optimisée des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). L'efficacité des AINS dans cette indication est prouvée de longue date. Elle figure même dans les critères d'Amor et ceux de l'ASAS (détaillés précédemment).

Ces traitements réduisent la douleur, améliorent la mobilité rachidienne et peuvent être à l'origine d'une diminution de l'inflammation biologique quelle que soit l'ancienneté de la SA. (4)

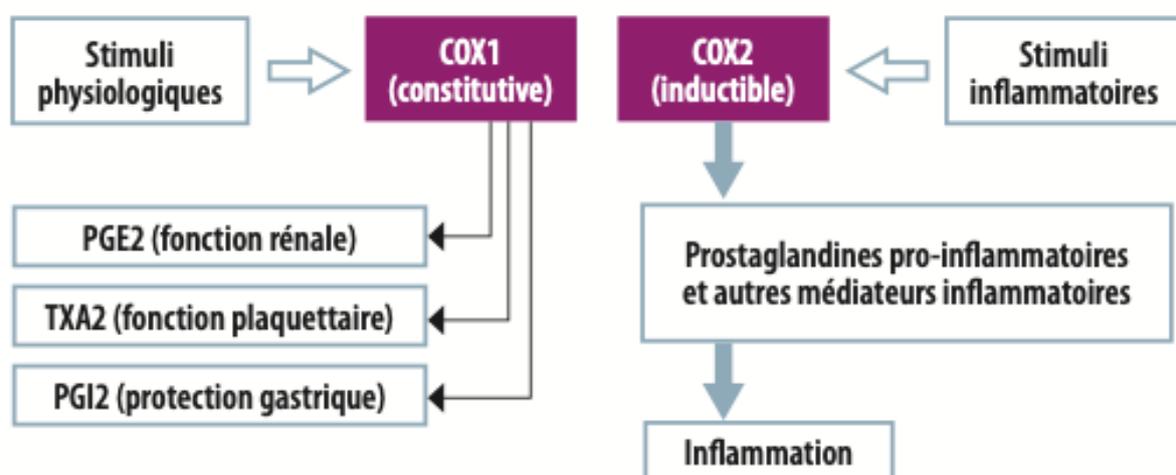
L'inhibition des prostaglandines, puissants médiateurs de la réponse inflammatoire par les AINS est indispensable dans les SA. Il y a une utilisation préférentielle des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 inductible (COX2) dits coxibs tel que le Célécoxib ou l'Etoricoxib.

La COX2, induite par le métabolisme des acides gras membranaires est impliquée dans le processus inflammatoire à l'origine de la synthèse de prostaglandines pro-inflammatoires. La COX1 est quant à elle constitutive et permet la synthèse de prostaglandines cycloprotectrices comme la PGE2 (*Prostaglandine E2*, protège la fonction rénale), la PGI2 (*Prostacycline*, protège la muqueuse gastrique) et la TXA2 (*Thromboxane A2*, rôle dans l'agrégation plaquettaire) (20) (Figure n°10).

Les AINS classiques empêchent l'accès de l'acide arachidonique aux sites catalytiques pour induire les COX. Par conséquent, ils inhibent non sélectivement les COX, en augmentant le risque d'effets indésirables majoritairement gastro-duodénaux (gastralgies, ulcérations gastro-duodénales, saignements digestifs), et rénaux (survenue d'insuffisance rénale fonctionnelle) par l'inhibition de la COX1. Ces effets indésirables gastro-duodénaux peuvent être limités par l'utilisation d'inhibiteurs de pompe à protons. Les AINS de premier choix sont le Naproxène et le Kétoprofène. (21)

Il y a également une augmentation du risque infectieux par diminution de la synthèse des prostaglandines, de la phagocytose et de la migration des macrophages.

Toutefois, les coxibs comportent également des effets indésirables notamment cardiovasculaire avec un risque d'accident thrombotique (infarctus du myocarde, angor, accident vasculaire cérébral) s'expliquant par la diminution de la synthèse des prostacyclines au niveau de l'endothélium vasculaire. Il faut faire preuve d'une grande prudence en cas d'hypertension artérielle ou d'insuffisance cardiaque.



**Figure n°10 : Synthèse des prostaglandines par les cyclo-oxygénases (20)**

L'utilisation d'AINS est souvent limitée en durée ou en posologie par la tolérance générale de ces molécules, en particulier par la fréquence des effets secondaires digestifs. Les coxibs réduisent les complications digestives hautes graves, et sont susceptibles d'améliorer une partie de la tolérance. En revanche, au niveau du tube

digestif bas, du rein et du système cardiovasculaire, ils ont les mêmes effets que les AINS classiques.

Le choix de la molécule prescrite s'appuie sur les particularités individuelles du patient traité, en termes de risque cardiovasculaire, rénal ou digestif. La posologie ciblée, sauf intolérances, est la pleine dose, qui devra ensuite être adaptée individuellement, en optimisant selon la galénique (libération prolongée) et l'horaire de prise afin de couvrir la deuxième moitié de la nuit et le matin, qui sont les périodes les plus difficiles pour le patient. (22)

Selon les données de la cohorte DESIR, la consommation d'AINS chez les patients est très faible et diminue avec le temps malgré une persistance des symptômes, suggérant des posologies souvent inappropriées chez les patients atteints de SA débutante et contraires aux recommandations formulées par les sociétés savantes. (23)

Par ailleurs, d'après plusieurs études, on ne sait pas si l'utilisation « à la demande » des AINS comparativement à une prise « en continu » pourrait conduire à une différence de progression radiographique dans la SA, en particulier chez les patients ayant un taux élevé de CRP. Toutefois, le traitement en continu ne modifie pas la tolérance. (24)

L'absence de réponse aux AINS n'est retenue qu'après un échec d'au moins 2 AINS différents pris à pleine dose et pendant une durée minimale de 2 semaines chacun. (6)

Dans tous les cas, les antalgiques peuvent être utilisés pour les douleurs résiduelles, en association aux autres traitements. (1)

## b) Injections locales de corticoïdes

La corticothérapie générale n'est pas justifiée dans les formes axiales. Il n'y a pas d'effet symptomatique pertinent à moyen et long terme. La fréquence et la gravité de la corticothérapie générale rend son emploi inapproprié dans la prise en charge médicamenteuse. (21)

En revanche, en cas d'atteinte isolée (atteinte périphérique, rachis ou sacro-iliaques), les infiltrations ciblées intra-articulaires permettent un contrôle rapide des symptômes des patients.

### c) Traitements ciblés : bDMARDs (biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs) et tsDMARDs (targeted synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs)

Chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS, le recours à un biomédicament peut être envisagé.

Dans ce cas, l'arrêt de l'AINS « en continu » est souhaitable chez les patients dont la maladie est stable sous biomédicament au vu des effets indésirables, même si un recours ponctuel en cas de crise est envisageable. (22) La mise en place d'un traitement ciblé (anti-TNF, anti IL-17, inhibiteurs de JAK) et sa surveillance nécessitent une collaboration étroite entre le spécialiste en médecine générale et le rhumatologue (Figure n°11).

Le choix du biomédicament se fait dans le respect des indications et contre-indications, prenant en compte l'ensemble des manifestations rhumatologiques et extra-articulaires de la maladie, ainsi que les comorbidités. Ces traitements sont mis en place dans le cadre d'une maladie active et non contrôlée, évaluée entre autres notamment par les scores BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) supérieur à 4/10 ou ASDAS-CRP (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) supérieur à 2,1 (et couplé à une augmentation de la CRP) et une réponse insuffisante aux AINS (22). Les indicateurs abordés seront détaillés par la suite.

Une étude rétrospective, monocentrique et observationnelle réalisée entre 2001 et 2014 au CHRU de Lille a montré que les patients suivis pour une SA radiographique ou non radiographique pouvaient être pris en charge de la même manière, en accord avec les recommandations de l'ASAS et de la SFR (Société Française de Rhumatologie). (25)

Ces biomédicaments nécessitent des examens préalables à l'instauration du traitement, avec des mises en garde spéciales et précautions d'emploi notamment en regard des infections avant, pendant et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement (Annexe n°1). Une infection active bactérienne est une contre-indication, des

précautions sont à prendre en cas d'infection chronique ou d'antécédents d'infection récurrente. Les sujets âgés nécessitent une surveillance plus conséquente. (21)

Avant l'instauration du traitement, il faut rechercher une tuberculose active ou latente chez tous les patients : si une tuberculose maladie est diagnostiquée, il ne faut pas initier le traitement. Si une tuberculose latente est confirmée par un test IGRA (*Interferon gamma release assay*) positif, le patient doit observer un traitement antituberculeux prophylactique et pourra débuter le traitement après au moins 3 semaines de traitement bien conduit. Dans tous les cas, on prend en compte le rapport bénéfice/risque du traitement. On recherche également une infection par le virus de l'hépatite B, les tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs, une dysplasie, un cancer cutané, une insuffisance cardiaque congestive, des atteintes neurologiques, une immunosuppression. Un bilan biologique doit être réalisé, ainsi que le contrôle des vaccins et une recherche de l'absence de grossesse chez les femmes en âge de procréer.

Ces dernières devront observer une contraception appropriée pendant toute la durée du traitement, sachant que les anti-TNF sont plutôt rassurants en ce qui concerne les risques liés à la grossesse.

Il est contre-indiqué avec ces traitements d'administrer des vaccins vivants ou agents infectieux thérapeutiques. (26)

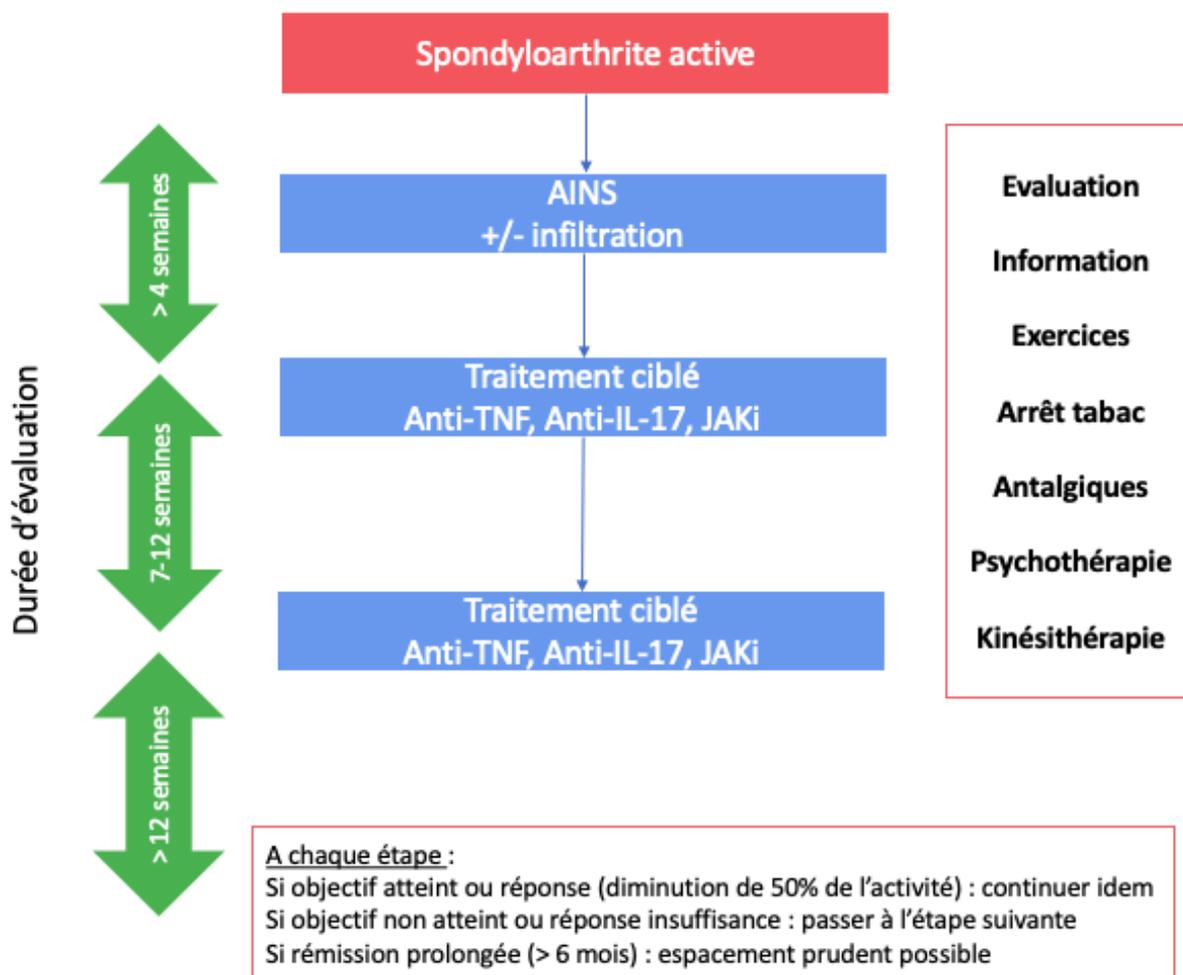
Lors de l'instauration d'un traitement anti-TNF ou anti IL-17, la première injection sera réalisée en hôpital de jour, sous surveillance clinique afin de prévenir tout effet indésirable ou réaction d'hypersensibilité. (27)

Après échec ou échappement d'un premier traitement ciblé et quelle que soit la forme de SA, une nouvelle molécule ciblée ne peut être envisagée qu'après avoir éliminé toutes les causes d'inefficacité du traitement autres que la spondyloarthrite elle-même (observance, pathologie mécanique, syndrome fibromyalgique...). (28)

Des études ont montré qu'un second biomédicament (anti IL-17 ou anti-TNF) peut permettre l'obtention d'un résultat positif, même si le pourcentage de répondeurs est un peu plus faible que pour la molécule de première ligne.

En cas de rémission ou de faible activité maintenue au moins 6 mois sous biomédicament, l'espacement progressif des administrations ou la réduction posologique peut être envisagée, sous la condition d'une surveillance stricte. Les modalités restent empiriques. (28)

Les bDMARDs correspondent aux anti-TNF et aux anti-IL17 tandis que les tsDMARDs correspondent aux inhibiteurs de JAK (JAKi).



**Figure n°11: Stratégie thérapeutique dans les spondyloarthrites axiales (Actualisation 2022 des recommandations de la SFR)**

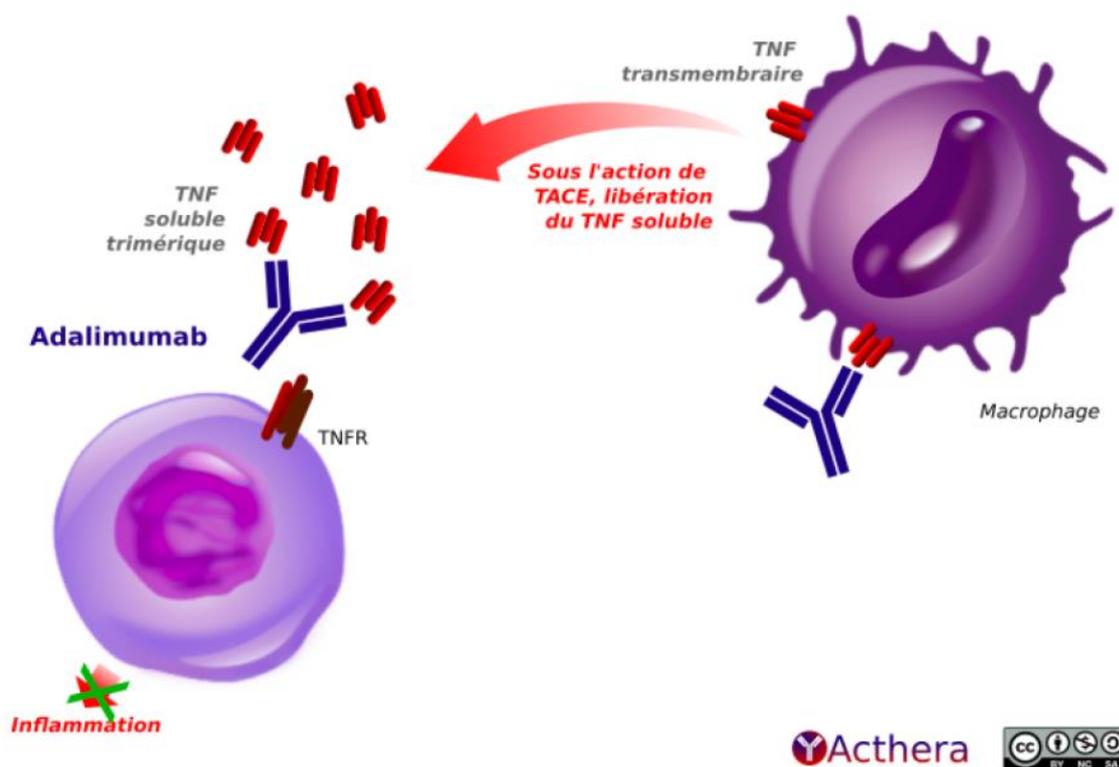
### Les anti-TNF

L'anti-TNF doit être privilégié en première intention.

Il faut prendre en compte le recul plus important avec cette classe de biomédicaments, le coût moindre par le recours aux biosimilaires et l'absence d'études face à la comparaison anti-TNF / anti IL-17 et anti-TNF / JAKi dans la SA.(22)

De plus, les anti-TNF comportent une efficacité sur certaines manifestations extra-articulaires telles que les MICI ou uvéites. Les anti-TNF disponibles sur le marché dans le traitement des spondyloarthrites sont l'Adalimumab (anticorps monoclonal humain), l'Etanercept (protéine de fusion), le Golimumab (anticorps monoclonal humain), le Certolizumab (anticorps monoclonal humanisé couplé au polyéthylène glycol) et l'Infliximab, (anticorps monoclonal chimérique). (1)(22)

Concernant les mécanismes d'actions de ces anti-TNF, l'Adalimumab, le Golimumab et l'Infliximab agissent de la même manière et bloquent le TNF trimérique soluble et membranaire. Ils empêchent l'interaction avec les récepteurs p55 (TNFR1) et p75 (TNFR2) situés à la surface cellulaire et bloquent la cascade inflammatoire en l'empêchant d'activer la voie NF- $\kappa$ B et la synthèse des cytokines pro-inflammatoires. Cela conduit à l'induction de la diminution de l'expression de molécules d'adhésion et donc de la diapédèse, du recrutement des macrophages, lymphocytes et neutrophiles (Figure n°12). (29)



**Figure n°12 : Mécanisme d'action des anti-TNF représenté par l'Adalimumab (30)**

L'Etanercept est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF aux récepteurs de surface, provoquant un blocage des réponses cellulaires induites et une inhibition du

processus inflammatoire. Il peut neutraliser le TNF libre ou membranaire et ne provoque pas de lyse des cellules produisant du TNF. (31)

Le Certolizumab est composé d'un fragment Fab lié à une molécule de polyéthylène glycol (PEG), qui augmente la demi-vie du fragment Fab. Le Certolizumab fixe et neutralise le TNF soluble et transmembranaire. La présence de PEG permet d'éviter le passage de la barrière placentaire et dans le lait maternel. (32)

Les agents anti-TNF ont une efficacité globale équivalente, sans hiérarchie entre eux en l'absence d'étude comparative, excepté l'Etanercept qui n'a pas montré d'efficacité sur les MICI et les uvéites. (22)

Le choix du rhumatologue se fera sur le mode ou la fréquence d'injection, en fonction des caractéristiques et des préférences du patient. (1) Même s'il existe également en administration sous-cutanée depuis quelques mois, l'Infliximab est le seul anti-TNF qui s'administre par voie intraveineuse en hôpital de jour toutes les 8 semaines. Les autres spécialités disposent d'une seringue ou d'un stylo rendant possible l'injection en sous-cutanée par le patient lui-même après une formation adéquate. L'Adalimumab et le Certolizumab s'administrent toutes les 2 à 4 semaines, le Golimumab toutes les 4 semaines, l'Etanercept toutes les semaines. (33)

Dans une étude de 2019 incluant 99 patients traités par Infliximab, Etanercept et Adalimumab, il a été conclu qu'il existe une diminution significative du nombre de patients consommant des AINS, 6 à 12 mois après le début de l'anti-TNF sans différence en fonction du genre du patient, de la voie d'administration ou de la participation à une action d'éducation thérapeutique. (34)

Les effets indésirables les plus fréquents concernent les infections des voies respiratoires hautes (pharyngite, laryngite et rhinite). Il est également possible d'observer fréquemment des infections bactériennes, des infections des voies respiratoires basses (pneumonie), virales (grippe, herpès), des réactions allergiques (bronchospasme, urticaire), une dépression, des insomnies, des vertiges, céphalées, paresthésies, de l'hypertension, de l'asthénie, des troubles gastro-intestinaux, une augmentation des transaminases, des effets dermatologiques (alopécie, prurit, rash, réaction au site d'injection), des fractures osseuses.

Les effets indésirables les plus graves rapportés sont des infections graves (sepsis, pneumonie, infections fongiques invasives et opportunistes), des cancers de manière exceptionnelle (leucémie, lymphome, carcinome), à l'exception des carcinomes basocellulaires bénins à surveiller, des processus auto-immuns (lupus), des insuffisances cardiaques congestives et des réactions hématologiques (anémie, agranulocytose, vascularite). (26) Les patients atteints de SA traités par anti-TNF semblent cependant présenter moins de complications infectieuses que les patients traités par anti-TNF pour une polyarthrite rhumatoïde ou un rhumatisme psoriasique, probablement dû au fait qu'ils souffrent de moins de comorbidités. (24)

En cas de réponse partielle, une adaptation (augmentation pour l'Infliximab en IV ou rapprochement) des doses d'anti-TNF peut éventuellement être envisagée dans certaines situations, en particulier en fonction de la tolérance du patient.

Les traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARDs) tels que le Méthotrexate, le Léflunomide et la Sulfasalazine ne sont pas indiqués pour les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.

### Les anti IL-17

Les inhibiteurs de l'IL-17 ont démontré une efficacité intéressante. Les seuls sur le marché sont pour l'instant le Sécukinumab (Ac monoclonal humain) et l'Ixékizumab (Ac monoclonal humanisé), immunosuppresseurs inhibiteurs de l'IL-17A d'abord utilisés dans la prise en charge du psoriasis modéré ou sévère, et peu de temps après dans le rhumatisme psoriasique et dans la SA.

L'Ixékizumab et le Sécukinumab peuvent désormais être proposés en première ligne, d'autant plus que leur efficacité est moindre après un premier échec. Ils sont indiqués dans les spondyloarthrites axiales radiographiques et non radiographiques. (35)(36)

Le Sécukinumab (Cosentyx®) et l'Ixékizumab (Taltz®) reconnaissent et se lient avec une affinité élevée à l'IL-17A, empêchant son interaction avec son récepteur et inhibant la libération de cytokines pro-inflammatoires (en empêchant le recrutement de neutrophiles), de chimiokines et de médiateurs des lésions tissulaires. (33) (Figure n°13).

Dans un essai du Sécukinumab de 371 patients randomisés en double aveugle versus placebo, 90% n'avaient pas reçu d'anti-TNF. La proportion de patients ayant eu une amélioration d'un score clinique après 16 semaines de traitement a été un peu plus élevée avec le Sécukinumab que dans un groupe placebo. (36)(37)

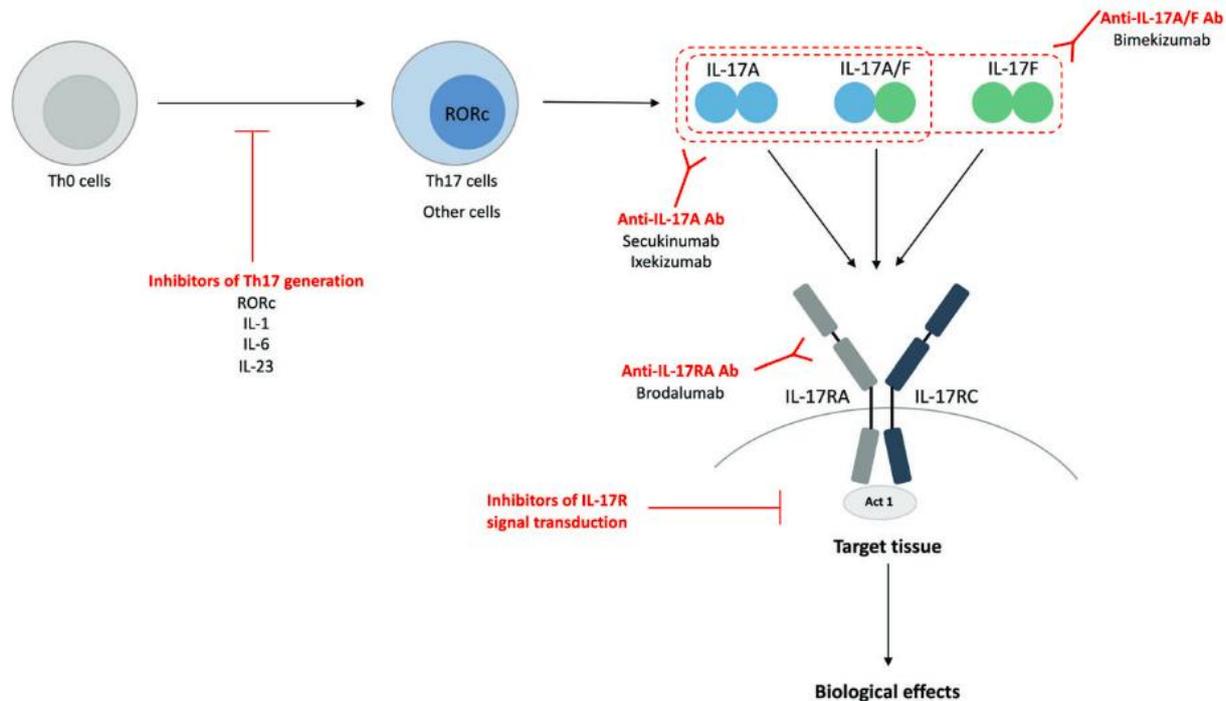
L'ixébizumab est un traitement de la SA radiographique et non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation, chez des patients adultes ayant répondu de manière inadéquate aux AINS.

Un essai a inclus 341 patients atteints de spondyloarthrite axiale radiographique, aucun patient n'avait reçu d'anti-TNF. Après randomisation, ils ont reçu soit de l'ixékizumab, soit de l'Adalimumab, soit un placebo. Après 16 semaines de traitement, la proportion de patients « répondeurs » a été d'environ 48% dans le groupe Ixékizumab versus 36% dans le groupe Adalimumab, versus 18% dans le groupe placebo. Cette différence est statistiquement significative entre le groupe placebo et les autres groupes. (35)(27)

Dans un autre essai, l'ixékizumab a été évalué versus placebo en incluant 316 patients atteints de spondyloarthrite radiographique après échec d'un ou deux anti-TNF arrêtés en raison d'une inefficacité ou d'effets indésirables non supportés.

Après 16 semaines de traitement, la proportion de patients « répondeurs » dans le groupe Ixékizumab a été d'environ 25% versus 16% dans le groupe placebo, avec encore une fois une différence statistiquement significative pour conclure à l'efficacité. (35)(27)

Ces deux biomédicaments indiqués dans la SA ont une efficacité sur les manifestations axiales et sur le psoriasis cutané, mais pas d'efficacité sur les atteintes digestives ou ophtalmologiques. Ces deux agents sont également indiqués dans les formes non radiographiques. D'autres anti IL-17 sont en cours d'évaluation (notamment dans le rhumatisme psoriasique) : le Bimekizumab, inhibiteur de l'IL-17F et de l'IL-17A et le Brodalumab, (22) inhibiteur de l'IL-17RA, déjà utilisé dans le traitement du psoriasis modéré à sévère (Figure n°13).



**Figure n°13 : Mécanisme d'action des anti-IL17 sur le marché et en cours d'évaluation (38)**

Pour la prise en charge du patient, les examens préalables et la surveillance à effectuer sont les mêmes que ceux liés aux anti-TNF. Les anti IL-17 exposent aux mêmes risques, notamment le risque infectieux qu'il faut toujours prendre en compte.

L'arrêt brutal du traitement risque d'entraîner une rechute à moyen terme comme pour toute biothérapie.

Des stratégies d'adaptation de doses pour les anti IL-17 peuvent être envisagées pour un patient en rémission prolongée, mais là encore pas de manière empirique. (39)

### Les tsDMARDs

Les Janus kinases sont des protéines associées aux récepteurs de cytokines. Les JAK inhibiteurs (JAKi) sont entrés dans la stratégie thérapeutique de la SA fin 2021 avec deux médicaments : le Tofacitinib (Xeljanz®) et l'Upadacitinib (Rinvoq®).

La première indication validée de l'utilisation des JAKi dans une maladie inflammatoire date de novembre dans la PAR résistante aux immunosuppresseurs conventionnels.

Toutefois, en l'absence d'atteinte structurale des articulations sacro-iliaques, ou d'inflammation biologique ou visible à l'IRM, un traitement ciblé n'est pas indiqué dans la SA sauf exception. (28)

L'implication de l'axe IL-23/IL-17 dans la physiopathologie de la SA a suggéré que l'inhibition de la voie JAK/STAT pourrait avoir un impact bénéfique dans le traitement de cette pathologie, et ces biomédicaments ont obtenus des résultats significatifs dans la SA lors d'études contrôlées (40). De plus, l'administration des JAKi se fait *per os* et rend la prise en charge plus simple pour certains patients.

Ces spécialités contribuent à inhiber la signalisation JAK/STAT, en aval de plusieurs récepteurs de cytokines.

Ils entraînent une diminution de l'expression des gènes pro-inflammatoires. La liaison du ligand à son récepteur provoque l'autophosphorylation de JAK et permet le recrutement en aval des molécules STAT. La voie JAK module ensuite la production de cytokines comme l'IL-6, l'IL-12 et l'IL-23 (Figure n°14).

Le Tofacitinib est un inhibiteur oral non spécifique de JAK1 et JAK3. Il modulerait la réponse inflammatoire via une inhibition directe ou indirecte de certaines molécules de l'inflammation comme le TNF, IL-17, IL-21 et IL-23, acteurs importants dans la SA.

Dans le cadre de l'étude de phase II TORTUGA chez des patients SA naïfs d'anti-TNF dans laquelle le Tofacitinib était utilisé, il a permis une diminution de la progression des atteintes structurales, une diminution des signes et symptômes de la maladie et une amélioration des scores de qualité de vie par rapport au placebo. (40)

La tolérance est similaire à celle des bDMARDS. (40) L'évaluation de l'efficacité spécifiquement sur les enthésites n'est pas encore connue. (13)

L'Upadacitinib est un inhibiteur oral sélectif et réversible de JAK1 et JAK1/3, entraînant une inhibition de la phosphorylation de STAT3 induite par l'IL6 et de STAT5 induite par l'IL7.

L'étude SELECT-AXIS en 2018 a révélé que la prise de 15mg d'Upadacitinib par jour chez des patients ayant une réponse inadéquate aux AINS améliorait significativement l'activité de la SA après 14 semaines de traitement, sans effet secondaire majeur relevé par comparaison au placebo. (41)

Avant l'instauration d'un traitement par JAKi, il est nécessaire de se plier à des examens similaires aux bDMARDS tels que la recherche d'une tuberculose active ou latente, et tout antécédent de cancer. De plus, certaines études cliniques ont montré une augmentation de l'incidence du zona de 57%, notamment avec le Tofacitinib. Le patient réalisera une sérologie des Ac contre le virus de la varicelle et du zona (VZV) en l'absence de documentation d'une infection varicelleuse et de notion de vaccination antérieure. (42) En cas de sérologie négative, la vaccination pourra être envisagée avant de débiter le traitement.

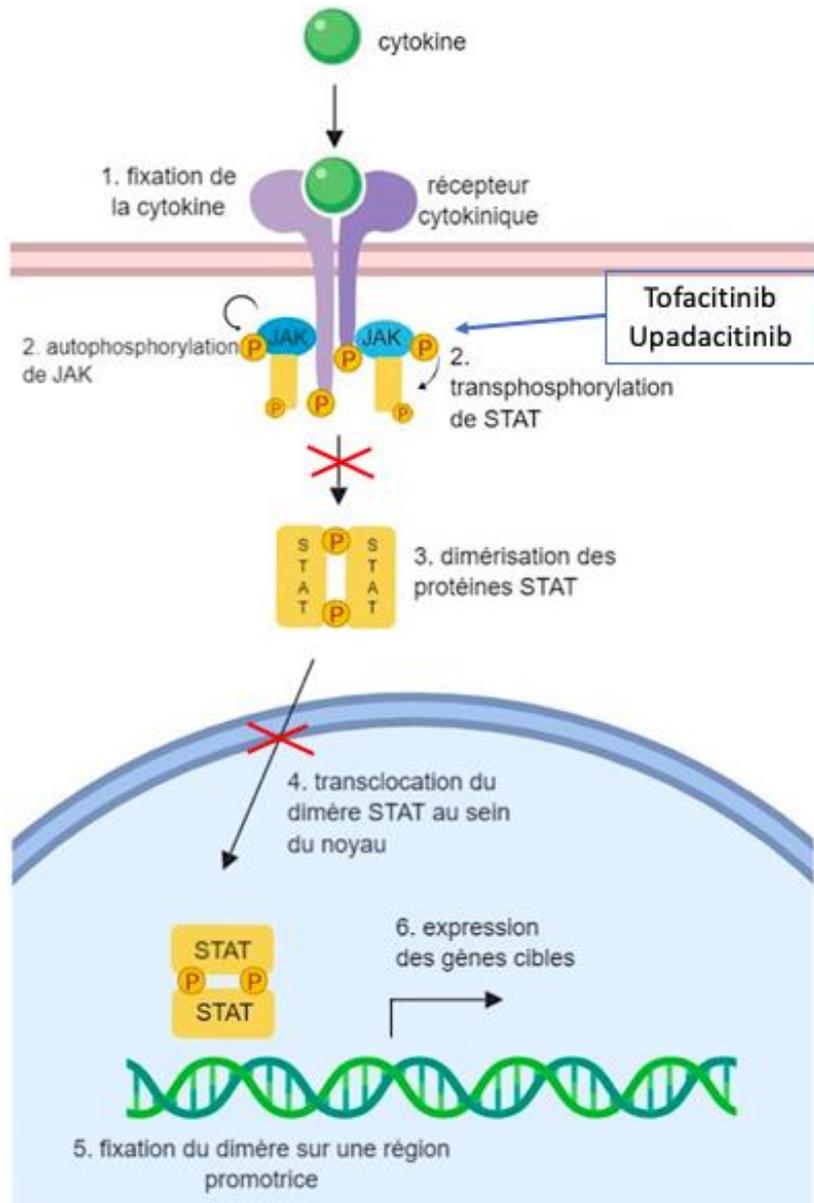
Les effets indésirables rapportés les plus courants du Tofacitinib et de l'Upadacitinib sont les nausées, l'indigestion et la diarrhée. Il existe aussi une augmentation du risque d'infections courantes (bactérienne, mycobactérienne, virale, fongique) et opportunistes au sens large nécessitant une surveillance rapprochée.

De plus, ce traitement nécessite un suivi biologique régulier comprenant un hémogramme, un bilan hépatique complet 1 à 2 mois après son initiation puis tous les 3 mois, ainsi qu'un bilan lipidique à 2 mois. (42)

Etant des médicaments administrés *per os*, ils sont tributaires d'une absorption hépatique et par conséquent contre indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Les résultats d'un essai clinique montrent que les patients à risque de maladie cardiovasculaire traités par JAKi pour une polyarthrite rhumatoïde étaient plus à risque de développer un évènement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral), des cancers, des thromboses, des atteintes hématologiques, des troubles musculaires dont des rhabdomyolyses que les patients traités par anti-TNF. (36)(43)

En conséquence, le Comité de Pharmacovigilance Européen (PRAC) effectue une réévaluation de l'ensemble des médicaments de la classe afin de déterminer si les risques sont généralisés. (44)



**Figure n°14 : Mécanisme d'action du Tofacitinib et de l'Upadacitinib sur la voie JAK/STAT, adapté de (45)**

## B. Traitement non pharmacologique

Les recommandations de la Société Française de Rhumatologie en 2021 insistent de nouveau sur le fait que le traitement des SA ne se limite pas à la prescription de médicaments. Les mesures non pharmacologiques ne doivent jamais être oubliées afin que la prise en charge des patients reste multidisciplinaire. (28)

Dans la prise en charge des SA, une place importante est destinée à la rééducation. La rééducation développe différentes composantes d'assouplissement, de renforcement musculaire, d'éducation posturale pour éviter les déformations. (4) Elle est indiquée tout au long de l'évolution de la maladie. Elle a pour but de lutter contre les douleurs et l'enraidissement, et de permettre la réadaptation socio-professionnelle en fonction de l'état évolutif. Il est primordial que le patient se tourne vers un kinésithérapeute formé à ces pathologies.

Concernant l'exercice physique, des études montrent que la pratique régulière est probablement bénéfique et peu risquée chez les patients atteints de SA. Une synthèse du réseau Cochrane a recensé les effets comparatifs randomisés qui ont évalué les effets de divers programmes d'activité physique chez des patients atteints de SA : les patients dans les essais étaient surtout des hommes de moins de 45 ans, dont le diagnostic avait été posé il y a moins de 10 ans. Les programmes évalués étaient des exercices de renforcement musculaire, étirements, assouplissements, respiration, à raison de 3 séances hebdomadaires d'une heure pendant une durée de 2 à 4 mois. Six essais, incluant 288 patients ont évalué les effets antalgiques de ces programmes. L'analyse a montré une diminution des douleurs de l'ordre de 2 points, sur une échelle visuelle de 0 à 10 par rapport à l'absence d'exercices physiques. (21)(46)

En phase inflammatoire, c'est surtout le repos, l'adoption de certaines postures, la relaxation et les massages qui sont priorités et qui peuvent soulager au moins en partie la douleur du patient. En phase de rémission, la rééducation occupe une place centrale. Elle est facilitée par des techniques d'hydrothérapie, de physiothérapie et de massages.

L'apprentissage auprès du kinésithérapeute doit être poursuivi par une autorééducation, des conseils d'hygiène de vie accompagnant ces mesures et des

postures correctrices à appliquer au quotidien. Par exemple, il faut que le patient évite de rester assis ou debout trop longtemps et qu'il s'étire plusieurs fois par jour (exercices d'auto-agrandissement, assouplissement, enroulement de la colonne vertébrale, exercices respiratoires...).

La médecine thermique peut également être bénéfique pour le patient. Il existe un programme de cure spécifique pour les SA se composant de soins et d'activités ciblés avec quatre objectifs :

- Mieux connaître la maladie,
- Se réapproprier son corps par la gestion de la douleur et de la fatigue (kinésithérapie),
- Améliorer la qualité de vie et la motricité grâce à l'activité physique adaptée (marche nordique, soins qui favorisent la souplesse et la détente articulaire),
- Echanger et partager le vécu avec d'autres patients sur les difficultés rencontrées au quotidien, et trouver des solutions.

Il existe en France 18 établissements pouvant prendre en charge les patients atteints de SA. Les programmes de soins durent 18 jours.

Concernant l'hygiène de vie, l'arrêt du tabac doit être systématiquement préconisé.

Il est reconnu comme un facteur de risque de mauvais pronostic et de mauvaise réponse thérapeutique aux anti-TNF. (22)(1)

Une étude portant sur plus de 700 patients a évalué l'effet du tabagisme sur la réponse aux anti-TNF dans les SA : il a été mesuré une diminution significative de la réponse aux anti-TNF chez les patients tabagiques actifs présentant un syndrome inflammatoire, ce qui n'était pas le cas des patients anciens fumeurs. (24)

En arrêtant le tabac, le patient réduit également les risques cardio-vasculaires, pulmonaires et cancéreux induits.

Chez les patients SA, les besoins nutritionnels sont plus importants, probablement à cause de l'inflammation. Il faut tendre à suivre les conseils du Programme National Nutrition Santé 4 (PNNS 4) en mangeant au moins 5 fruits et légumes par jour, 3 produits laitiers en privilégiant la variété, en favorisant des féculents, de la viande, du

poisson ou des œufs 1 à 2 fois par jour et évidemment de l'eau à volonté. Il faut limiter la consommation de matières grasses, surtout celles d'origine animale, la consommation de produits sucrés et de sel. (47)

### C. Surveillance et suivi

L'évaluation de la réponse thérapeutique se fait à au moins 3 mois à l'aide d'outils validés. Une amélioration clinique pertinente est attendue à ces 3 mois pour justifier le maintien de la stratégie thérapeutique engagée. Si l'objectif à 6 mois n'est pas atteint, un changement de traitement est nécessaire. (22)

Le CRI (Club Rhumatismes et Inflammations) met à disposition en ligne des fiches de conseils à destination des professionnels de santé afin d'accompagner au mieux leurs patients. Ces sont des fiches mises à jour régulièrement qui concernent l'initiation des traitements, le suivi, l'optimisation et également la marche à suivre dans certaines situations (infections, grossesse, voyage...).

Un outil validé doit être utilisé pour évaluer l'activité de la maladie. Les modalités et la fréquence du suivi dépendent du niveau d'activité de la maladie et de sa présentation clinique. Dans la SA, on utilise le BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) ou l'ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) couplé à la CRP. Le score de BASDAI rassemble l'état de fatigue ressenti par le patient, la douleur au niveau du cou, du dos, des hanches, le gonflement articulaire périphérique, la gêne articulaire, le degré et la durée de la raideur matinale.

La moyenne de ces réponses donne un score d'activité entre 0 et 10. Le calcul du BASDAI s'effectue en calculant la moyenne aux réponses des questions 5 et 6, puis en calculant la moyenne des 5 valeurs (valeur moyenne des réponses et valeur des réponses aux quatre premières questions) (Figure n°15).

Nom: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

Marquer d'un trait la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 7 jours

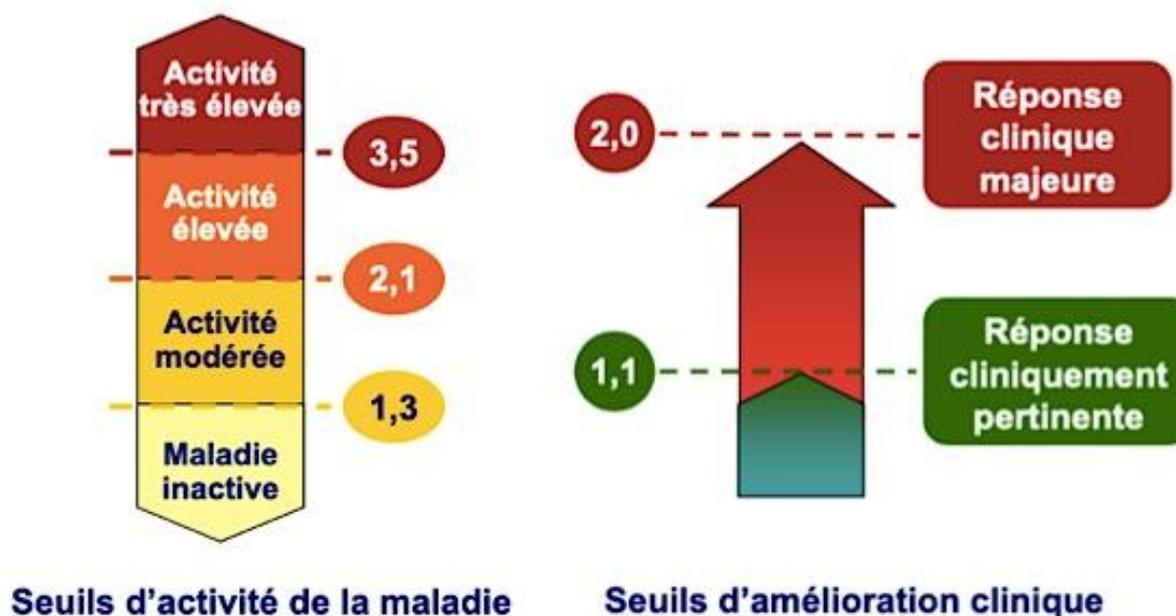
The form contains six questions, each with a horizontal scale from 0 to 10. Questions 1-5 have 'absent' at 0 and 'extrême' at 10. Question 6 has '0' at 0, '1/2' at 2, '1' at 4, '1 1/2' at 6, and '2 heures ou plus' at 10. To the right of each question is a box for the answer. Below the questions is a box for the total score: BASDAI = [ ]. Below that is the formula:  $BASDAI = (1 + 2 + 3 + 4 + \frac{5+6}{2}) / 5$ . A small box labeled 'Évaluation par docteur' is at the top right.

**Figure n°15 : Score de BASDAI (48)**

On considère généralement qu'une amélioration de ce score est cliniquement tangible quand elle représente un gain d'au moins 2 points. (21)

Le score ASDAS reprend les questions 2, 6 et 3 du BASDAI, prend en compte la CRP et renseigne sur l'activité de la maladie grâce à ses seuils (Figure n°16) : il est ainsi possible de conclure sur les seuils d'activité de la maladie et les seuils d'amélioration clinique utiles pour le suivi pharmacologique.

C'est avec les résultats de ces scores que le rhumatologue évalue l'activité de la maladie, le suivi du traitement, et éventuellement sa modification.



*Figure n°16 : Interprétation du score ASDAS (49)*

Les comorbidités notamment cardiovasculaires, l'obésité et l'ostéoporose doivent être dépistées régulièrement et prises en charge, du fait de leur lien potentiel avec l'inflammation. La présence d'excès pondéral est associée à une moindre réponse avec certaines classes thérapeutiques notamment les anti-TNF qui sont très lipophiles, malgré une posologie (pour l'Infliximab) calculée en fonction du poids.

C'est dans ce cadre que s'inscrit la nécessité pour le patient SA d'être scrupuleusement suivi par d'autres spécialistes que le rhumatologue, notamment l'ophtalmologue en cas d'uvéïte, le dermatologue dans un traitement par biothérapie, et le dentiste pour s'assurer de l'absence de foyers infectieux.

De plus, le pharmacien d'officine qui délivre les médicaments doit toujours être vigilant au discours de son patient. Il est le professionnel de santé le plus accessible et doit savoir répondre aux interrogations du patient pour le rediriger vers le spécialiste si nécessaire. C'est toute une équipe médicale et paramédicale qui doit travailler ensemble, dans l'intérêt du patient.

Pour un anti-TNF, un effet de ralentissement de la progression radiographique est suggéré sur le long terme (au-delà de 4 ans), avec une amélioration de la qualité de vie, de la productivité au travail et donc une balance coût/efficacité positive. (22) On

surveille également toute réaction auto-immune de type lupus et les éventuelles réactions immunologiques. (26)

## **IV) RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES SPONDYLOARTHROSES AXIALES**

### **A. Bonnes pratiques de dispensation**

Lors d'une délivrance à l'officine, le pharmacien est tenu de respecter les bonnes pratiques de dispensation des médicaments établies par l'Ordre National des Pharmaciens dont la dernière version date de juillet 2021. (50)

La dispensation est l'acte pharmaceutique qui associe à la délivrance des médicaments, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale, et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments. Une dispensation de qualité est un enjeu de santé publique, car elle contribue à une efficacité optimale des traitements et à une diminution des risques d'iatrogénie médicamenteuse. Les pharmaciens doivent contribuer à la surveillance des effets indésirables et du mésusage résultant de l'utilisation des médicaments.

La dispensation comporte plusieurs étapes telles que l'analyse de l'ordonnance ou de la demande, le conseil pharmaceutique et enfin la délivrance. Le fil conducteur de la sécurisation de la délivrance et de l'administration médicamenteuse repose sur la règle des 5 B : « administrer au Bon patient, le Bon médicament, à la Bonne dose, par la Bonne voie, au Bon moment ». (51)

Après la dispensation, un des principaux enjeux du métier de pharmacien d'officine est l'observance ou la compliance du patient, définie comme le degré de concordance entre le comportement d'un individu en termes de prise médicamenteuse, de suivi clinique et biologique, de respect du mode de vie et la prescription médicale. (52) Le coût évitable des complications dues à la mauvaise observance des traitements en France s'élève à 9,3 milliards d'euros. Elles occasionnent chaque année environ 12 000 décès. (53)

Le pharmacien est également tenu à une obligation de formation continue afin d'actualiser ses connaissances et de suivre l'évolution de la profession.

Ainsi, les traitements de la SA s'inscrivent bien évidemment dans ce contexte et le pharmacien est tenu de respecter ces bonnes pratiques.

## B. Bon usage du médicament

### a) AINS

La dispensation d'AINS est quotidienne dans le métier de pharmacien d'officine, compte tenu du nombre d'indications relevant de la prescription.

Certains de ces AINS peuvent être délivrés sans ordonnance, à condition d'observer certaines précautions. Il faut observer une vigilance particulière lorsque le patient souffre de problèmes rénaux, d'hypertension artérielle ou lorsqu'il suit un traitement antiagrégant plaquettaire. (54)

Dans la SA, les AINS seront pris « à la demande », quand le patient le jugera nécessaire, en cas de douleur trop importante. Le patient doit connaître les modalités de ce traitement afin de l'utiliser à bon escient : prendre la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte, ne pas prendre deux AINS en même temps, consulter un médecin pour toute poussée fébrile, proscrire l'administration à partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse. (54)(55).

Au quotidien, il est conseillé de prendre l'AINS au milieu du repas afin d'enrober le comprimé et d'éviter ou de limiter les effets indésirables digestifs, principalement les brûlures d'estomac.

En cas de brûlures d'estomac, il est possible d'associer ponctuellement un pansement gastrique de type Gaviscon® (alginate de sodium et bicarbonate de sodium) ou Maalox® (mélange de sels d'aluminium) afin de neutraliser l'excès d'acidité de l'estomac et de former une barrière protectrice atténuant la sensation de brûlure. La prise des pansements gastriques doit s'effectuer à distance de deux heures des autres prises de médicaments.

Si ces brûlures sont persistantes et surviennent quotidiennement, le médecin peut prescrire, afin de conserver le bénéfice de la prise d'AINS et éviter la mauvaise

observance, des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels qu'Esoméprazole, Oméprazole, Pantoprazole, Lansoprazole ou encore Rabéprazole. Ce sont des prodrogues qui n'agissent pas au contact direct de la muqueuse gastrique mais après avoir été absorbés au niveau intestinal, distribués et sécrétés au niveau du pôle apical des cellules pariétales gastriques. Ils sont ensuite transformés par ionisation en molécules actives capables d'inhiber de façon irréversible la pompe à protons ou pompe H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase responsable de la sécrétion gastrique acide. (56)

A court terme, les IPP sont globalement bien tolérés, et exposent principalement à des céphalées, des vertiges, et à des troubles intestinaux. En revanche, à long terme ils sont susceptibles d'induire notamment chez le sujet âgé une hyponatrémie, un surrisque de fracture (la diminution de l'acidité gastrique réduit l'absorption de calcium), une colonisation bactérienne favorisant la survenue d'infections et des atteintes rénales. (56)

En somme, les IPP, bien que largement prescrits ne sont pas anodins et il est nécessaire que l'efficacité du traitement soit fréquemment réévaluée.

## b) Traitements ciblés

### Etude sur la perception des patients de leur Pharmacien d'officine

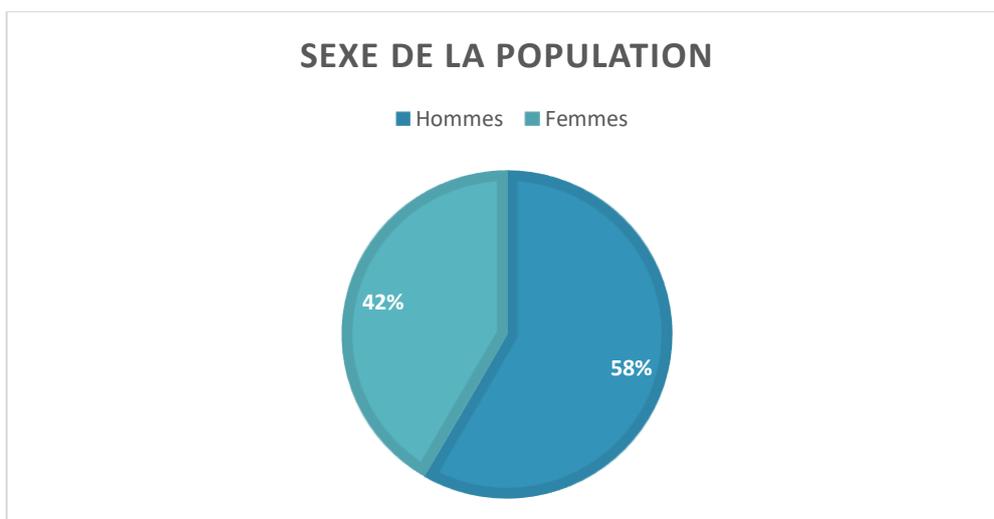
A la différence des AINS, les thérapies ciblées sont des thérapeutiques très spécifiques des maladies auto-immunes qui ne seront pas délivrées quotidiennement, et avec lesquelles l'équipe officinale est beaucoup moins à l'aise par le manque de formation et d'informations à ce sujet.

Dans le cadre de cette thèse, j'ai réalisé une enquête auprès de patients suivis pour une SA. Cette enquête a été relayée par le Dr Corli au CH de Douai (CHD), par le Dr Le Dantec à la Polyclinique d'Hénin Beaumont (PHB) et par quelques confrères officinaux.

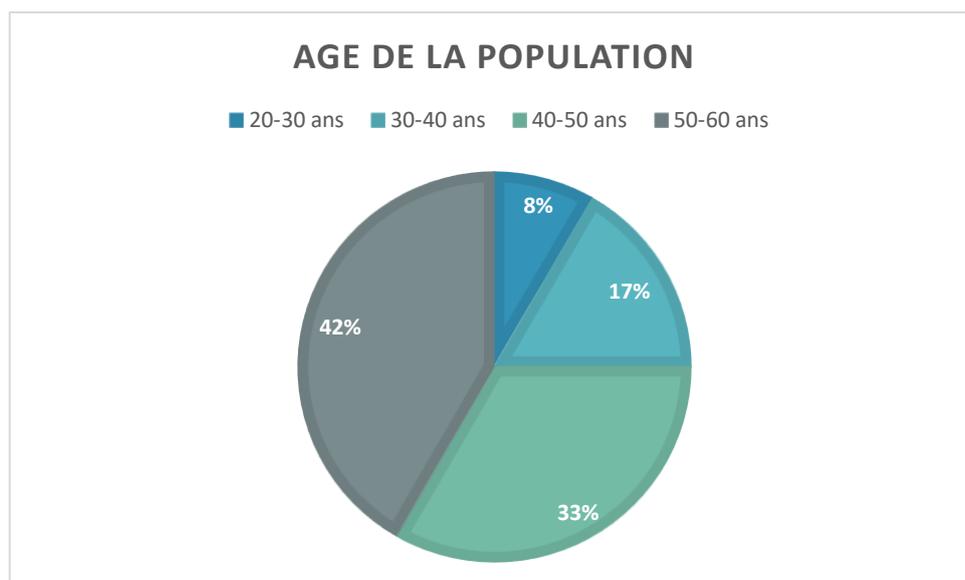
Nous sommes arrivés à un total de 28 patients, dont 8 traités par des biothérapies délivrées à l'officine (les autres étant sous Infliximab en hôpital de jour). Les JAK inhibiteurs ont été exclus car ils ne faisaient pas encore partie de la stratégie thérapeutique courant 2021.

Les questions portaient sur les articulations douloureuses, les atteintes extra-articulaires, le traitement, la connaissance du patient et du pharmacien sur la pathologie, et globalement l'accompagnement du pharmacien au moment de la délivrance. (Annexe n°2)

La population interrogée se compose à 58% d'hommes, ce qui représente assez bien la prévalence des SA dans la population générale (pour rappel, environ 2 à 3 hommes pour une femme) (Figure n°17). Trois quarts des patients ont entre 40 et 60 ans. (Figure n°18)

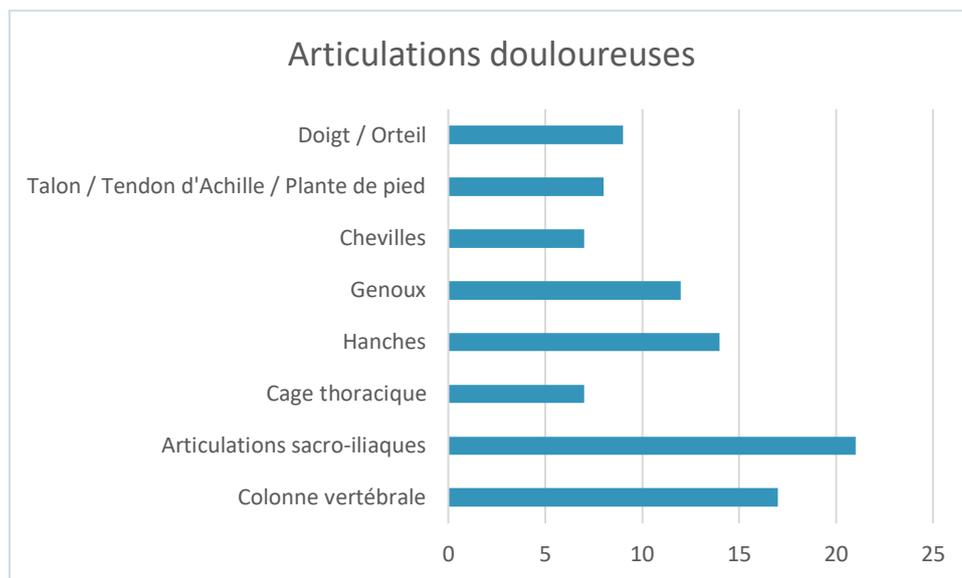


***Figure n°17 : Etude du sexe de la population interrogée***



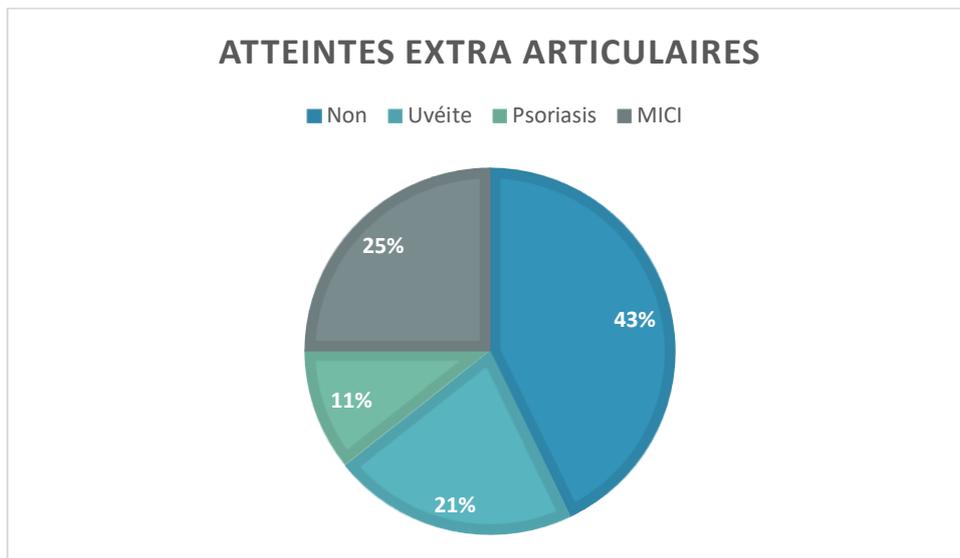
***Figure n°18 : Etude de l'âge de la population interrogée***

Au niveau des articulations douloureuses, la majorité souffrent d'atteintes des articulations sacro-iliaques, de la colonne vertébrale et des hanches qui sont caractéristiques des spondyloarthrites axiales. (Figure n°19). Dans le questionnaire proposé, les patients avaient la possibilité de cocher plusieurs cases.



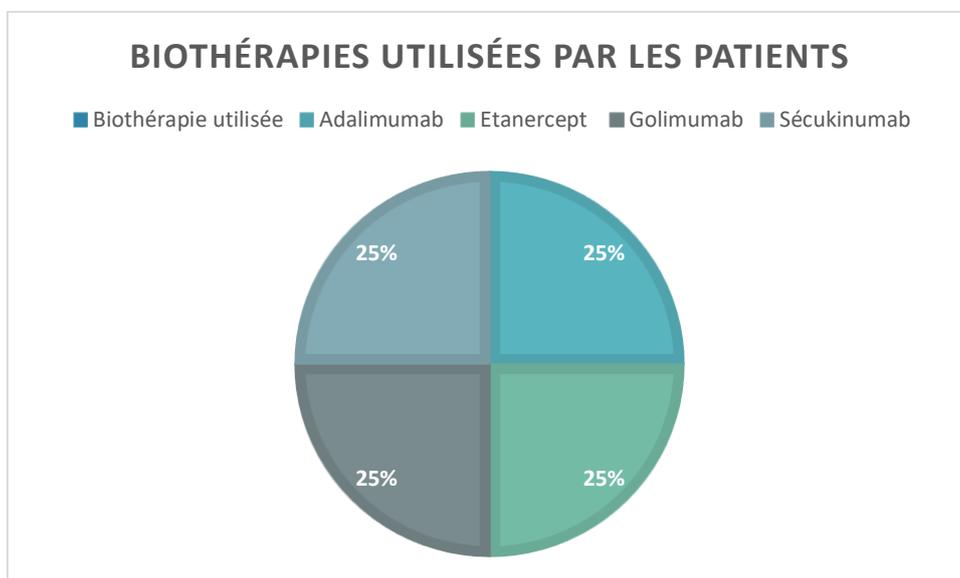
***Figure n°19 : Etude des articulations douloureuses de la population interrogée***

Concernant les atteintes extra-articulaires (Figure n°20), presque la moitié des patients n'en ont pas. Parmi les 16 patients présentant des atteintes extra articulaires, 25% souffrent de MICI, 20% d'uvéite et 11% de psoriasis. Ces proportions sont représentatives des prévalences générales abordées précédemment.



***Figure n°20 : Etude des atteintes extra articulaires de la population interrogée***

Notre intérêt se porte ensuite sur les 8 patients qui rendent en ville pour leur biothérapie. Parmi eux, 6 (soit 75%) sont sous anti-TNF (2 sous Adalimumab, 2 sous Etanercept et 2 sous Golimumab) et 2 (soit 25%) sont sous anti IL-17 (Sécukinumab) (Figure n°21).



***Figure n°21 : Biothérapies utilisées par les 8 patients***

Ces 8 patients estiment la connaissance de leur maladie comme « plutôt bonne ».

Lors de la délivrance, seuls trois de ces patients reçoivent un conteneur DASRI (Déchets d'activités de Soins à Risque Infectieux) pour l'élimination du matériel d'injection. Pour les autres, la pharmacie n'a jamais proposé. Ceci est le reflet d'un manque de connaissances et d'un potentiel manque d'intérêt pour ces patients et thérapies qui ne représentent qu'une minorité.

**Votre pharmacien d'officine a-t-il toujours su répondre à vos questions concernant :**

	Jamais demandé	Pas du tout	Plutôt non	Neutre	Plutôt oui	Tout à fait
Le désir de grossesse						
L'allaitement						
La démonstration du mode d'injection						
Le risque infectieux						
Les vaccins						
La conduite à tenir face à un oubli / retard d'injection						
La conduite à tenir en cas de voyage						

***Figure n°22 : Questionnaire patient concernant les questions posées au pharmacien d'officine***

Toutefois, on peut observer que quand le patient pose de lui-même une question parmi les différents thèmes abordés (Figure n°22), le pharmacien pouvait quasiment toujours apporter une réponse adéquate à son patient.

Pour cette raison et malgré les éléments précédents, 7 patients sur 8 évaluent la connaissance de leur pharmacien comme « plutôt bonne » concernant leur traitement. Cette étude contribue à montrer les points forts et les lacunes présentes dans l'équipe officinale concernant ces thérapies. Ce sont des thérapeutiques innovantes dont le nombre augmente sur le marché. Il est nécessaire que chaque pharmacien soit formé pour prendre en charge leurs patients qui sont de plus en plus nombreux à venir chercher leurs biomédicaments en ville, dans les pathologies rhumatismales inflammatoires mais aussi dans les MICI.

Le pharmacien est l'interlocuteur clé dans le relai d'informations ciblées comme le soutien de l'adhésion au traitement, l'observance, la conduite à tenir en cas d'effets

indésirables, les modalités de conservation, la préparation en cas de voyage, l'anticipation de renouvellements d'ordonnance, l'utilisation des DASRI et les conseils.

### Vigilance envers les effets indésirables

Le rôle le plus important du pharmacien d'officine sera de prévenir les effets indésirables, en particulier le sur-risque infectieux dans le cas des biothérapies.

Le pharmacien doit être interpellé si le patient sous biothérapie se présente à l'officine avec une ordonnance contenant des antibiotiques et questionner le patient afin de s'assurer qu'il attende au moins 8 jours après la fin du traitement antibiotique et l'absence de réapparition de signes infectieux pour effectuer son injection. (57)

La conduite à tenir avec les JAKi est similaire. De plus, l'antibiothérapie devra être prolongée 8 jours après correction des signes cliniques d'infection. Le traitement doit être interrompu et la réintroduction sera faite dans les mêmes conditions que pour les anti-TNF et anti IL-17. (58)

Egalement, il convient de rappeler régulièrement au patient de consulter le médecin en cas de signe d'infection (fièvre, frissons, asthénie, toux, douleurs pharyngées, dyspnée, éruption cutanée, brûlures mictionnelles...) et de ne pas faire l'injection si elle était prévue.

D'autres effets indésirables mineurs peuvent survenir comme la réaction au point d'injection qui survient majoritairement en début de traitement. Pour limiter cette réaction, il est possible de sortir le stylo ou la seringue du réfrigérateur au moins une heure avant l'injection.

### Prévenir et répondre aux interrogations

En cas d'opération chirurgicale programmée, deux sociétés savantes américaines s'accordent sur les délais d'interruption des biothérapies.

Pour les chirurgies à faible risque infectieux, elles recommandent de prévoir la chirurgie en fin de cycle, juste après l'injection suivante théorique. (Par exemple, l'injection d'Adalimumab se fait toutes les deux semaines, on attendra donc au moins deux semaines pour l'intervention chirurgicale).

Pour les chirurgies en milieu non stérile, l'arrêt de la biothérapie se fait entre 3 et 5 demi-vies au cas par cas, selon les molécules (Figure n°23).

Molécules	Demi-vies	3 demi-vies	4 demi-vies	5 demi-vies
<b>Adalimumab</b>	15 jours	6 semaines	8 semaines	10 semaines
<b>Certolizumab</b>	10 - 15 jours	6 semaines	8 semaines	10 semaines
<b>Etanercept</b>	70 heures	9 jours	12 jours	2 semaines
<b>Golimumab</b>	10 - 15 jours	6 semaines	8 semaines	10 semaines
<b>Infliximab IV</b>	8 - 10 jours	4 semaines	6 semaines	8 semaines
<b>Infliximab SC</b>	11 - 14 jours	5 semaines	8 semaines	10 semaines

Molécules	Demi-vies	3 demi-vies	4 demi-vies	5 demi-vies
<b>Sécukinumab</b>	27 jours	12 semaines	15 semaines	19 semaines
<b>Ixékizumab</b>	13 jours	6 semaines	7,5 semaines	9 semaines

Figure n°23 : Demi-vies des anti-TNF (59) et des anti IL-17 (60)

Pour les chirurgies en urgence, les recommandations sont d'arrêter le traitement, discuter d'antibioprophylaxie de couverture, effectuer une surveillance rigoureuse post-opératoire, et de reprendre le traitement uniquement après cicatrisation, arrêt de l'antibiothérapie et en l'absence d'infection. (59)

Concernant les soins dentaires, il est recommandé d'avoir une bonne hygiène bucco-dentaire et des soins réguliers, toujours pour prévenir le risque infectieux.

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a établi la liste des soins dentaires invasifs et non invasifs (61) : pour la réalisation d'actes non invasifs, l'antibioprophylaxie n'est pas indiquée et l'arrêt de l'anti-TNF n'est pas justifié. Pour la réalisation d'actes invasifs, une antibioprophylaxie et un arrêt du biomédicament dans les mêmes conditions que pour la chirurgie à faible risque infectieux sont recommandés. (59)

Pour la vaccination, les vaccins particulièrement recommandés sont celui contre la grippe saisonnière, le pneumocoque et la Covid-19. Les vaccins inertes recommandés en population générale entrent aussi dans ces recommandations (Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite, Coqueluche, *Haemophilus Influenza B*, Hépatite B, Méningocoque,

HPV). (62). De même, la vaccination de l'entourage de ces patients est importante et doit être encouragée.

Par contre, les vaccins vivants tels que le BCG (contre la tuberculose), Fièvre jaune, Rougeole, Oreillons, Rubéole (ROR), Rotavirus, Varicelle, Zona sont contre-indiqués. La notion de voyage en pays d'endémie de fièvre jaune doit être évoquée avec le patient avant l'initiation du traitement : si le patient est susceptible de se rendre en zone d'endémie dans les 10 ans, le vaccin est fait au moins 4 semaines avant l'initiation du traitement par biothérapie. (64) Toutefois, on recommande au patient d'éviter les voyages en pays à haut risque sanitaire.

Lors d'un voyage, le traitement par anti-TNF ou anti IL-17 peut être emporté avec quelques précautions : respect de la chaîne du froid avec un sac isotherme et des packs réfrigérants qui peuvent être fournis par le laboratoire (le patient doit garder son traitement en cabine), un certificat médical dûment rempli au préalable par le médecin en anglais et en français (Annexe n°3), et l'ordonnance. Une fois sortis du réfrigérateur, les traitements peuvent se conserver plusieurs jours à température ambiante (Annexe n°4) si le patient ne peut pas le garder entre 2 et 8°C.

On conseille si cela est possible pour les patients de différer l'injection s'il y a seulement un ou deux jours de décalage afin d'éviter d'emporter le traitement. (65)

En cas de voyage lointain et à distance de tout contact médical, il est souhaitable d'emporter une antibiothérapie de secours pour pouvoir traiter tout symptôme infectieux (Amoxicilline + Acide Clavulanique ou quinolone) permettant la couverture des infections courantes. (65)

### Cas particulier de la grossesse et de l'allaitement

Par principe de précaution, les RCP des anti-TNF conseillent d'éviter la grossesse avec une contraception appropriée chez la femme en âge de procréer, mais les données rassurantes s'accumulent concernant la normalité des grossesses chez les femmes exposées aux anti-TNF. Bien entendu, le suivi sera renforcé et l'utilisation des anti-TNF pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre est discutée au cas par cas : il est recommandé de programmer une dernière administration au début du 3<sup>ème</sup> trimestre afin d'éviter des

concentrations néonatales élevées et une immunodépression chez l'enfant. En cas de nécessité impérative, il est préférable d'utiliser le Certolizumab (très faible passage transplacentaire) ou l'Etanercept (demi-vie courte). (66)

En raison de l'immunosuppression maternelle induite par le traitement, il faut tenir compte du risque accru d'infections au cours de la grossesse et redoubler de vigilance (listériose, toxoplasmose, CMV...). Concernant les anti-IL-17, on préférera une alternative par anti-TNF en l'absence de données suffisantes. (67)

A la naissance, il n'y a pas lieu de retarder la vaccination de l'enfant par les vaccins inactivés. Selon les récentes recommandations du comité de pharmacovigilance européen (PRAC), les vaccins vivants ne doivent pas être administrés aux enfants pendant 12 mois après la naissance s'ils ont été exposés à l'Infliximab (et par extension aux anti-TNF) pendant la grossesse. Si le taux d'anti-TNF dans le sang de l'enfant est indétectable ou si l'anti-TNF a été utilisé seulement au cours du premier trimestre de grossesse, l'administration d'un vaccin vivant peut-être envisagé plus tôt. (68)

Lors de l'éventuel allaitement, la concentration d'anti-TNF dans le lait maternel est très faible voire indétectable ce qui rend l'allaitement possible et fortement conseillé pour ses bénéfices au même titre que pour la population générale. (67)(69) Il n'y a pas de données disponibles sur les anti-IL-17. (70)

Les JAKi sont eux contre-indiqués pendant la grossesse en l'absence de données suffisantes, une contraception efficace est requise lors de l'instauration du traitement chez les femmes en âge de procréer. De plus, des travaux ont montré l'implication de la voie JAK/STAT et de ses protéines de régulation (SOCS) dans les processus de reproduction. En cas de déficit en SOCS3 qui régule l'activation de STAT1 et STAT3, la femme enceinte s'expose à un risque de pré-éclampsie. (69)

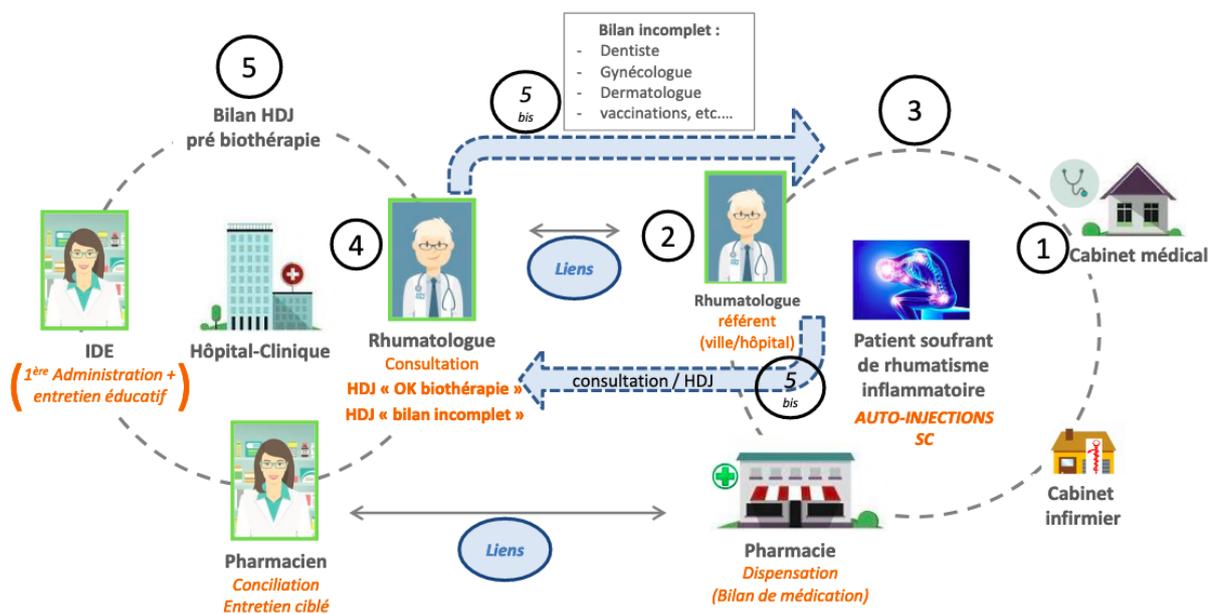
Pour toutes ces raisons, les femmes qui envisagent une grossesse, enceintes et allaitantes traitées par biothérapie sont invitées à en informer tous les professionnels de santé qu'elles côtoient, et qui sont en charge de leur enfant.

Chez un homme qui souhaite concevoir un enfant, il ne semble pas justifié d'interrompre le traitement par anti-TNF, anti IL-17 et même par JAKi.

Afin d'améliorer la prise en charge de ces patients à l'officine, j'ai réalisé un tableau récapitulatif des traitements ciblés disponibles afin d'avoir une vision d'ensemble (Annexe n°4), et également des fiches de délivrance pour chaque spécialité afin d'aider l'équipe officinale pour une délivrance optimale. (Annexe n°5)

### c) Transition hôpital-ville

Le circuit du patient traité par biomédicament dans la SA et plus généralement en rhumatologie est un circuit complexe incluant de nombreux professionnels de santé qui doivent absolument coopérer pour une prise en charge optimale du patient (Figure n°24).



**Figure n°24 : Circuit du patient traité par biomédicament en rhumatologie (71)**

Les axes d'amélioration concernent surtout la communication interprofessionnelle entre rhumatologue, IDE (Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat) d'hôpital de jour, IDE d'éducation thérapeutique, IDE libérale, médecin généraliste, kinésithérapeute, pharmacien hospitalier et pharmacien d'officine.

Aujourd'hui, le lien hôpital-ville incluant les pharmaciens d'officine reste faible, voire inexistant.

Dans le cadre de l'article 51 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) de 2018 (72), des pharmaciens hospitaliers ont mis en place des entretiens ciblés en rhumatologie qui donnent une information complète sur la biothérapie au patient. Ces entretiens reprennent les traitements habituels pour une vision globale de la gestion de la douleur et une évaluation du risque d'interaction médicamenteuse. Ils informent pour la bonne anticipation des rendez-vous avec le rhumatologue et la délivrance en officine de ville, et répondent aux interrogations des patients.

Ils ont pour mission d'assurer le lien ville/hôpital car le compte rendu pharmaceutique est transmis à l'officine du patient par messagerie sécurisée. (71)

Dans les faits, ces entretiens sont peu réalisés, et le pharmacien d'officine se situant en bout de chaîne n'est pas informé. Ainsi, il n'a aucune autre information que celles fournies par le patient et elles peuvent être incomplètes.

Pour le suivi optimal du patient et sa bonne prise en charge en ville, il est nécessaire que le pharmacien d'officine fasse partie intégrante de ce circuit.

### C. Education thérapeutique

Il existe des programmes d'éducation thérapeutique pour les patients souffrant de SA, et plus particulièrement pour les patients sous biothérapies. L'éducation thérapeutique fait partie de la prise en charge de ces maladies.

Un programme d'éducation thérapeutique se déroule classiquement en 4 phases :

- Un bilan éducatif partagé pour déterminer les besoins du patient
- L'élaboration d'un projet éducatif négocié
- Des séances individuelles ou collectives
- Une évaluation finale du projet éducatif.

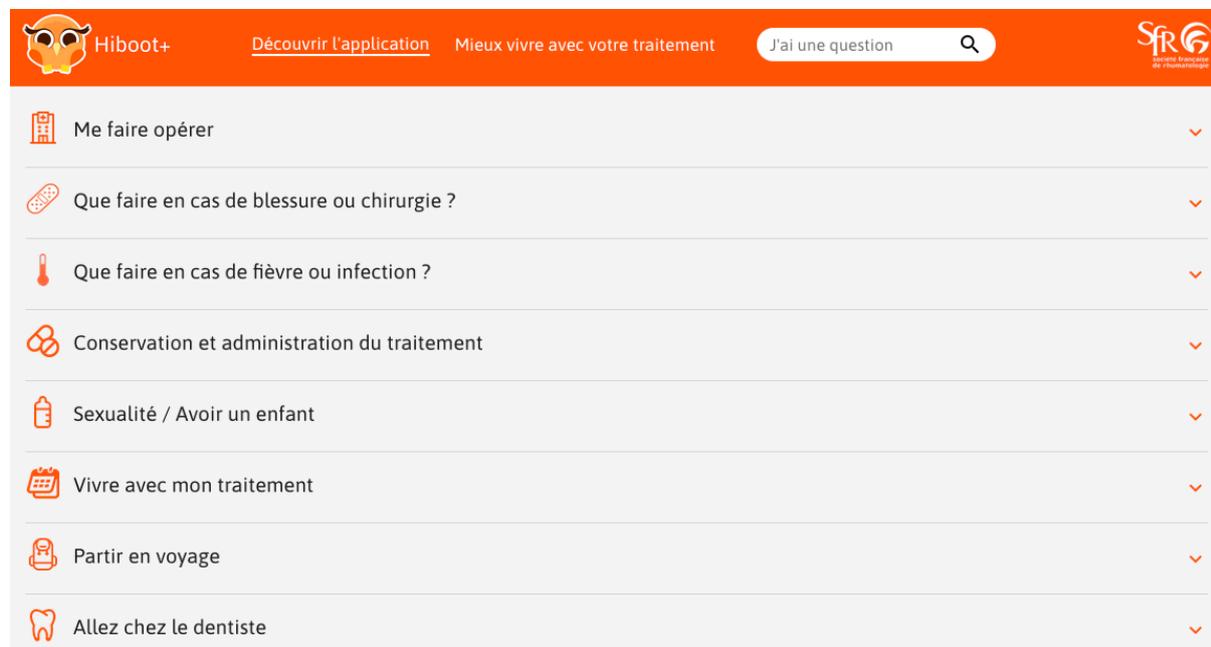
Les patients sont entre autres éduqués à l'auto injection et à la mise en sécurité, notamment pour la gestion des déchets de soins à risque infectieux. Il est également important de suivre les patients par des réévaluations à 3 mois, 6 mois et 1 an.

Concernant les IDE, ils restent disponibles pour répondre aux questions en lien avec l'injection et la mise en sécurité. Enfin, ils réorientent les patients vers le rhumatologue, le médecin traitant et le pharmacien afin d'avoir une prise en charge optimale.

Afin que le suivi soit le meilleur possible pour évaluer les bénéfices de ces ateliers, les données de suivis sont tracées dans un tableau pour bilan annuel auprès des Agences Régionales de Santé (ARS). (71)

Au CHU de Lille, il existe plus de 30 programmes d'éducation thérapeutique mais les spondyloarthrites n'en font pas encore partie. Il existe un programme au CH de Denain consistant en des séances individuelles, 3 fois dans l'année suivant le diagnostic puis une fois par an. Les intervenants sont des rhumatologues, infirmiers et diététiciens. (73)

Il existe également une application nommée HIBOOT+ pour accompagner les patients avec les traitements contre les rhumatismes inflammatoires. Elle permet de créer des rappels le jour de la prise des traitements, de faire un suivi de l'état de santé au fil du temps et contient des fiches conseil ou information pour répondre à toutes les questions des patients. (74)(Figure n°25)



***Figure n°25 : Fiches conseils Hiboot+ (74)***

Cette application est gratuite et a été développée par la Société Française de Rhumatologie, en partenariat avec les associations de patients.

Les associations de patients contribuent à véhiculer des informations scientifiques pour les patients. Leurs principaux objectifs sont la sensibilisation du grand public au retentissement des maladies, la diffusion des connaissances, l'état de la recherche, la prévention, et surtout l'aide des patients à mieux vivre leur maladie au quotidien.

Il existe l'AFLAR (Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale), elle est dédiée à l'ensemble des affections ostéo-articulaires et est reconnue d'utilité publique, l'AFS (Association France Spondyloarthrites), l'ACS (Action Contre la Spondyloarthrite), Spondyl(O)action. Si besoin, les patients peuvent entrer en contact avec ces associations par téléphone ou en adhérant aux associations.

## D. Biosimilaires

Les biomédicaments ont été une avancée majeure dans la prise en charge des SA, mais ont également considérablement augmenté leur coût. Actuellement, le budget concernant ces biomédicaments s'élèverait à 100 milliards d'euros dans le monde, toutes spécialités confondues avec une progression annuelle de 6%. (75)

Les biosimilaires présentent en moyenne un prix 30% inférieur à celui des biomédicaments de référence. De plus, leur arrivée sur le marché entraîne la baisse du prix du produit de référence, de manière mécanique. (76)

Enbrel® et Humira® figurent parmi les cinq médicaments les plus chers pour l'Assurance Maladie. Humira® représente à lui seul 67% du poids financier des anti-TNF. La différence de coût de 15 à 30% entre biosimilaires et bioréférents explique que le projet « Loi de financement de la sécurité sociale » (LFSS) de 2017 désigne l'utilisation des biosimilaires comme un objectif majeur d'économie. (77)

Une étude menée par le CHU de Reims publiée en 2021 estime que le recours aux biosimilaires des anti-TNF a permis de générer plus de 820 millions d'euros d'économie entre 2015 et 2020 pour les établissements de santé français. (78)

Hormis l'intérêt financier indéniable, le recours aux biosimilaires permet une diversification de l'offre en médicaments biologiques pour une pathologie donnée, et réduit les risques de ruptures de stocks. Le patient a peu de chance de se retrouver sans traitement.

## a) Définition

Un biosimilaire est une substance similaire à un médicament biologique de référence déjà autorisé, dont le brevet est tombé dans le domaine public et qui peut donc être copié. La notion de « similarité » sous-entend qu'il y a une part de différence avec la molécule originale et peut être source d'inquiétude pour les patients à l'officine.

Concernant les anti-TNF et les anti IL-17 disponibles pour le traitement de la SA, ils sont nommés ci-dessous dans le Tableau n°4.

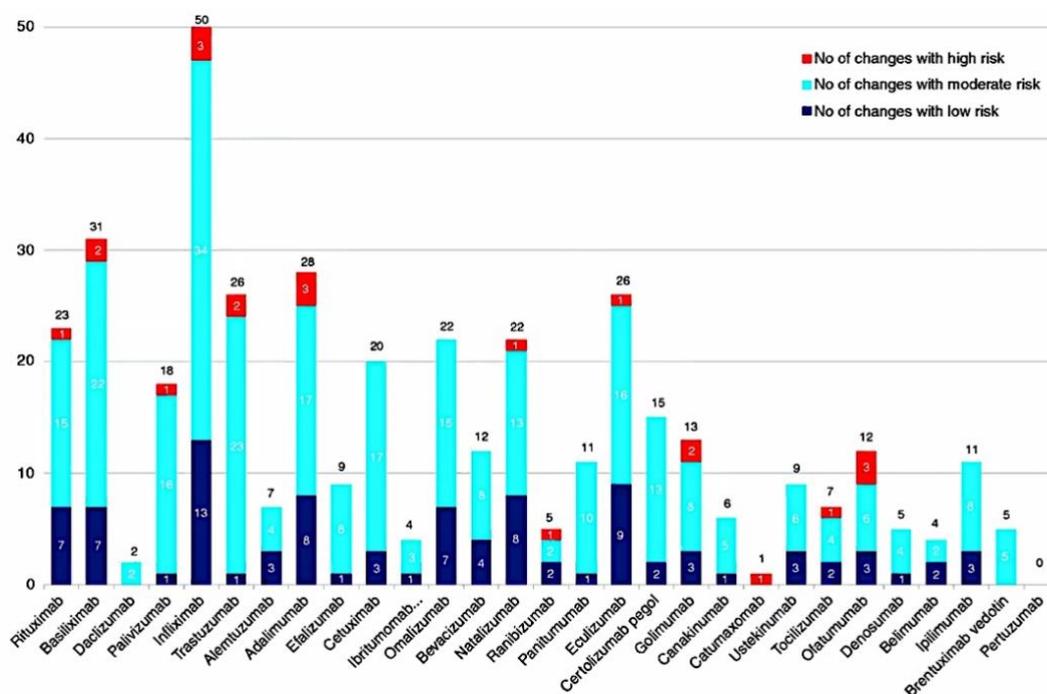
<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Molécule</b>	<b>Bioréférent</b>	<b>Biosimilaires</b>
<b>ANTI-TNF</b>	<b>Infliximab</b>	Remicade	Remsima
			Inflectra
			Flixabi
	<b>Etanercept</b>	Enbrel	Erelzi
			Benepali
	<b>Adalimumab</b>	Humira	Amgevita
			Hulio
			Hyrimoz
			Amsparity
			Idacio
			Yuflima
Imraldi			
<b>Golimumab</b>	Simponi		
<b>Certolizumab</b>	Cimzia		
<b>ANTI IL-17</b>	<b>Secukinumab</b>	Cosentyx	
	<b>Ixekizumab</b>	Taltz	

**Tableau n°4 : Bioréférents et biosimilaires dans la SA**

Cette définition fait écho à celle du médicament biologique : c'est une substance complexe produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant qui implique une part

de variabilité. L'élaboration d'un biomédicament repose sur l'insertion dans une cellule vivante d'un fragment d'ADN codant pour la molécule d'intérêt. Ce fragment d'ADN est transcrit en ARN, lui-même traduit en chaînes peptidiques qui vont acquérir leur structure tertiaire au sein de la cellule et subir des modifications post-traductionnelles variables : un biomédicament n'est donc jamais un composé parfaitement homogène. (77)

Il faut rappeler que la plupart des bioréférents actuellement commercialisés ont fait l'objet d'améliorations de leurs procédés de production. Par exemple, 50 modifications ont été notifiées en 18 ans pour le Remicade® (Infliximab) (79)(80) (dont 3 « à haut risque ») : il est aujourd'hui au moins autant un biosimilaire du Remicade® d'origine que le Remsima®, l'Inflectra® ou le Flixabi® (Figure n°26).



**Figure n°26 : Nombre de changements de fabrication pour les Ac monoclonaux selon la catégorie de risque (80)**

## b) Conditions d'agrément

Afin de bénéficier d'une approbation par l'EMA (*European Medicines Agency*) et la FDA (*Food and Drug Administration*), le biosimilaire doit montrer que, malgré l'infime hétérogénéité intrinsèque de tout produit biologique, il est hautement similaire au bioréférent. Il doit être produit sur la même lignée cellulaire pour limiter au maximum

la variabilité des modifications post-traductionnelles et avoir la même formule biologique. (81) Les techniques de purification et les excipients utilisés peuvent différer.

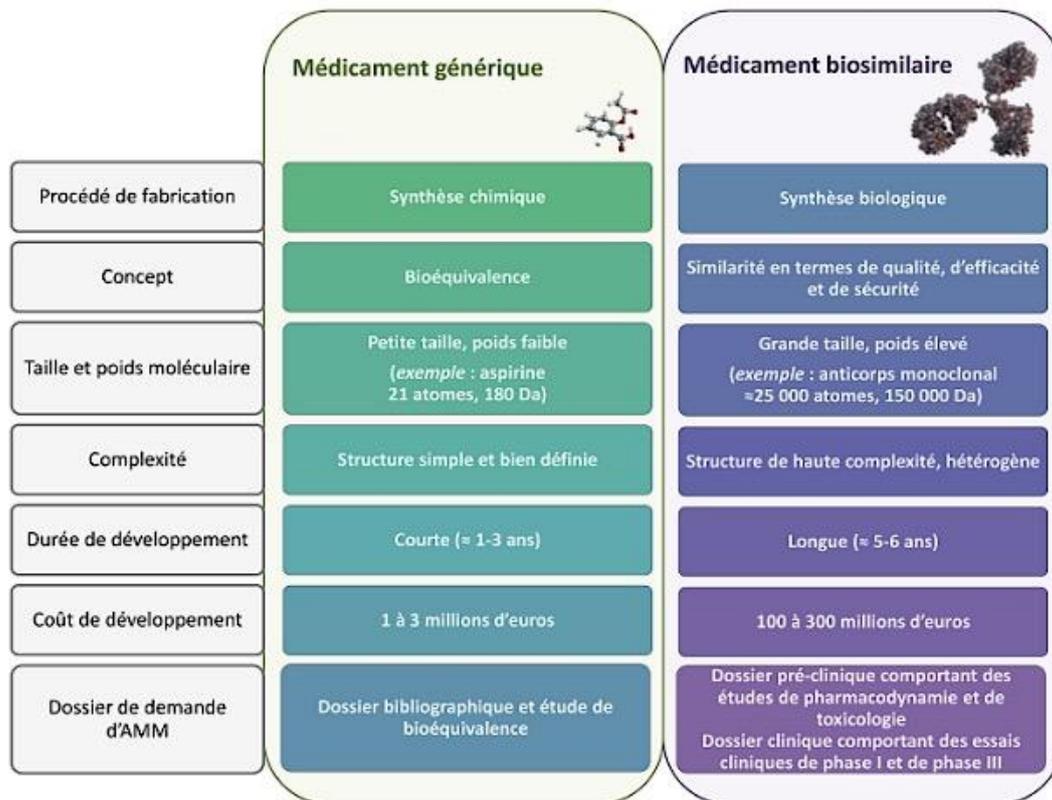
La démonstration d'un profil d'efficacité et de tolérance doit être apportée par des essais cliniques qui doivent reproduire les effets du bioréférent. Ils doivent comporter un essai de phase I permettant de comparer la biodisponibilité et un essai de phase III dans l'une des indications reconnues, où le biosimilaire doit faire preuve d'une efficacité non inférieure à celle de son bioréférent. (82)

Il a été introduit la notion d'extrapolation : si un biosimilaire se révèle avoir une efficacité non inférieure à celle du médicament biologique de référence pour une indication donnée, son efficacité est extrapolée à l'ensemble des indications du produit original. (79) Ce concept a d'abord soulevé quelques réticences chez certains praticiens, mais l'usage et le recul tendent à valider l'extrapolation.

### c) Différences avec un générique

Le médicament générique est la copie d'un médicament chimique déjà autorisé appelé princeps, dont le brevet est tombé dans le domaine public : il doit avoir strictement la même composition qualitative et quantitative que le princeps, la même forme pharmaceutique et la même biodisponibilité. Seul l'excipient peut varier. (83) En somme, les deux produits sont identiques et aucun essai clinique n'est requis pour valider son efficacité clinique.

Les médicaments biosimilaires et les médicaments génériques ne sont pas comparables (Figure n°27) : les matières premières utilisées, les procédés de production, les modes d'action, les procédures d'autorisation de mise sur le marché sont différents. De plus, comme expliqué précédemment, les coûts nécessaires pour développer un médicament biosimilaire sont beaucoup plus importants.



**Figure n°27 : Comparaison entre les médicaments biosimilaires et les médicaments génériques (76)**

#### d) Place du pharmacien d'officine

Selon l'EMA, la substitution est le « changement de médicament à l'initiative du pharmacien pour un médicament équivalent et interchangeable sans l'avis à priori du prescripteur ». La possibilité de substituer un médicament biologique par un autre par le pharmacien avait été rendue possible par la LFSS de 2017, sous certaines conditions : que le médicament biosimilaire délivré appartienne au même groupe biologique similaire, que la substitution soit réalisée en initiation de traitement ou dans la continuité d'un traitement déjà initié avec le même biosimilaire, que le prescripteur n'exclut pas la possibilité de la substitution. (84)

Ce décret n'a jamais été publié, l'article n'a donc jamais pu être appliqué, et la LFSS de 2020 a abrogé ces dispositions.

La LFSS de 2022 a finalement rétabli la substitution (85) : les groupes biologiques similaires concernés figurent sur une liste accompagnée de conditions de substitution

et d'informations au prescripteur et/ou au patient. Depuis le 12 avril 2022, seule la substitution du Pegfilgrastim et du Filgrastim sont possibles à l'officine (qui ne concernent en aucun cas les pathologies inflammatoires chroniques). Cette substitution ne présente quasiment aucun intérêt du point de vue des dépenses de l'Assurance Maladie dans la mesure où ces biosimilaires présentent déjà un taux de pénétration très élevé (76% pour le Pelfigrastim et 93% pour le Filgrastim). (86)

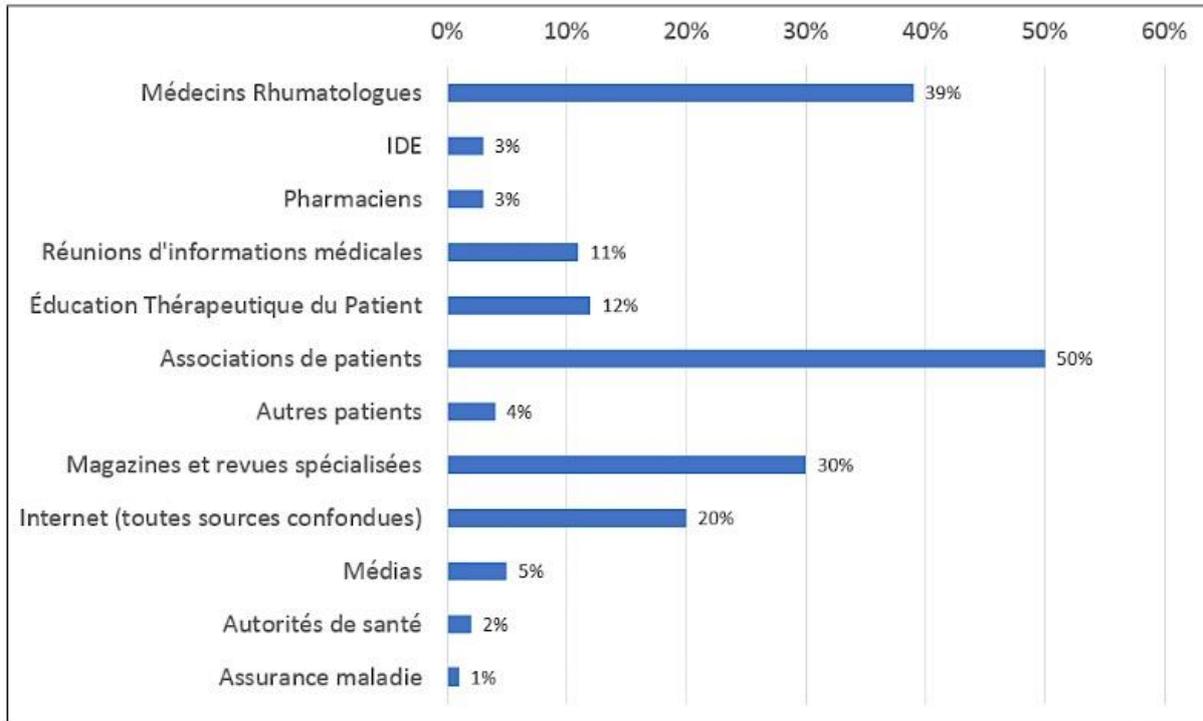
Alors qu'il est facile de prescrire des biosimilaires en première intention, nous allons donc aborder le changement par le rhumatologue d'un médicament bioréfèrent par un biosimilaire, qui va susciter chez le patient des interrogations, voire des craintes qu'il n'aura pas forcément formulé lors de sa consultation.

Plusieurs études ont exploré l'acceptabilité de la substitution par les patients : environ 10% des patients refusent le changement pour un biosimilaire, et environ 15% qui ont initialement accepté se plaignent de sensations subjectives de moindre efficacité (effet nocebo) et demandent à revenir au bioréfèrent. (87) La prise en compte et l'anticipation par le prescripteur et le pharmacien d'officine des difficultés d'acceptation par le patient sont essentiels.

Selon une autre étude publiée en 2019 sur l'information et la perception de 629 patients au sujet des biosimilaires en rhumatologie, seuls 33% des 44 patients traités par biosimilaires se sentent suffisamment informés à ce sujet. Le « switch » d'une biothérapie à son équivalent biosimilaire faisait sens pour 35% des 629 patients, et seuls 25% n'avaient aucune crainte à être traité par un biosimilaire.

La majorité des patients sondés estimaient que le « switch » devait relever d'une prescription médicale après discussion entre le rhumatologue et le patient. Seuls 2% étaient favorables à la substitution par le pharmacien. (88)

L'argument de la problématique médico-économique n'est pas un argument de poids pour tous les patients : 99% se montrent sensible au coût des médicaments, mais pour 30% des patients, un traitement moins cher serait moins efficace. (88)



***Figure n°28 : Principales sources d'information des patients au sujet des médicaments biosimilaires (88)***

Au niveau des principales sources d'informations, il est clair que le pharmacien arrive presque en dernière position. (Figure n°28) C'est pourtant un professionnel de santé accessible très facilement et sans rendez-vous, gratuitement, en qui les patients ont confiance.

## E. Conseils à l'officine

Tout d'abord, il faut garder en tête que ces conseils alternatifs provenant du pharmacien d'officine ne se substitueront en aucun cas au traitement médicamenteux et aux règles hygiéno-diététiques instaurés par le rhumatologue, ils peuvent simplement être un accompagnement au quotidien pour le patient. Ces thérapies ne seront pas spécifiques de la SA, elles sont conseillées de manière générale dans les douleurs articulaires.

### Conseils en phytothérapie

En phytothérapie, il est possible d'avoir recours à différentes formes galéniques comme des gélules d'extrait de plantes, des tisanes ou encore des ampoules.

Il est possible d'utiliser l'Harpagophytum (*Harpagophytum*) qui soulage les douleurs articulaires, tendineuses et musculaires et réduit les inflammations. C'est la plante qui a montré le plus grand intérêt dans la gestion des douleurs d'arthrose, avec notamment les douleurs lombaires. Elle est cependant déconseillée chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires et de reflux gastro-œsophagien.

La Reine des Prés (*Filipendula*) et la Saule (*Salix*) contiennent des composés salicylés avec une action reconnue antalgique et anti-inflammatoire, et avec les mêmes contre-indications que l'aspirine.

De même, le curcuma (*Curcuma longa*) et le gingembre (*Zingiber officinale*) réduisent la douleur articulaire avec un effet anti-inflammatoire. (89)(90)

En général, ce sont des plantes avec des effets similaires, on en utilisera donc une seule à la fois.

### Conseils en aromathérapie

Pour l'aromathérapie, il faut bien évidemment respecter les contre-indications habituelles : les huiles essentielles (HE) sont proscrites chez la femme enceinte et chez les épileptiques, elles doivent être utilisées avec précaution chez les asthmatiques (pas en inhalation) et ne doivent pas entrer en contact avec les yeux.

Tout d'abord, l'HE de Gaulthérie odorante (*Gaultheria fragrantissima*) est la plus anti-inflammatoire (95% de salicylate de méthyle qui inhibe l'action des médiateurs de l'inflammation) et possède des propriétés antalgiques.

L'HE d'Eucalyptus citronné (*Corymbia citriodora*) est également anti-inflammatoire et antalgique, l'HE de Lavandin Super (*Lavandula x Intermedia*) possède des propriétés calmantes, sédatives et anesthésiques contre la douleur. Elle contient également du camphre qui provoque une vasodilatation et entraîne une sensation de chaleur.

Ces HE peuvent être utilisées en synergie dans de l'huile végétale (HV) d'Arnica (*Arnica Montana*) ou de Macadamia (*Macadamia*) idéale en cas d'inflammation musculaire et tendineuse.

D'autres HE possèdent également des propriétés anti-inflammatoires comme l'Hélichryse (*Helichrysum*), la Camomille Romaine (*Chamaemelum nobile*), l'Ail (*Allium sativum*) et le Gingembre (*Zingiber officinale*). (91)

### Compléments alimentaires envisageables

Les compléments alimentaires (CA) peuvent compléter la prise en charge, il est possible d'envisager certains CA utilisés dans l'arthrose, notamment ceux qui diminuent la fabrication des substances liées à l'inflammation comme les insaponifiables d'huiles d'avocat et de soja (Piasclédine®).

Les CA qui préviennent la dégénérescence des cartilages pour l'arthrose comme la Glucosamine ou la Chondroïtine sulfate ne sont pas conseillés car c'est un mécanisme différent de celui de la SA.

En raison de l'implication du microbiote dans la SA, les compléments alimentaires à base de probiotiques peuvent également s'avérer intéressants dans la prise en charge complémentaire, avec par exemple *Bifidobacterium longum* agissant sur la micro-inflammation articulaire en réduisant l'accumulation des molécules pro-inflammatoires au niveau des articulations (Arthélio®).



## V) CONCLUSION

Les spondyloarthrites font partie des rhumatismes chroniques inflammatoires et sont décrites comme axiales ou périphériques en fonction des atteintes. Elles surviennent en général autour de 26 ans, surtout chez l'homme avec une prévalence de 0,3%.

L'atteinte caractéristique est l'enthésite, qui fait intervenir les mécanismes de l'inflammation via les cytokines et se traduit par des douleurs articulaires notamment vertébrales, sacro-iliaques et au niveau du talon. Ces enthésites entraînent à terme une ossification de l'articulation avec un enraidissement et une limitation du mouvement. Chez la plupart des patients, on observe des dorso-lombalgies qui évoluent par poussées, d'horaire inflammatoire avec des réveils nocturnes et un dérouillage matinal de plus de 30 minutes.

Ces SA sont associées au HLA-B27, mais ce critère reste insuffisant et trois autres hypothèses ont été développées par la suite (théorie spécifique de l'Ag, mauvaise conformation des protéines et homodimère de la chaîne lourde) avec également un rôle important du microbiote intestinal.

La prise en charge des SA est multidisciplinaire avec d'une part des approches non médicamenteuses (rééducation, exercice physique adapté, meilleure hygiène de vie, médecine thermique...) et d'autre part les traitements pharmacologiques. Le rhumatologue débute le traitement par les AINS « à la demande », souvent limité par la tolérance de ces molécules dans la durée. En cas d'échec ou d'insuffisance de ces traitements dans le contrôle des poussées, on a recours aux thérapies ciblées qui sont les anti-TNF souvent en première intention, anti IL-17 et dernièrement les JAKi.

Alors que l'oncologie occupe la première place en termes de dépenses de santé, avec les thérapies ciblées, les traitements rhumatologiques occupent la troisième place, après les antidiabétiques. (77) Ces thérapies se délocalisent aujourd'hui en ville pour le confort du patient. C'est un enjeu important, et c'est en ce sens que le pharmacien d'officine doit comprendre la nécessité absolue de formation continue.

Notre questionnaire avait pour but de faire un état des lieux afin de révéler les points forts et les lacunes dans les équipes officinales, soulevés par les patients interrogés. Le point fort majeur portait sur les réponses aux questions spontanées des patients :

cela montre que le pharmacien a des connaissances sur le sujet, ou qu'il connaît les sources d'informations fiables pour trouver la réponse à l'interrogation du patient.

Par contre, le manque de suivi et de questionnement spontané traduit un manque de connaissances plus approfondies et d'intérêt, démontré par exemple par l'absence de distribution de conteneur DASRI. De manière surprenante, le pharmacien n'est pas considéré comme un interlocuteur clé par les patients interrogés, alors que c'est un professionnel de santé facilement accessible.

C'est en se formant et en ayant des compétences solides en la matière que les patients se tourneront davantage vers leur pharmacien, et qu'il sera un membre à part entière de la prise en charge du patient sous biothérapie. De plus, si l'on confie la substitution aux pharmaciens, il faut qu'ils soient capables d'expliquer aux patients l'enjeu, les rassurer quant à l'efficacité et également leur expliquer le mode de fonctionnement qui pourra peut-être différer du bioréférent.

Les attentes du pharmacien d'officine ont été relayées par l'OMEDIT Normandie dans le cadre d'une table ronde à Caen en janvier 2020 : ils souhaitent mieux comprendre le circuit patient, qu'il y ait plus d'interactions ville-hôpital et mieux connaître les traitements mis en place pour répondre aux questions des patients. C'est dans ce cadre et pour aider à cette connaissance qu'ont été élaborées les fiches de délivrance proposées en Annexe n°5. Il serait nécessaire que les autorités sanitaires mettent en place des outils d'aide à la dispensation et à la compréhension des patients, disponibles à la commande par le pharmacien comme des livrets, flyers, cartes, affiches. De plus, et comme cela existe déjà dans la prise en charge en oncologie, il faudrait dans le futur étendre la réalisation d'entretiens pharmaceutiques aux biothérapies. Cela contribuerait à renforcer la place du pharmacien dans la prise en charge globale, et la confiance du patient envers cet acteur.

Le pharmacien pourra alors occuper une place majeure dans le suivi : soutien de l'adhésion au traitement, observance, conduite à tenir en cas d'effets indésirables, d'éventuel retard d'injection, modalités de conservation, préparation au voyage, anticipation des renouvellements, utilisation et renouvellement du DASRI, conseils...

Cela contribuerait à renforcer la place du pharmacien dans la prise en charge globale des spondyloarthrites (et par extension aux pathologies inflammatoires), et la confiance du patient envers cet acteur.

## VI) BIBLIOGRAPHIE

1. Spondyloarthrite [Internet]. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-18-0.php>
2. Concept général et pathogenèse des spondylarthropathies [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-509/concept-general-et-pathogenese-des-spondylarthropathies>
3. Spondyloarthrite | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/spondyloarthrite>
4. Claudepierre P, Wendling D. Spondylarthrite ankylosante. EMC - Appar Locomoteur. janv 2009;4(2):1-18.
5. Mhamdi S. Les spondyloarthrites. :186.
6. Recommendations | Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng65/chapter/Recommendations>
7. Rev Prescrire 2021 ; 41 (454) : 590-595.
8. Wendling D. Implication de la voie Th17 dans la physiopathologie des spondyloarthrites. Bull Académie Natl Médecine. oct 2015;199(7):1177-85.
9. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, Goldberg M, Henny J, Chiochia G, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. Ann Rheum Dis. avr 2015;74(4):689-93.
10. Thèse d'exercice : La spondylarthrite ankylosante et la place de l'immunothérapie dans son traitement - Frédérique Astier (2012).
11. Cohorte ESPOIR | La Société Française de Rhumatologie [Internet]. [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <https://sfr.larhumatologie.fr/cohortes-registres-etudes/cohorte-espoir>
12. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. Nat Rev Dis Primer. 17 déc 2015;1(1):15013.
13. Pham T. Physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante. Actualités. Rev Rhum. nov 2008;75(10-11):925-30.
14. Lekpa FK, Claudepierre P. Les enthésites. Rev Rhum. nov 2017;84:A21-8.
15. 175-179-RH99\_Comprendre.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: [https://rhumatos.fr/wp-content/uploads/2014/09/175-179-RH99\\_Comprendre.pdf](https://rhumatos.fr/wp-content/uploads/2014/09/175-179-RH99_Comprendre.pdf)
16. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. Ann Rheum Dis. 1 nov 2002;61(Supplement 3):8iii-18.
17. Wang R, Crowson CS, Wright K, Ward MM. Clinical Evolution in Patients With New-Onset Inflammatory Back Pain: A Population-Based Cohort Study. Arthritis Rheumatol. juill 2018;70(7):1049-55.
18. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 1 juin 2009;68(6):777-83.
19. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. Ann Rheum Dis. juill 2015;74(7):1327-39.
20. Comment se manifeste la spondyloarthrite ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/spondyloarthrite/comment-se-manifeste-la-spondyloarthrite>
21. Baillet A. Update on the prescribing of NSAIDs. :4.
22. Rev Prescrire 2021 ; 41 (457) : 837-845.
23. Wendling D, Hecquet S, Fogel O, Letarouilly J-G, Verhoeven F, Pham T, et al. Actualisation 2022 des Recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite, incluant

le rhumatisme psoriasique. Rev Rhum. janv 2022;S1169833022000023.

24. Spondylarthrite ankylosante axiale : le traitement de base par AINS est mal suivi [Internet]. Medscape. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: <http://francais.medscape.com/voirarticle/3602471>
25. Dumusc DA. Spondyloarthropathies : traitements conventionnels et anti-TNF. Rev MÉDICALE SUISSE. 2016;4.
26. Corli J, Flipo R-M, Philippe P, Bera-Louville A, Béhal H, Wibaux C, et al. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibition in Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Treatment Response, Drug Survival, and Patient Outcome. J Rheumatol. déc 2015;42(12):2376-82.
27. RCP commenté - Simponi®/Golimumab (MSD).
28. TALTZ – Spondyloarthrite axiale (ixékizumab) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3211088/fr/taltz-spondyloarthrite-axiale-ixekizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3211088/fr/taltz-spondyloarthrite-axiale-ixekizumab)
29. SFR 2021 - Actualisation 2021 des recommandations pour la prise en charge des malades atteints de spondyloarthrite [Internet]. SFR 2021 - Actualisation 2021 des recommandations pour la prise en charge des malades atteints de spondyloarthrite | Univadis. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/sfr-2021-actualisation-2021-des-recommandations-pour-la-prise-en-charge-des-malades-atteints-de-spondyloarthrite>
30. Adalimumab (HUMIRA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022] [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/Adalimumab\\_HUMIRA.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Adalimumab_HUMIRA.html)
31. Adalimumab (HUMIRA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022] [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/Adalimumab\\_HUMIRA.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Adalimumab_HUMIRA.html)
32. Etanercept (ENBREL®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022] [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/Etanercept\\_ENBRELJ\\_.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Etanercept_ENBRELJ_.html)
33. Certolizumab pegol (CIMZIA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022] [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/Certolizumab\\_pegol\\_CIMZIAJ\\_.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Certolizumab_pegol_CIMZIAJ_.html)
34. Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022 [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/module\\_Acthera.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/module_Acthera.html)
35. Avenel G, Maître A, Pouplin-Jardin S, Varin R, Lequerré T, Vittecoq O. Identification des facteurs influençant la consommation d’anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients atteints de spondyloarthrite traités par anti-TNF. Rev Rhum. janv 2020;87(1):72-3.
36. Rev Prescrire 2021 ; 41 (457) : 813-814.
37. Rev Prescrire 2021 ; 41 (457) : 814.
38. CT-18716\_COSENTYX\_SpAnr\_PIC\_EI\_AvisDef\_CT18716.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18716\\_COSENTYX\\_SpAnr\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT18716.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18716_COSENTYX_SpAnr_PIC_EI_AvisDef_CT18716.pdf)
39. Miossec P. Local and systemic effects of IL-17 in joint inflammation: a historical perspective from discovery to targeting. Cell Mol Immunol. avr 2021;18(4):860-5.
40. Anti\_IL17\_Suivi\_Optimisation.pdf [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/antiIL17\\_nov2020/Anti\\_IL17\\_Suivi\\_Optimisation.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/antiIL17_nov2020/Anti_IL17_Suivi_Optimisation.pdf)
41. El Jammal T, Gerfaud-Valentin M, Seve P, Jamilloux Y. Inhibiteurs de la signalisation JAK/STAT au cours des maladies rhumatologiques : un spectre grandissant. Rev Rhum. juill 2020;87(4):261-72.
42. van der Heijde D, Song I-H, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-

- controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet*. déc 2019;394(10214):2108-17.
43. Les nouvelles molécules orales dans les MICI [Internet]. FMC-HGE. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/mici-les-nouvelles-molecules-orales/>
44. EMA. EMA-CHMP « Public Assessment report for Rinvoq. EMA/H/C/004760/II/0005 ». 2020.
45. Le Moniteur des Pharmacies. Inhibiteurs de JAK : des traitements sur la sellette. 24 févr 2022;
46. El Jammal T, Gerfaud-Valentin M, Sève P, Jamilloux Y. Les inhibiteurs de JAK : perspectives pour la médecine interne. *Rev Médecine Interne*. déc 2019;40(12):816-25.
47. Regnaud J-P, Davergne T, Palazzo C, Roren A, Rannou F, Boutron I, et al. Exercise programmes for ankylosing spondylitis. *Cochrane Musculoskeletal Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2 oct 2019 [cité 13 mars 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011321.pub2>
48. pnns4\_2019-2023.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4\\_2019-2023.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4_2019-2023.pdf)
49. BASDAI\_French.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: [https://oml.eular.org/sysModules/obxOml/docs/ID\\_33/BASDAI\\_French.pdf](https://oml.eular.org/sysModules/obxOml/docs/ID_33/BASDAI_French.pdf)
50. 13eme\_Webconf-CRI.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/webconfs/2013/13/13eme\\_Webconf-CRI.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/webconfs/2013/13/13eme_Webconf-CRI.pdf)
51. Bonnes-pratiques-dispensation.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/307371/1558583/version/3/file/Bonnes-pratiques-dispensation.pdf>
52. [guide\\_outils\\_securisation\\_autoevaluation\\_administration\\_medicaments\\_partie2\\_mettre\\_en\\_oeuvre.pdf](#) [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/guide\\_outils\\_securisation\\_autoevaluation\\_administration\\_medicaments\\_partie2\\_mettre\\_en\\_oeuvre.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/guide_outils_securisation_autoevaluation_administration_medicaments_partie2_mettre_en_oeuvre.pdf)
53. Développement et Santé | L'observance [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/l-observance>
54. Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique. Améliorer l'observance, traiter mieux et moins cher : étude IMS Health CRIP. 12 novembre 2014.
55. Sergheraert L, Alliot-Launois F, Jacquenot E. Rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient algique. *Actual Pharm*. févr 2021;60(603):26-30.
56. [lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=naproxene](http://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=naproxene) [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=naproxene>
57. Les inhibiteurs de la pompe à protons- Le Moniteur des Pharmacies n° 3404 du 12/02/2022.
58. Anti\_TNF\_Infections\_ViroBacterio.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF\\_Nov2020/Anti\\_TNF\\_Infections\\_ViroBacterio.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Infections_ViroBacterio.pdf)
59. JAK\_05\_Infections\_bact\_09102018.pdf [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/JAKi-juillet2018/JAK\\_05\\_%20Infections%20bact\\_09102018.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/JAKi-juillet2018/JAK_05_%20Infections%20bact_09102018.pdf)
60. Anti\_TNF\_Chirurgie.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF\\_Nov2020/Anti\\_TNF\\_Chirurgie.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Chirurgie.pdf)
61. Anti\_IL17\_Chirurgie.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/antiIL17\\_nov2020/Anti\\_IL17\\_Chirurgie.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/antiIL17_nov2020/Anti_IL17_Chirurgie.pdf)
62. ansm\_antibio\_2011.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: [https://odonte.com/wp-content/uploads/2016/01/ansm\\_antibio\\_2011.pdf](https://odonte.com/wp-content/uploads/2016/01/ansm_antibio_2011.pdf)

63. Personne traitée par immunosuppresseurs [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Vaccination-et-maladies-chroniques/Immunodepression/Personne-traitee-par-immunosuppresseurs>
64. Anti\_TNF\_Vaccination.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF\\_Nov2020/Anti\\_TNF\\_Vaccination.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Vaccination.pdf)
65. Anti\_TNF\_Voyage.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF\\_Nov2020/Anti\\_TNF\\_Voyage.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Voyage.pdf)
66. Anti\_TNF\_Grossesse.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF\\_Nov2020/Anti\\_TNF\\_Grossesse.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Grossesse.pdf)
67. CRAT : Certolizumab - Grossesse et Allaitement.
68. Actualité - Retour d'information sur le PRAC de février 2022 (7 – 10 février) - ANSM [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-fevrier-2022-7-10-fevrier>
69. CRAT : Adalimumab - Grossesse et Allaitement.
70. CRAT : Sécukinumab - Grossesse et Allaitement.
71. OMEDIT - Table ronde - Quels constats et enjeux à l'hôpital et en ville ? [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/20576/table-ronde-caen-20-01-2020.pdf>
72. Article 51 : un dispositif pour favoriser l'innovation en santé [Internet]. [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.paca.ars.sante.fr/article-51-un-dispositif-pour-favoriser-linnovation-en-sante>
73. PR / SPA / RIC – Centre Hospitalier de Denain – Etp-rhumatologie.org [Internet]. [cité 8 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.etp-rhumatologie.org/?p=879>
74. Découvrir l'application Hiboot+ [Internet]. [cité 8 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.hiboot.fr/decouvrir-application>
75. World preview 2016. In : Outlook to 2022; 2017 [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/wp16.pdf>
76. Les médicaments biosimilaires [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: [https://mdegraaf.scenari-community.org/Les%20m%C3%A9dicaments%20biosimilaires/co/Les\\_medicaments\\_biosimilaires.html](https://mdegraaf.scenari-community.org/Les%20m%C3%A9dicaments%20biosimilaires/co/Les_medicaments_biosimilaires.html)
77. Schaefferbeke T, Pham T, Richez C, Wendling D. Biosimilars: An opportunity. Position statement of the French Rheumatology Society (SFR) and Inflammatory Rheumatic Disease Club (CRI). Joint Bone Spine. juill 2018;85(4):399-402.
78. Jarrion Q, Azzouz B, Robinson J, Jolly D, Vallet C, Trenque T. Penetration rate of anti-TNF biosimilars and savings at 5 years after their introduction in French hospitals. Therapies. déc 2021;S0040595721002596.
79. Declerck P, Danesi R, Petersel D, Jacobs I. The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects. Drugs. avr 2017;77(6):671-7.
80. Vezér B, Buzás Z, Sebeszta M, Zrubka Z. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. Curr Med Res Opin. 3 mai 2016;32(5):829-34.
81. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) 2010. [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)
82. Dranitsaris G, Dorward K, Hatzimichael E, Amir E. Clinical trial design in biosimilar drug development. Invest New Drugs. avr 2013;31(2):479-87.
83. Tout savoir sur les médicaments génériques [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/medicaments-generiques/article/medicaments-generiques-questions-reponses>

84. LOI n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017 (1). 2016-1827 déc 23, 2016.
85. Article 64 - LOI n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 (1) - Légifrance [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000044553522](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000044553522)
86. Le Moniteur des Pharmacies. « Substitution » des biosimilaires : cet arrêté qui crée la surprise.
87. Tweehuysen L, Bemt BJJ, Ingen IL, Jong AJL, Laan WH, Hoogen FHJ, et al. Subjective Complaints as the Main Reason for Biosimilar Discontinuation After Open-Label Transition From Reference Infliximab to Biosimilar Infliximab. *Arthritis Rheumatol.* janv 2018;70(1):60-8.
88. Frantzen L, Cohen J-D, Tropé S, Beck M, Munos A, Sittler M-A, et al. Patients' information and perspectives on biosimilars in rheumatology: A French nation-wide survey. *Joint Bone Spine.* juill 2019;86(4):491-6.
89. Phytothérapie et arthrite - Ooreka [Internet]. Ooreka.fr. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: [//arthrite.ooreka.fr/comprendre/phytotherapie-et-arthrite](http://arthrite.ooreka.fr/comprendre/phytotherapie-et-arthrite)
90. La phytothérapie dans le traitement de l'arthrose [Internet]. VIDAL. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/arthrose-rhumatismes/phytotherapie-plantes.html>
91. Huiles essentielles pour l'arthrite - Ooreka [Internet]. Ooreka.fr. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: [//arthrite.ooreka.fr/comprendre/huiles-essentielles-arthrite](http://arthrite.ooreka.fr/comprendre/huiles-essentielles-arthrite)

## LISTE DES ANNEXES

**Annexe n°1** : Fiche du Club Rhumatismes et Inflammations « Que faire avant d'initier un anti-TNF ? »

**Annexe n°2** : Questionnaire à destination des patients

**Annexe n°3** : Certificat médical à remplir pour le voyage

**Annexe n°4** : Tableau récapitulatif des traitements ciblés et biosimilaires dans la spondyloarthrite axiale chez l'adulte

**Annexe n°5** : Fiches de délivrance à destination des officinaux

## Annexe n°1 : Fiche du Club Rhumatismes et Inflammations « Que faire avant d'initier un anti-TNF ? »

Prise en charge pratique des patients sous anti-TNF



### Que faire avant d'initier un anti-TNF ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Cette check-list a pour objectif de vous aider à chercher systématiquement les principales contre-indications ou précautions d'emploi des anti-TNF. Elle ne comprend pas le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement. En présence de l'un de ces signes, situations et/ou pathologies, se référer aux fiches pratiques correspondantes avant toute instauration d'un traitement par anti-TNF.

<b>À l'interrogatoire, rechercher :</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales)</li><li>- Antécédent ou contact avec un cas de tuberculose</li><li>- Antécédent de cancer solide, hémopathie, lymphome</li><li>- Antécédent d'affection prénéoplasique (polypose, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), œsophagite, dysplasie du col)</li><li>- Antécédent de sclérose en plaques, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante</li><li>- Antécédent d'affection auto-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite)</li><li>- Pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère</li><li>- Dyspnée d'effort et autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque</li><li>- Vaccination récente avec vaccin vivant (fièvre jaune, BCG)</li><li>- Grossesse, désir de grossesse.</li></ul>
<b>Les vaccinations :</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- On proposera une mise à jour des vaccinations avec vaccin inactivé sans retarder l'initiation du traitement</li><li>- Grippe annuelle</li><li>- DTPolio tous les 10 ans</li><li>- Vaccination contre le pneumocoque<ul style="list-style-type: none"><li>• Non préalablement vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans par le vaccin polysidique non conjugué 23-valent (PPV23 ou Pneumovax®) : une dose de vaccin conjugué 13-valent (PCV13 ou Prevenar13®) puis une dose de Pneumovax® au moins 2 mois après</li><li>• Vaccinés par Pneumovax® : attendre un délai d'au moins 1 an après la vaccination par Pneumovax® pour vacciner avec une dose de Prevenar13®. L'injection ultérieure du Pneumovax® sera pratiquée avec un délai minimal de 5 ans par rapport à la date de la dernière injection du Pneumovax®.</li></ul></li></ul>
<b>À l'examen clinique, rechercher :</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Fièvre</li><li>- Infection évolutive</li><li>- Adénopathies</li><li>- Signes orientant vers une néoplasie et/ou une hémopathie</li><li>- Signes d'insuffisance cardiaque décompensée</li><li>- Signes broncho-pulmonaires</li><li>- Signes d'auto-immunité</li><li>- Signes d'affection démyélinisante.</li></ul>

1

Que faire avant d'initier un anti-TNF ? • Novembre 2020



<p><b>Les examens complémentaires à demander systématiquement en 1<sup>ère</sup> intention :</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémogramme</li> <li>- Electrophorèse des protéines sériques</li> <li>- ASAT/ALAT</li> <li>- Radiographie du thorax</li> <li>- Test <i>in vitro</i> Quantiféron Gold® ou T-Spot-TB® ou Intradermoréaction à la tuberculine 5 UI (Tubertest®)                         <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si lors d'un précédent dépistage un traitement antituberculeux préventif a été prescrit, le dépistage ne sera pas renouvelé</li> <li>• Si un précédent dépistage &gt;2 ans était négatif, il est conseillé de le refaire</li> <li>• Si le dépistage n'a jamais été fait, il est recommandé de suivre les recommandations de l'ANSM pour le dépistage des tuberculoses latentes.</li> </ul> </li> <li>- Sérologies hépatites B et C et avec accord du patient, sérologie VIH</li> <li>- Anticorps anti-noyaux</li> <li>- Application des règles de bonnes pratiques de dépistage des facteurs de risque de néoplasie.</li> </ul>
<p><b>Contre-indications :</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</li> <li>- Tuberculose active, infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes</li> <li>- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV).</li> </ul>
<p><b>Précautions d'emploi :</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pathologies neurologiques démyélinisantes</li> <li>- Pneumopathie interstitielle</li> <li>- Affection auto-immune systémique</li> <li>- Affections malignes</li> <li>- Vaccination récente avec vaccin vivant.</li> </ul>

Pour plus de détails, se référer aux fiches correspondantes.

## Annexe n°2 : Questionnaire à destination des patients



### Questionnaire à destination des Patients

*Je réalise actuellement ma thèse d'exercice intitulée « Spondyloarthrites : prise en charge, accompagnement et conseils à l'officine ».*

*Dans ce cadre, il était important de mettre en place ce questionnaire afin d'étudier la connaissance des patients suivis pour une spondyloarthrite vis-à-vis de leur traitement, de mieux connaître leur mode de vie et également connaître la place du Pharmacien d'Officine dans la prise en charge de cette pathologie.*

Age :

Sexe :

Depuis combien de temps êtes-vous suivis pour une spondyloarthrite ?

**Quelles sont les articulations douloureuses ?**

Colonne vertébrale

Articulations sacro-iliaques (bassin)

Cage thoracique

Hanches

Genoux

Chevilles

Talon / tendon d'Achille / Plante de pied

Doigt / orteil

**Souffrez-vous d'atteintes extra-articulaires ?**

Non

Oui, lesquelles ?

Uvéite

Psoriasis

Maladie de Crohn

Rectocolite hémorragique

**Quel(s) est (sont) votre (vos) traitement(s) pour cette pathologie ?**

**Anti-inflammatoires** (ex : Célécoxib, Diclofénac, Ibuprofène, Naproxène...)

**Anti-douleurs** (ex : Paracétamol, codéine, tramadol...)

**ENBREL**® stylo sous-cutané

**BENEPALI**® stylo sous-cutané

**ERELZI**® stylo sous-cutané

**HUMIRA**® stylo sous-cutané

**AMGEVITA**® stylo sous-cutané

**IMRALDI**® stylo sous-cutané

**IDACIO**® stylo sous cutané

**HYRIMOZ**® stylo sous-cutané

**HULIO**® stylo sous-cutané

**SIMPONI**® stylo sous-cutané

**CIMZIA**® stylo sous-cutané

**COSENTYX**® stylo sous-cutané

**NOVATREX**® comprimés

**IMETH**® comprimés ou stylo sous-cutané

**INFLECTRA**® perfusion

**REMICADE**® perfusion

**REMSIMA**® perfusion

**FLIXABI**® perfusion

**SALAZOPYRINE**® comprimé

Comment estimez-vous la connaissance de votre maladie ?

Insuffisante	Plutôt faible	Moyenne	Plutôt bonne	Excellente

Comment estimez-vous la connaissance de votre pharmacien d'officine concernant votre traitement ?

Insuffisante	Plutôt faible	Moyenne	Plutôt bonne	Excellente

Votre pharmacien d'officine a-t-il toujours su répondre à vos questions concernant :

	Jamais demandé	Pas du tout	Plutôt non	Neutre	Plutôt oui	Tout à fait
Le désir de grossesse						
L'allaitement						
La démonstration du mode d'injection						
Le risque infectieux						
Les vaccins						
La conduite à tenir face à un oubli / retard d'injection						
La conduite à tenir en cas de voyage						

Des rappels sont-ils fait à chaque délivrance ?

Non

Oui, lesquels ?

Risque infectieux

Vaccins nécessaires

Conduite à tenir face à un oubli ou retard d'injection

Conduite à tenir en cas de voyage

Vous propose-t-on régulièrement un conteneur DASRI ?

Non

Oui, à quelle fréquence ?

Contact : manon.perus@gmail.com

**Annexe n°3 : Certificat médical à remplir pour le voyage**

**CERTIFICAT MEDICAL** *MEDICAL CERTIFICATE*

Docteur/Doctor \_\_\_\_\_

Adresse/ Address \_\_\_\_\_

Tel.

Je soussigné, Docteur \_\_\_\_\_  
*I, the undersigned, Doctor*

certifie que  Mme,  Melle,  Mr  
(Prénom et Nom) \_\_\_\_\_  
*certify that  Mrs,  Miss,  Mr*  
*Surname and Name*

souffre d'une pathologie inflammatoire chronique nécessitant la prise du traitement suivant administré en injections sous-cutanées : \_\_\_\_\_  
*Is affected of a chronic inflammatory disease and is treated for this condition with the following medication managed in subcutaneous injections:*

nom commercial/DCI \_\_\_\_\_

Ce traitement nécessite qu'il/elle puisse garder dans la cabine de l'avion le produit et les seringues nécessaires aux injections d'une part ; et d'autre part que ce produit puisse être maintenu à une température comprise entre +2° C et +8° C pendant la durée de son voyage.  
*This treatment requires that he/she be allowed to carry the drug and the needles used for the injections in the cabin of the plane. The drug must be maintained at an adequate temperature (between +2° C and +8° C) during the period of travel.*

Certificat médical établi à : \_\_\_\_\_  
*Medical certificate drawn up to*

Date : \_\_\_\_\_

Signature :

**NB: En aucun cas son traitement ne peut être interrompu.**  
***NB: Treatment must never be stopped.***

**Annexe n°4 :** Tableau récapitulatif des traitements ciblés et biosimilaires dans la spondyloarthrite axiale chez l'adulte

Classe thérapeutique	Molécule	Princeps	Formes disponibles : seringues et stylos (SC)	Conservation avant utilisation : Entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière Ne pas congeler <b>A la sortie du réfrigérateur :</b>	Posologie dans la SA (entretien)	Conditions de prescription	Modalités de manipulation	Principales CI et PE		
		Biosimilaire								
ANTI-TNF	INFLIXIMAB	REMICADE	<i>Réserve hospitalière (IV)</i>		5mg/kg toutes les 8 semaines	Réservé à l'usage hospitalier	IV sur 2h Surveillance 1 à 2h après la perfusion	<p><b>CI :</b> allergie, infections évolutive, locale, chronique, tuberculose active</p> <p><b>PE :</b> infection, immunosuppression</p>		
		FLIXABI								
		INFLECTRA								
	REMSIMA	IV + SC 120mg	< 25°C pendant 28 jours maximum sans remettre au réfrigérateur	120mg toutes les 2 semaines	Médicaments d'exception à prescription initiale hospitalière	Laisser la seringue/stylo à T° ambiante 15 à 30 minutes avant injection				
	ETANERCEPT	ENBREL		25mg 50mg			25mg x2/semaine ou 50mg x1/ semaine			
		BENEPALI								
		ERELZI								
	ADALIMUMAB	HUMIRA	20mg, 40mg, 80mg	< 25°C pendant 14 jours maximum Ne pas remettre au réfrigérateur			40mg toutes les 2 semaines		Renouvellements réservés aux spécialistes en rhumatologie	Ne doit pas être secoué
		AMGEVITA	20mg, 40mg							
		HULIO	40mg							
HYRIMOZ										
IDACIO										
IMRALDI										
YUFLIMA										
AMSPARITY										
CERTOLIZUMAB	CIMZIA	200mg	< 25°C pendant 10 jours maximum sans remettre au réfrigérateur	200 à 400mg toutes les 4 semaines	Ne jamais remettre le capuchon sur l'aiguille					
GOLIMUMAB	SIMPONI	50mg, 100mg	< 25°C pendant 30 jours maximum sans remettre au réfrigérateur	50mg toutes les 4 semaines	Jeter la seringue/stylo préremplie dans un collecteur DASTRI					
ANTI IL-17	SECUKINUMAB	COSENTYX	150mg/mL	< 30°C pendant 4 jours maximum Ne pas remettre au réfrigérateur	150mg toutes les 4 semaines					
	IXEKIZUMAB	TALTZ	80mg/mL	< 30°C pendant 5 jours maximum Ne pas remettre au réfrigérateur	80mg toutes les 4 semaines					
JAKi	TOFACITINIB	XELJANZ	5mg, 10mg 11mg LP	<b>A conserver à température ambiante</b>	5mg x 2/jour ou 11mg LP x1/jour					
	UPADACITINIB	RINVOQ	15mg		15mg x2/jour					

## Annexe n°5 : Fiches de délivrance à destination des officinaux

# ADALIMUMAB

HUMIRA, AMGEVITA, HULIO, HYRIMOZ, IMRALDI,  
YUFLYMA, AMSPARITY, IDACIO

⇒ *Stylo - Seringue*



### MECANISME D'ACTION :

L'Adalimumab est un anticorps monoclonal humain qui bloque le TNF soluble et membranaire : empêche l'interaction avec les Rc TNFR1 et TNFR2 à la surface cellulaire, permettant l'activation de la voie NF-κB avec synthèse de cytokines pro-inflammatoires.

→ **Blocage de la cascade inflammatoire**

### INDICATIONS EN RHUMATOLOGIE :

- Spondyloarthrite active sévère
- Polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère : en association avec le MTX
- Rhumatisme psoriasique actif et évolutif
- Psoriasis en plaques de l'adulte et de l'enfant

### PRESCRIPTIONS ET DELIVRANCE :

- Prescription initiale hospitalière annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie, en pédiatrie ou en médecine interne
- Médicament d'exception sur une ordonnance appropriée
- Délivrance en officine

### POSOLOGIE :

Rhumatologie	<b>Adalimumab 40mg 1 fois toutes les 2 semaines le même jour</b>
Oubli de prise	<b>Ne pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée</b> <u>Retard &lt; 1 semaine</u> : injection de la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier initial <u>Retard &gt; 1 semaine</u> : injection de la dose oubliée et un nouveau calendrier devra être établi

### CONTRE INDICATIONS :

- Hypersensibilité au PA / excipients
- Tuberculose active ou sepsis / infections opportunistes
- Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV)

### GROSSESSE :

L'utilisation d'Adalimumab chez la femme enceinte n'est pas recommandée : Adalimumab doit être donné à une femme enceinte uniquement en cas de réelle nécessité.

**Les études sont cependant rassurantes** concernant l'utilisation d'anti-TNF chez la femme enceinte.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée.

### ALLAITEMENT :

La concentration d'Adalimumab dans le lait est très faible voire indétectable : l'allaitement est possible sous Adalimumab

Schéma du stylo d'Humira® pré-rempli



Schéma d'un stylo biosimilaire pré-rempli

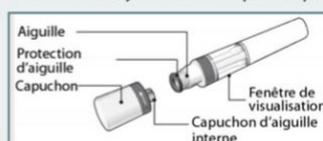
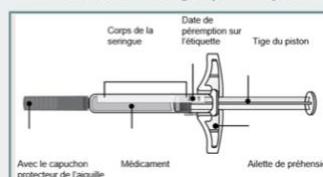


Schéma d'une seringue pré-remplie



## BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

- **Mise à jour des vaccinations** (contre indication aux vaccins vivants)
- **Recherche de tuberculose** : IDR, analyse de sang, radiographie thoracique pulmonaire
- **Recherche d'une infection** par le VHB, d'une **insuffisance cardiaque** congestive, d'une **atteinte neurologique**, de **tumeurs malignes** et de **troubles lymphoprolifératifs**

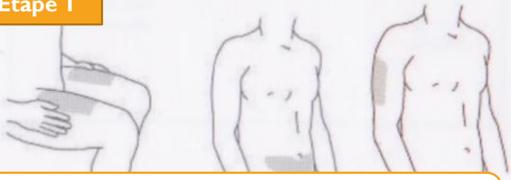
## MISES EN GARDE :

- **Risque infectieux** : surveillance attentive → le traitement par Adalimumab devra être suspendu en cas d'apparition de symptômes évoquant une infection
- Risque de réactivation de l'hépatite B, risque d'insuffisance cardiaque congestive, risque d'atteinte neurologique, risques hématologiques, risques d'allergies

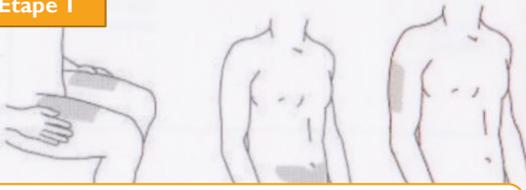
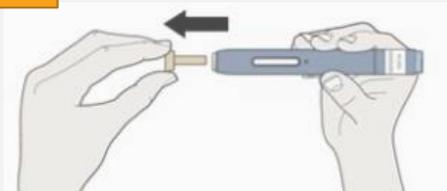
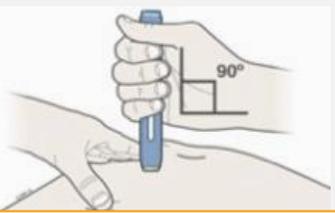
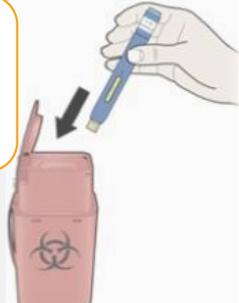
## CONSERVATION :

Adalimumab se conserve au réfrigérateur entre 2 et 8°C dans son emballage à l'abri de la lumière.  
En cas de rupture de la chaîne du froid, l'Adalimumab peut être conservé **14 jours** à température ambiante et à l'abri de la lumière, sans être remis au réfrigérateur

## MODALITES D'ADMINISTRATION DU STYLO D'HUMIRA A USAGE UNIQUE

<p><b>Étape 1</b></p>  <ul style="list-style-type: none"><li>- Désinfection des mains (eau/savon)</li><li>- Choisir le site d'injection + désinfecter</li><li>- Sortir le stylo 15 à 30 minutes avant injection</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Maintenir fermement sur la peau et appuyer sur le bouton prune</li><li>- « clic » en 10sec = début de l'injection</li><li>- Maintenir fermement le stylo</li></ul>  <p><b>Étape 4</b></p>
<p><b>Étape 2</b></p>  <ul style="list-style-type: none"><li>- Retirer le capuchon 1 gris (vérifier que la protection noire de l'aiguille a été enlevée avec le capuchon)</li><li>- Ne pas utiliser si le stylo tombe quand le protège-aiguille est retiré</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- L'injection est terminée quand l'indicateur jaune arrête de bouger</li><li>- Enlever le stylo du site d'injection</li><li>- Nettoyer si sang (coton/gaze + pansement)</li></ul>  <p><b>Étape 5</b></p>
<p><b>Étape 3</b></p>  <ul style="list-style-type: none"><li>- Retirer le capuchon 2 prune</li><li>- Diriger le stylo de sorte à ce que la flèche blanche pointe le site d'injection</li></ul>	<p>Jeter immédiatement dans un collecteur DASRI</p>  <p><b>Étape 6</b></p>

## MODALITES D'ADMINISTRATION DU STYLO BIOSIMILAIRE A USAGE UNIQUE

<p><b>Étape 1</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>- Désinfection des mains (eau/savon)</li> <li>- Choisir le site d'injection + désinfecter</li> <li>- Sortir le stylo 15 à 30 minutes avant injection</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maintenir fermement sur la peau et appuyer sur le bouton</li> <li>- Premier « clic » = aiguille insérée</li> </ul>  <p><b>Étape 4</b></p>
<p><b>Étape 2</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retirer le capuchon</li> <li>- Ne pas utiliser si le stylo tombe quand le protège aiguille est retiré</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rester enfoncé jusqu'au 2<sup>e</sup> « clic » (5-15s)</li> <li>- Enlever le stylo du site d'injection</li> <li>- Nettoyer si sang (coton/gaze + pansement)</li> </ul>  <p><b>Étape 5</b></p>
<p><b>Étape 3</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placer le stylo à 90° sur peau propre</li> <li>- Pousser fermement afin que la sécurité glisse sous la membrane transparente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vérifier la présence de l'indicateur coloré = injectée</li> <li>- Jeter immédiatement dans un collecteur DASRI</li> </ul>  <p><b>Étape 6</b></p>

**NB :** Les stylos Imraldi®, Hyrimoz® et Hulio® n'ont pas de bouton sur la partie supérieure  
 → l'injection se fait en appuyant fermement le stylo contre le site d'injection

## MODALITES D'ADMINISTRATION DE LA SERINGUE PREREMPLIE A USAGE UNIQUE

### Étape 1



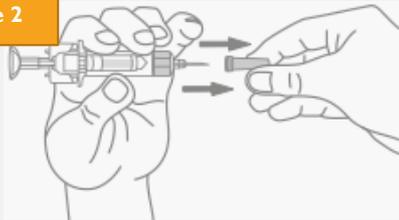
- Désinfection des mains (eau/savon)
- Choisir le site d'injection + désinfecter

Injecter la totalité en enfonçant le piston jusqu'à ce que la tête du piston se trouve entièrement entre les ailettes de protection de l'aiguille

### Étape 4



### Étape 2



- Retirer le protège aiguille
- Ne pas utiliser si la seringue tombe quand le protège aiguille est retiré

- Retirer l'aiguille en maintenant le pouce appuyé
- Retirer doucement le pouce du piston pour que l'aiguille rentre dans le protège aiguille
- Nettoyer si sang (gaze/coton)

Figure 8

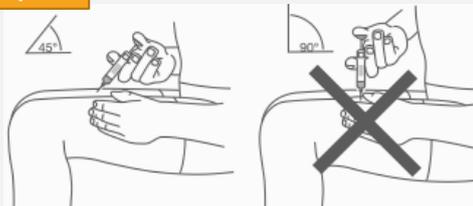


Figure 9



### Étape 5

### Étape 3



- Placer la seringue à 45° sur peau propre
- Insérer l'aiguille dans la peau autant que possible en un seul mouvement rapide

Jeter immédiatement la seringue dans un collecteur DASRI

### Étape 6



## CHIRURGIE :

- **Soins dentaires** : arrêt d'Adalimumab et antibioprofylaxie pour prévenir le risque infectieux
- **Chirurgie « en urgence »** : arrêt d'Adalimumab, antibioprofylaxie, surveillance rigoureuse post-opératoire, reprise du traitement autorisée uniquement après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

## CONSEILS AUX VOYAGEURS :

Les laboratoires mettent à disposition des sacs isothermes pour le transport, il convient également de faire remplir un formulaire par le médecin traitant ou le spécialiste certifiant la nécessité pour le patient d'emporter son traitement dans l'avion / le train.

# REMSIMA® (INFLIXIMAB)

→ Stylo - Seringue



## MECANISME D'ACTION :

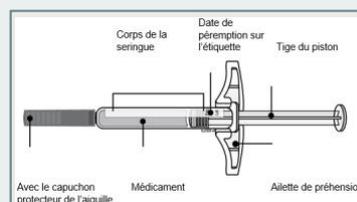
L'Infliximab est un anticorps chimérique qui se lie aux formes solubles et membranaires du TNF en formant un complexe stable.

→ **Inhibition de l'activité du TNF et blocage de la cascade inflammatoire.**

## INDICATIONS EN RHUMATOLOGIE :

- **Spondyloarthrite axiale active**
- **Polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère** : en association avec le MTX
- **Rhumatisme psoriasique actif et évolutif** : seul ou en association avec le MTX
- **Psoriasis en plaques**

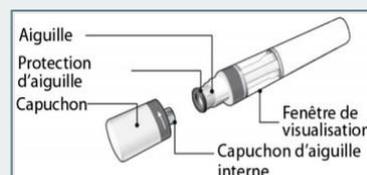
Schéma de la seringue pré-remplie



## PRESCRIPTIONS ET DELIVRANCE :

- Prescription initiale hospitalière annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, médecine interne et en dermatologie
- Médicament d'exception sur une ordonnance appropriée
- Délivrance en officine

Schéma du stylo pré-rempli



## POSOLOGIE :

<b>Rhumatologie</b>	<b>Remsima® 120mg toutes les 2 semaines le même jour</b> ⚠️ Traitement <u>relai</u> après au moins 2 perfusions IV en HDJ
<b>Oubli de prise</b>	<b>Ne pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée</b> <u>Retard &lt; 1 semaine</u> : injection de la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier initial <u>Retard &gt; 1 semaine</u> : injection de la dose oubliée et un nouveau calendrier devra être établi

## CONTRE INDICATIONS :

- Hypersensibilité au PA / excipients
- Tuberculose active ou sepsis / infections opportunistes
- Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV)

## GROSSESSE :

Remsima® doit être donné à une femme enceinte uniquement en cas de réelle nécessité : **Les études sont cependant rassurantes** concernant l'utilisation de Remsima® chez la femme enceinte.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée.

## ALLAITEMENT :

La concentration de Remsima® dans le lait est très faible voire indétectable : l'allaitement est possible sous Remsima®

## BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

- **Mise à jour des vaccinations** (contre indication aux vaccins vivants)
- **Recherche de tuberculose** : IDR, analyse de sang, radiographie thoracique pulmonaire
- **Recherche d'une infection** par le VHB, d'une **insuffisance cardiaque** congestive, d'une **atteinte neurologique**, de **tumeurs malignes** et de **troubles lymphoprolifératifs**

## MISES EN GARDE :

- **Risque infectieux** : surveillance attentive → le traitement par Remsima® devra être suspendu en cas d'apparition de symptômes évoquant une infection
- Risque de réactivation de l'hépatite B, risque d'insuffisance cardiaque congestive, risque d'atteinte neurologique, risques hématologiques, risques d'allergies

## CONSERVATION :

Remsima® se conserve au réfrigérateur entre 2 et 8°C dans son emballage à l'abri de la lumière. En cas de rupture de la chaîne du froid, Remsima® peut être conservé **28 jours** à température ambiante sans et à l'abri de la lumière être remis au réfrigérateur

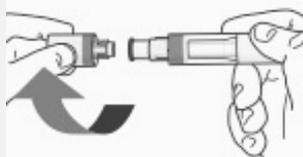
## MODALITES D'ADMINISTRATION DU STYLO PREREMPLI A USAGE UNIQUE

### Étape 1



- Désinfection des mains (eau/savon)
- Choisir le site d'injection + désinfecter
- Sortir le stylo 15 à 30 minutes avant injection

### Étape 2



- Retirer le protège aiguille
- Ne pas utiliser si le stylo tombe quand le protège aiguille est retiré

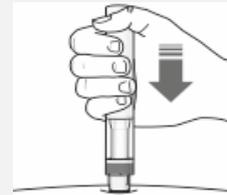
### Étape 3



- Placer le stylo à 90° sur peau propre
- Pousser fermement afin que la sécurité glisse sous la membrane transparente

- Maintenir fermement sur la peau
- Premier « clic » = aiguille insérée

### Étape 4



- Rester enfoncé jusqu'au 2<sup>e</sup> « clic » (15s)
- Enlever le stylo du site d'injection
- Nettoyer si sang (coton/gaze + pansement)

### Étape 5



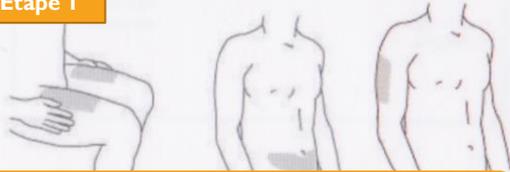
- Vérifier la présence de l'indicateur coloré = injecté
- Jeter immédiatement dans un collecteur DASRI

### Étape 6



## MODALITES D'ADMINISTRATION DE LA SERINGUE PREREMPLIE A USAGE UNIQUE

### Étape 1



- Désinfection des mains (eau/savon)
- Choisir le site d'injection + désinfecter
- Sortir le seringue 15 à 30 minutes avant injection

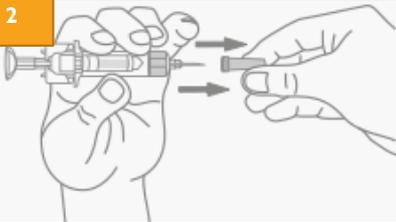
Injecter la totalité en enfonçant le piston jusqu'à ce que la tête du piston se trouve entièrement entre les ailettes de protection de l'aiguille

### Étape 4



- Retirer l'aiguille en maintenant le pouce appuyé
- Retirer doucement le pouce du piston pour que l'aiguille rentre dans le protégé aiguille
- Nettoyer si sang (gaze/coton)

### Étape 2



- Retirer le protégé aiguille
- Ne pas utiliser si la seringue tombe quand le protégé aiguille est retiré

Figure 8

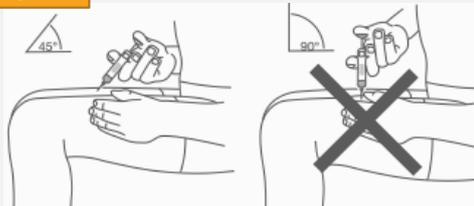


Figure 9



### Étape 5

### Étape 3



- Placer la seringue à 45° sur peau propre
- Insérer l'aiguille dans la peau autant que possible en un seul mouvement rapide

Jeter immédiatement la seringue dans un collecteur DASRI

### Étape 6



## CHIRURGIE :

- **Soins dentaires** : arrêt du Remsima® et antibioprophylaxie pour prévenir le risque infectieux
- **Chirurgie « en urgence »** : arrêt du Remsima®, antibioprophylaxie, surveillance rigoureuse post-opératoire, reprise du traitement autorisée uniquement après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

## CONSEILS AUX VOYAGEURS :

Celltrion Healthcare met à disposition des sacs isothermes pour le transport, il convient également de faire remplir un formulaire par le médecin traitant ou le spécialiste certifiant la nécessité pour le patient d'emporter son traitement dans l'avion / le train.

# SIMPONI® (GOLIMUMAB)

⇒ Stylo - Seringue



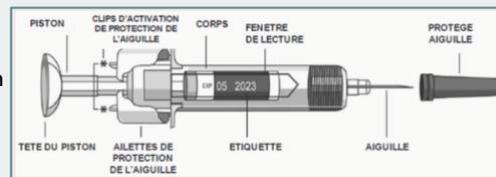
## MECANISME D'ACTION :

Le Golimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 formant des complexes stables avec le TNF transmembranaire et le TNF soluble. Cette liaison empêche la liaison du TNF à ses récepteurs et bloque l'action pro-inflammatoire du TNF.

## INDICATIONS EN RHUMATOLOGIE :

- Spondyloarthrite active sévère
- Polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère : en association avec le MTX
- Rhumatisme psoriasique actif et évolutif : seul ou en association avec le MTX

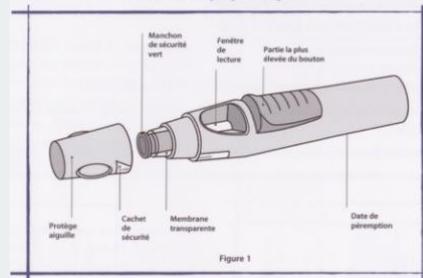
Schéma de la Seringue pré-remplie



## PRESCRIPTIONS ET DELIVRANCE :

- Prescription initiale hospitalière annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en pédiatrie ou en médecine interne
- Médicament d'exception sur une ordonnance appropriée
- Délivrance en officine

Schéma du stylo prérempli



## POSOLOGIE :

	<b>Simponi® 50mg 1 fois par mois à la même date</b>
<b>Rhumatologie</b>	<u>Patients &gt; 100kg avec une réponse insatisfaisante après 3-4 doses</u> : augmentation possible de la dose de Simponi® à 100mg 1 fois par mois ( <i>risque accru de certains effets indésirables</i> )
<b>Oubli de prise</b>	<b>Ne pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée</b> <u>Retard ≤ 2 semaines</u> : injection de la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier mensuel initial <u>Retard &gt; 2 semaines</u> : injection de la dose oubliée et un nouveau calendrier mensuel devra être établi

## CONTRE INDICATIONS :

- Hypersensibilité au PA / excipients
- Tuberculose active ou sepsis / infections opportunistes
- Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV)

## GROSSESSE :

L'utilisation de Simponi® chez la femme enceinte n'est pas recommandée : Simponi® doit être donné à une femme enceinte uniquement en cas de réelle nécessité.

**Les études sont cependant rassurantes** concernant l'utilisation d'anti-TNF chez la femme enceinte.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée.

## ALLAITEMENT :

La concentration de Simponi® dans le lait est très faible voire indétectable : l'allaitement est possible sous Simponi

## BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

- **Mise à jour des vaccinations** (contre indication aux vaccins vivants)
- **Recherche de tuberculose** : IDR, analyse de sang, radiographie thoracique pulmonaire
- **Recherche d'une infection** par le VHB, d'une **insuffisance cardiaque** congestive, d'une **atteinte neurologique**, de **tumeurs malignes** et de **troubles lymphoprolifératifs**

## MISES EN GARDE :

- **Risque infectieux** : surveillance attentive → le traitement par Simponi® devra être suspendu en cas d'apparition de symptômes évoquant une infection
- Risque de réactivation de l'hépatite B, risque d'insuffisance cardiaque congestive, risque d'atteinte neurologique, risques hématologiques, risques d'allergies

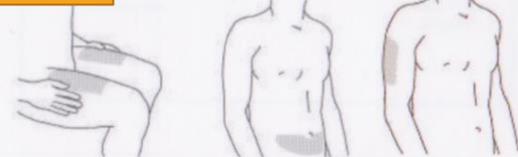
## CONSERVATION :

Simponi® se conserve au réfrigérateur entre 2 et 8°C dans son emballage à l'abri de la lumière.

En cas de rupture de la chaîne du froid, Simponi® peut être conservé **30 jours** à température ambiante et à l'abri de la lumière, sans être remis au réfrigérateur.

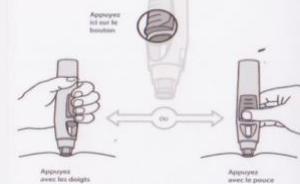
## MODALITES D'ADMINISTRATION DU STYLO PREREMPLI A USAGE UNIQUE

### Étape 1



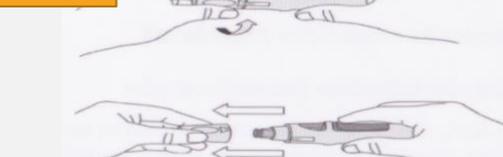
- Désinfection des mains (eau/savon)
- Choisir le site d'injection + désinfecter
- Sortir le stylo 15 à 30 minutes avant injection

- Maintenir fermement sur la peau et appuyer sur le bouton
- Premier « clic » = aiguille insérée



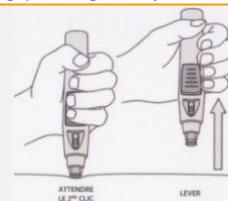
### Étape 4

### Étape 2



- Retirer le protège aiguille
- Ne pas utiliser si le stylo tombe quand le protège aiguille est retiré

- Rester enfoncé jusqu'au 2<sup>e</sup> « clic » (5-15s)
- Enlever le stylo du site d'injection
- Nettoyer si sang (coton/gaze + pansement)



### Étape 5

### Étape 3



- Placer le stylo à 90° sur peau propre
- Pousser fermement afin que la sécurité glisse sous la membrane transparente

- Vérifier la présence de l'indicateur jaune = injectée
- Jeter immédiatement dans un collecteur DASRI



### Étape 6

## MODALITES D'ADMINISTRATION DE LA SERINGUE PREREMPLIE A USAGE UNIQUE

### Étape 1



- Désinfection des mains (eau/savon)
- Choisir le site d'injection + désinfecter
- Sortir le seringue 15 à 30 minutes avant injection

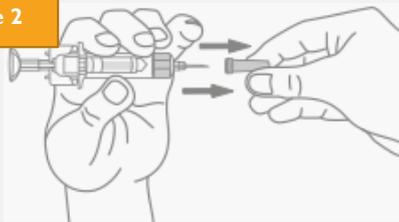
Injecter la totalité en enfonçant le piston jusqu'à ce que la tête du piston se trouve entièrement entre les ailettes de protection de l'aiguille

### Étape 4



- Retirer l'aiguille en maintenant le pouce appuyé
- Retirer doucement le pouce pour que l'aiguille rentre dans le protège aiguille
- Nettoyer si sang (gaze/coton)

### Étape 2



- Retirer le protège aiguille
- Ne pas utiliser si la seringue tombe quand le protège aiguille est retiré

Figure 8

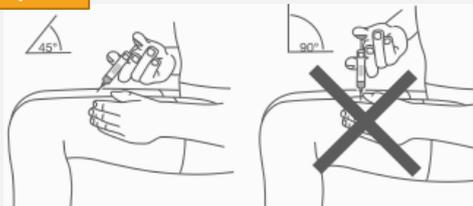


Figure 9



### Étape 5

### Étape 3



- Placer la seringue à 45° sur peau propre
- Insérer l'aiguille dans la peau autant que possible en un seul mouvement rapide

Jeter immédiatement la seringue dans un collecteur DASRI

### Étape 6



## CHIRURGIE :

- **Soins dentaires** : arrêt du Simponi® et antibioprophylaxie pour prévenir le risque infectieux
- **Chirurgie « en urgence »** : arrêt du Simponi®, antibioprophylaxie, surveillance rigoureuse post-opératoire, reprise du traitement autorisée uniquement après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

## CONSEILS AUX VOYAGEURS :

MSD France met à disposition des sacs isothermes pour le transport, il convient également de faire remplir un formulaire par le médecin traitant ou le spécialiste certifiant la nécessité pour le patient d'emporter son traitement dans l'avion / le train.

# CIMZIA® (CERTOLIZUMAB)

⇒ Stylo - Seringue



## MECANISME D'ACTION :

Le Certolizumab pegol est un anticorps monoclonal humain qui fixe et neutralise le TNF soluble et transmembranaire.

## INDICATIONS EN RHUMATOLOGIE :

- Spondyloarthrite axiale active
- Polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère : en association avec le MTX
- Rhumatisme psoriasique actif et évolutif : seul ou en association avec le MTX
- Psoriasis en plaques



Schéma de la seringue pré-remplie

## PRESCRIPTIONS ET DELIVRANCE :

- Prescription initiale hospitalière annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne et en dermatologie
- Médicament d'exception sur une ordonnance appropriée
- Délivrance en officine

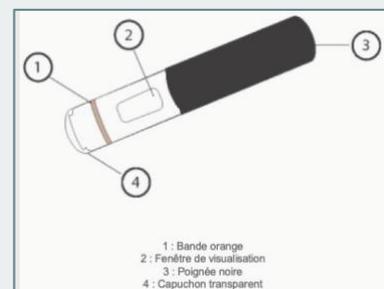


Schéma du stylo pré-rempli

## POSOLOGIE :

<b>Rhumatologie</b>	<b>Cimzia® 200mg toutes les 2 semaines le même jour</b>
<b>Oubli de prise</b>	<p><b>Ne pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée</b></p> <p><u>Retard &lt; 1 semaine</u>: injection de la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier initial</p> <p><u>Retard ≥ 1 semaine</u>: injection de la dose oubliée et un nouveau calendrier devra être établi</p>

## CONTRE INDICATIONS :

- Hypersensibilité au PA / excipients
- Tuberculose active ou sepsis / infections opportunistes
- Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV)

## GROSSESSE :

Cimzia® doit être donné à une femme enceinte uniquement en cas de réelle nécessité : **Les études sont cependant rassurantes** concernant l'utilisation de Cimzia® chez la femme enceinte, le PEG permet d'éviter le passage de la barrière placentaire.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée.

## ALLAITEMENT :

La concentration de Cimzia® dans le lait est très faible voire indétectable : l'allaitement est possible sous Cimzia®

## BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

- **Mise à jour des vaccinations** (contre indication aux vaccins vivants)
- **Recherche de tuberculose** : IDR, analyse de sang, radiographie thoracique pulmonaire
- **Recherche d'une infection** par le VHB, d'une **insuffisance cardiaque** congestive, d'une **atteinte neurologique**, de **tumeurs malignes** et de **troubles lymphoprolifératifs**

## MISES EN GARDE :

- **Risque infectieux** : surveillance attentive → le traitement par Cimzia® devra être suspendu en cas d'apparition de symptômes évoquant une infection
- Risque de réactivation de l'hépatite B, risque d'insuffisance cardiaque congestive, risque d'atteinte neurologique, risques hématologiques, risques d'allergies

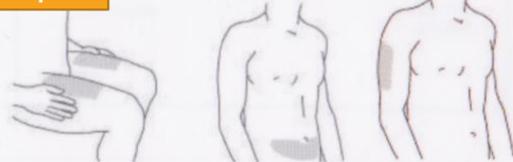
## CONSERVATION :

Cimzia® se conserve au réfrigérateur entre 2 et 8°C dans son emballage à l'abri de la lumière.

En cas de rupture de la chaîne du froid, Cimzia® peut être conservé **10 jours** à température ambiante et à l'abri de la lumière, sans être remis au réfrigérateur

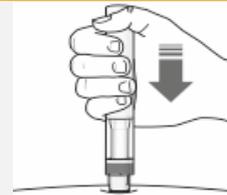
## MODALITES D'ADMINISTRATION DU STYLO PREREMPLI A USAGE UNIQUE

### Étape 1



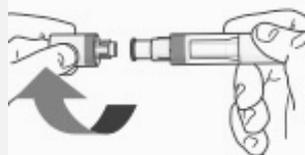
- Désinfection des mains (eau/savon)
- Choisir le site d'injection + désinfecter
- Sortir le stylo 15 à 30 minutes avant injection

- Maintenir fermement sur la peau et appuyer sur le bouton
- Premier « clic » = aiguille insérée



### Étape 4

### Étape 2



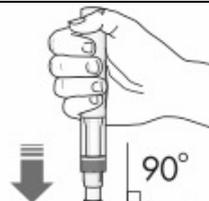
- Retirer le protège aiguille
- Ne pas utiliser si le stylo tombe quand le protège aiguille est retiré

- Rester enfoncé jusqu'au 2<sup>e</sup> « clic » (15s)
- Enlever le stylo du site d'injection
- Nettoyer si sang (coton/gaze + pansement)



### Étape 5

### Étape 3



- Placer le stylo à 90° sur peau propre
- Pousser fermement afin que la sécurité glisse sous la membrane transparente

- Vérifier la présence de l'indicateur jaune = injecté
- Jeter immédiatement dans un collecteur DASRI



### Étape 6

## MODALITES D'ADMINISTRATION DE LA SERINGUE PREREMPLIE A USAGE UNIQUE

### Étape 1



- Désinfection des mains (eau/savon)
- Choisir le site d'injection + désinfecter
- Sortir le seringue 15 à 30 minutes avant injection

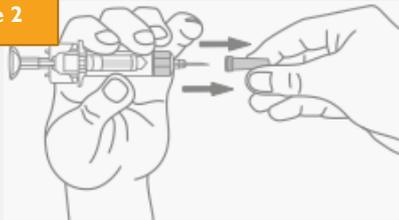
Injecter la totalité en enfonçant le piston jusqu'à ce que la tête du piston se trouve entièrement entre les ailettes de protection de l'aiguille

### Étape 4



- Retirer l'aiguille en maintenant le pouce appuyé
- Retirer doucement le pouce pour que l'aiguille rentre dans le protège aiguille
- Nettoyer si sang (gaze/coton)

### Étape 2

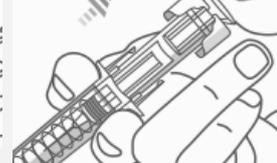


- Retirer le protège aiguille
- Ne pas utiliser si la seringue tombe quand le protège aiguille est retiré

Figure 8

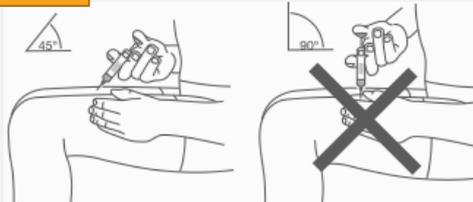


Figure 9



### Étape 5

### Étape 3



- Placer la seringue à 45° sur peau propre
- Insérer l'aiguille dans la peau autant que possible en un seul mouvement rapide

Jeter immédiatement la seringue dans un collecteur DASRI



### Étape 6

## CHIRURGIE :

- **Soins dentaires** : arrêt du Cimzia® et antibioprophylaxie pour prévenir le risque infectieux
- **Chirurgie « en urgence »** : arrêt du Cimzia®, antibioprophylaxie, surveillance rigoureuse post-opératoire, reprise du traitement autorisée uniquement après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

## CONSEILS AUX VOYAGEURS :

UCB Pharma met à disposition des sacs isothermes pour le transport, il convient également de faire remplir un formulaire par le médecin traitant ou le spécialiste certifiant la nécessité pour le patient d'emporter son traitement dans l'avion / le train.

# ETANERCEPT

ENBREL, BENEPALI, ERELZI

→ *Stylo - Seringue*



## MECANISME D'ACTION :

L'Etanercept est une protéine de fusion qui inhibe compétitivement la liaison du TNF aux récepteurs de surface provoquant un blocage des réponses cellulaires.

→ **Blocage de la cascade inflammatoire**

## INDICATIONS EN RHUMATOLOGIE :

- Spondyloarthrite active sévère
- Polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère
- Rhumatisme psoriasique actif et évolutif
- Arthrite juvénile chez l'enfant > 2 ans
- Psoriasis chez l'adulte et l'enfant > 6 ans

## PRESCRIPTIONS ET DELIVRANCE :

- Prescription initiale hospitalière annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie et en pédiatrie
- Médicament d'exception sur une ordonnance appropriée
- Délivrance en officine

## POSOLOGIE :

<b>Rhumatologie</b>	<b>Etanercept 50mg 1 fois par semaine le même jour Ou 25mg 2 fois par semaine les mêmes jours</b>	
<b>Oubli de prise</b>	<b>Ne pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée</b>	
	1 injection / semaine	<u>Retard &lt; 3 jours</u> : injection de la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier initial <u>Retard &gt; 3 jours</u> : injection de la dose oubliée et un nouveau calendrier devra être établi
	2 injections / semaine	<u>Retard &lt; 1 jour</u> : injection de la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier initial <u>Retard &gt; 1 jour</u> : injection de la dose oubliée et un nouveau calendrier devra être établi

## CONTRE INDICATIONS :

- Hypersensibilité au PA / excipients
- Tuberculose active ou sepsis / infections opportunistes
- Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV)

## ALLAITEMENT :

La concentration d'Etanercept dans le lait est très faible voire indétectable : l'allaitement est possible sous Etanercept

## GROSSESSE :

L'utilisation d'Etanercept chez la femme enceinte n'est pas recommandée : Etanercept doit être donné à une femme enceinte uniquement en cas de réelle nécessité.

→ **Les études sont cependant rassurantes** concernant l'utilisation d'anti-TNF chez la femme enceinte.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée.

Schéma d'un stylo Etanercept pré-rempli

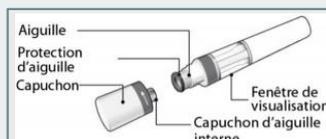
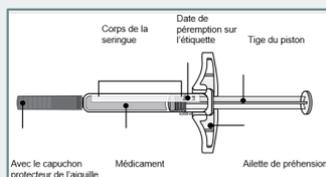


Schéma d'une seringue pré-remplie



## BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

- **Mise à jour des vaccinations** (contre indication aux vaccins vivants)
- **Recherche de tuberculose** : IDR, analyse de sang, radiographie thoracique pulmonaire
- **Recherche d'une infection** par le VHB, d'une **insuffisance cardiaque** congestive, d'une **atteinte neurologique**, de **tumeurs malignes** et de **troubles lymphoprolifératifs**

## MISES EN GARDE :

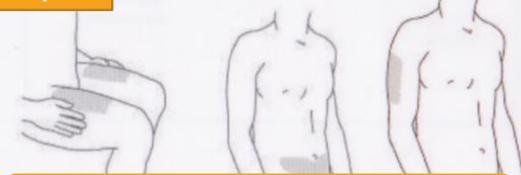
- **Risque infectieux** : surveillance attentive → le traitement par Etanercept devra être suspendu en cas d'apparition de symptômes évoquant une infection
- Risque de réactivation de l'hépatite B, risque d'insuffisance cardiaque congestive, risque d'atteinte neurologique, risques hématologiques, risques d'allergies

## CONSERVATION :

Etanercept se conserve au réfrigérateur entre 2 et 8°C dans son emballage à l'abri de la lumière.  
En cas de rupture de la chaîne du froid, l'Etanercept peut être conservé **28 jours** à température ambiante et à l'abri de la lumière, sans être remis au réfrigérateur.

## MODALITES D'ADMINISTRATION DU STYLO D'ENBREL A USAGE UNIQUE

### Étape 1



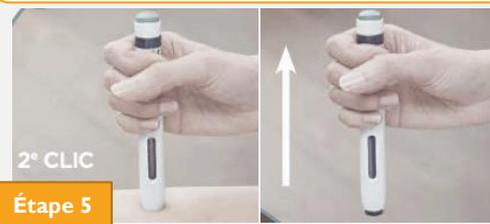
- Désinfection des mains (eau/savon)
- Choisir le site d'injection + désinfecter
- Sortir le stylo 15 à 30 minutes avant injection

- Maintenir fermement sur la peau et appuyer sur le bouton
- Premier « clic » = aiguille insérée



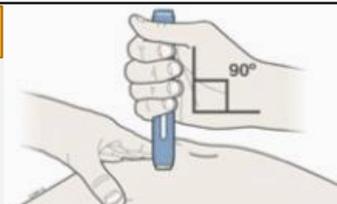
### Étape 4

- Rester enfoncé jusqu'au 2<sup>e</sup> « clic » (10s)
- Enlever le stylo du site d'injection
- Nettoyer si sang (coton/gaze + pansement)



### Étape 5

### Étape 3



- Placer le stylo à 90° sur peau propre
- Pousser fermement afin que la sécurité glisse sous la membrane transparente

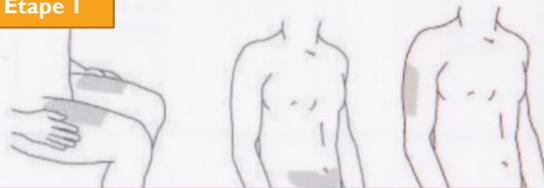
Jeter immédiatement dans un collecteur DASRI



### Étape 6

## MODALITES D'ADMINISTRATION DU STYLO BIOSIMILAIRE A USAGE UNIQUE

### Étape 1



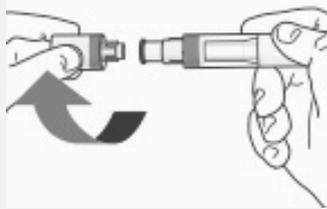
- Désinfection des mains (eau/savon)
- Choisir le site d'injection + désinfecter
- Sortir le stylo 15 à 30 minutes avant injection

- Maintenir fermement sur la peau
- Premier « clic » = aiguille insérée



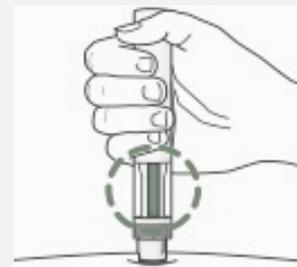
### Étape 4

### Étape 2



- Retirer le capuchon
- Ne pas utiliser si le stylo tombe quand le protège-aiguille est retiré

- Rester enfoncé jusqu'au 2<sup>e</sup> « clic » (5-15s)
- Enlever le stylo du site d'injection
- Nettoyer si sang (coton/gaze + pansement)



### Étape 5

### Étape 3



- Placer le stylo à 90° sur peau propre
- Pousser fermement afin que la sécurité glisse sous la membrane transparente

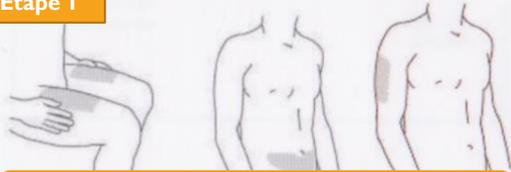
- Vérifier la présence de l'indicateur coloré = injecté
- Jeter immédiatement dans un collecteur DASRI



### Étape 6

## MODALITES D'ADMINISTRATION DE LA SERINGUE PREREMPLIE A USAGE UNIQUE

### Étape 1



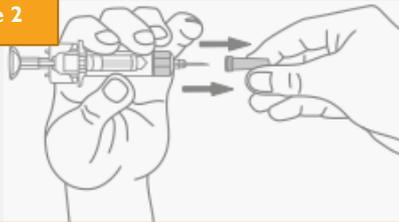
- Désinfection des mains (eau/savon)
- Choisir le site d'injection + désinfecter

Injecter la totalité en enfonçant le piston jusqu'à ce que la tête du piston se trouve entièrement entre les ailettes de protection de l'aiguille

### Étape 4



### Étape 2



- Retirer le protège aiguille
- Ne pas utiliser si la seringue tombe quand le protège aiguille est retiré

- Retirer l'aiguille en maintenant le pouce appuyé
- Retirer doucement le pouce du piston pour que l'aiguille rentre dans le protège aiguille
- Nettoyer si sang (gaze/coton)

Figure 8

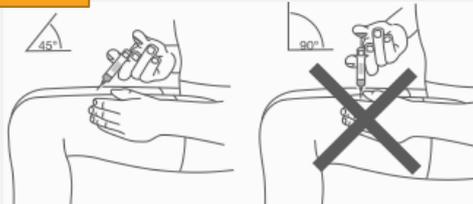


Figure 9



### Étape 5

### Étape 3



- Placer la seringue à 45° sur peau propre
- Insérer l'aiguille dans la peau autant que possible en un seul mouvement rapide

Jeter immédiatement la seringue dans un collecteur DASRI

### Étape 6



## CHIRURGIE :

- **Soins dentaires** : arrêt de l'Etanercept et antibioprophylaxie pour prévenir le risque infectieux
- **Chirurgie « en urgence »** : arrêt d'Etanercept, antibioprophylaxie, surveillance rigoureuse post-opératoire, reprise du traitement autorisée uniquement après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

## CONSEILS AUX VOYAGEURS :

Les laboratoires mettent à disposition des sacs isothermes pour le transport, il convient également de faire remplir un formulaire par le médecin traitant ou le spécialiste certifiant la nécessité pour le patient d'emporter son traitement dans l'avion / le train.

# COSENTYX® (SECUKINUMAB)

→ Stylo - Seringue



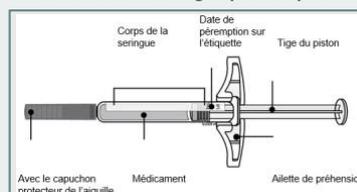
## MECANISME D'ACTION :

Le Sécukinumab est un anticorps monoclonal humain qui reconnaît et se lie à l'IL-17A et empêche son interaction avec son récepteur : inhibition de la libération de cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines et de médiateurs des lésions tissulaires.

## INDICATIONS EN RHUMATOLOGIE :

- Spondyloarthrite axiale active
- Rhumatisme psoriasique actif et évolutif : seul on en association avec le MTX
- Psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte et de l'enfant

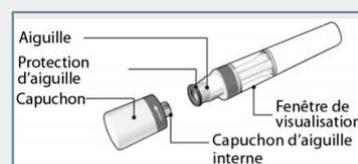
Schéma de la seringue pré-remplie



## PRESCRIPTIONS ET DELIVRANCE :

- Prescription initiale hospitalière annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie, en pédiatrie ou en médecine interne
- Médicament d'exception sur une ordonnance appropriée
- Délivrance en officine

Schéma du stylo pré-rempli



## POSOLOGIE :

Rhumatologie	<b>Cosentyx® 150mg tous les mois à la même date</b>
Oubli de prise	<b>Ne pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée</b> <u>Retard &lt; 2 semaines</u> : injection de la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier initial <u>Retard &gt; 2 semaines</u> : injection de la dose oubliée et un nouveau calendrier devra être établi

## CONTRE INDICATIONS :

- Hypersensibilité au PA / excipients
- Tuberculose active ou sepsis / infections opportunistes
- Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV)

## GROSSESSE :

Cosentyx® n'est **pas recommandé pendant la grossesse** en l'absence de données suffisantes : une alternative par anti-TNF sera conseillée

## ALLAITEMENT :

Cosentyx® n'est **pas recommandé pendant l'allaitement** en l'absence de données suffisantes : une alternative par anti-TNF sera conseillée

## BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

- **Mise à jour des vaccinations** (contre indication aux vaccins vivants)
- **Recherche de tuberculose** : IDR, analyse de sang, radiographie thoracique pulmonaire
- **Recherche d'une infection** par le VHB, d'une **insuffisance cardiaque** congestive, d'une **atteinte neurologique**, de **tumeurs malignes** et de **troubles lymphoprolifératifs**

## MISES EN GARDE :

- **Risque infectieux** : surveillance attentive → le traitement par Cosentyx® devra être suspendu en cas d'apparition de symptômes évoquant une infection
- Risque de réactivation de l'hépatite B, risque d'insuffisance cardiaque congestive, risque d'atteinte neurologique, risques hématologiques, risques d'allergies

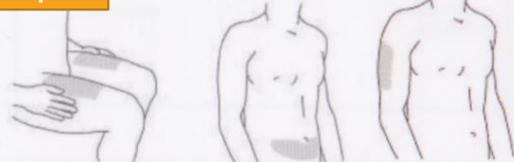
## CONSERVATION :

Cosentyx® se conserve au réfrigérateur entre 2 et 8°C dans son emballage à l'abri de la lumière.

En cas de rupture de la chaîne du froid, Cosentyx® peut être conservé **4 jours** à température ambiante et à l'abri de la lumière, sans être remis au réfrigérateur

## MODALITES D'ADMINISTRATION DU STYLO PREREMPLI A USAGE UNIQUE

### Étape 1



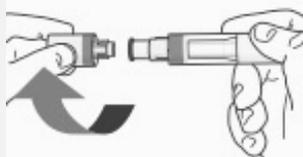
- Désinfection des mains (eau/savon)
- Choisir le site d'injection + désinfecter
- Sortir le stylo 15 à 30 minutes avant injection

- Maintenir fermement sur la peau
- Premier « clic » = aiguille insérée



### Étape 4

### Étape 2



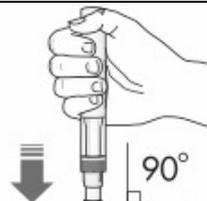
- Retirer le protège aiguille
- Ne pas utiliser si le stylo tombe quand le protège aiguille est retiré

- Rester enfoncé jusqu'au 2<sup>e</sup> « clic » (15s)
- Enlever le stylo du site d'injection
- Nettoyer si sang (coton/gaze + pansement)



### Étape 5

### Étape 3



- Placer le stylo à 90° sur peau propre
- Pousser fermement afin que la sécurité glisse sous la membrane transparente

- Vérifier la présence de l'indicateur coloré = injecté
- Jeter immédiatement dans un collecteur DASRI



### Étape 6

## MODALITES D'ADMINISTRATION DE LA SERINGUE PREREMPLIE A USAGE UNIQUE

### Étape 1



- Désinfection des mains (eau/savon)
- Choisir le site d'injection + désinfecter
- Sortir le seringue 15 à 30 minutes avant injection

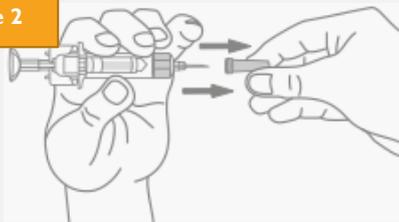
Injecter la totalité en enfonçant le piston jusqu'à ce que la tête du piston se trouve entièrement entre les ailettes de protection de l'aiguille

### Étape 4



- Retirer l'aiguille en maintenant le pouce appuyé
- Retirer doucement le pouce pour que l'aiguille rentre dans le protège aiguille
- Nettoyer si sang (gaze/coton)

### Étape 2



- Retirer le protège aiguille
- Ne pas utiliser si la seringue tombe quand le protège aiguille est retiré

Figure 8

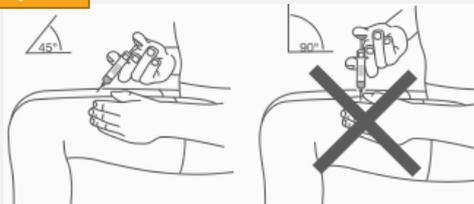


Figure 9



### Étape 5

### Étape 3



- Placer la seringue à 45° sur peau propre
- Insérer l'aiguille dans la peau autant que possible en un seul mouvement rapide

Jeter immédiatement la seringue dans un collecteur DASRI



### Étape 6

## CHIRURGIE :

- **Soins dentaires** : arrêt du Cosentyx® et antibioprofylaxie pour prévenir le risque infectieux
- **Chirurgie « en urgence »** : arrêt du Cosentyx®, antibioprofylaxie, surveillance rigoureuse post-opératoire, reprise du traitement autorisée uniquement après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

## CONSEILS AUX VOYAGEURS :

Novartis met à disposition des sacs isothermes pour le transport, il convient également de faire remplir un formulaire par le médecin traitant ou le spécialiste certifiant la nécessité pour le patient d'emporter son traitement dans l'avion / le train.

# TALTZ® (IXEKIZUMAB)

→ Stylo - Seringue



## MECANISME D'ACTION :

L'ixékizumab est un anticorps humanisé qui reconnaît et se lie à l'IL-17A, et empêche son interaction avec son récepteur : inhibition de la libération de cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines et de médiateurs des lésions tissulaires.

## INDICATIONS EN RHUMATOLOGIE :

- Spondyloarthrite axiale active
- Rhumatisme psoriasique actif et évolutif : seul on en association avec le MTX
- Psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte et de l'enfant

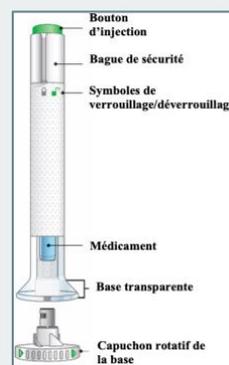
## PRESCRIPTIONS ET DELIVRANCE :

- Prescription initiale hospitalière annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie, en pédiatrie ou en médecine interne
- Médicament d'exception sur une ordonnance appropriée
- Délivrance en officine



Schéma de la seringue pré-remplie

Schéma du stylo pré-rempli



## POSOLOGIE :

Rhumatologie	Taltz® 80mg tous les mois à la même date
Oubli de prise	<p><b>Ne pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée</b></p> <p><u>Retard &lt; 2 semaines</u> : injection de la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier initial</p> <p><u>Retard &gt; 2 semaines</u> : injection de la dose oubliée et un nouveau calendrier devra être établi</p>

## CONTRE INDICATIONS :

- Hypersensibilité au PA / excipients
- Tuberculose active ou sepsis / infections opportunistes
- Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV)

## GROSSESSE :

Taltz® n'est **pas recommandé pendant la grossesse** en l'absence de données suffisantes : une alternative par anti-TNF sera conseillée

## ALLAITEMENT :

Taltz® n'est **pas recommandé pendant l'allaitement** en l'absence de données suffisantes : une alternative par anti-TNF sera conseillée

## BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

- **Mise à jour des vaccinations** (contre indication aux vaccins vivants)
- **Recherche de tuberculose** : IDR, analyse de sang, radiographie thoracique pulmonaire
- **Recherche d'une infection** par le VHB, d'une **insuffisance cardiaque** congestive, d'une **atteinte neurologique**, de **tumeurs malignes** et de **troubles lymphoprolifératifs**

## MISES EN GARDE :

- **Risque infectieux** : surveillance attentive → le traitement par Taltz® devra être suspendu en cas d'apparition de symptômes évoquant une infection
- Risque de réactivation de l'hépatite B, risque d'insuffisance cardiaque congestive, risque d'atteinte neurologique, risques hématologiques, risques d'allergies

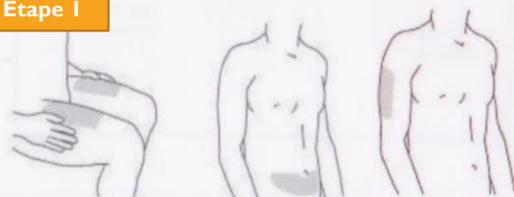
## CONSERVATION :

Cosentyx® se conserve au réfrigérateur entre 2 et 8°C dans son emballage à l'abri de la lumière.

En cas de rupture de la chaîne du froid, Taltz® peut être conservé **5 jours** à température ambiante et à l'abri de la lumière, sans être remis au réfrigérateur

## MODALITES D'ADMINISTRATION DU STYLO PREREMPLI A USAGE UNIQUE

### Étape 1



- Désinfection des mains (eau/savon)
- Choisir le site d'injection + désinfecter
- Sortir le stylo 15 à 30 minutes avant injection

- Maintenir fermement sur la peau
- Tourner la bague de sécurité en position de **déverrouillage**
- Premier « clic » = aiguille insérée



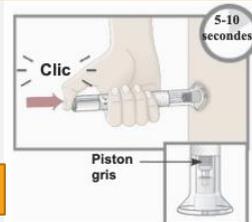
### Étape 4

### Étape 2

- Vérifier que la bague de sécurité est en position de **verrouillage**
- Tourner le capuchon de la base
- Ne pas utiliser si le stylo tombe quand le capuchon est retiré

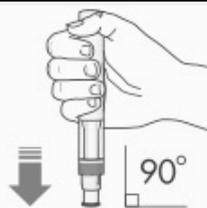


- Rester enfoncé jusqu'au 2<sup>e</sup> « clic » (5-10s)
- Enlever le stylo du site d'injection
- Nettoyer si sang (coton/gaze + pansement)



### Étape 5

### Étape 3



- Placer le stylo à 90° sur peau propre
- Pousser fermement afin que la sécurité glisse sous la membrane transparente

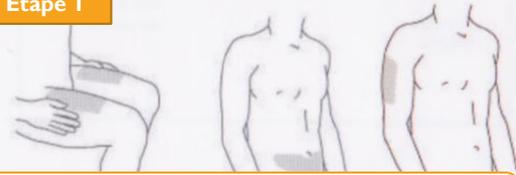
- Vérifier la présence du piston gris en haut de la base transparente = Injecté
- Jeter immédiatement dans un collecteur DASRI



### Étape 6

## MODALITES D'ADMINISTRATION DE LA SERINGUE PREREMPLIE A USAGE UNIQUE

### Étape 1



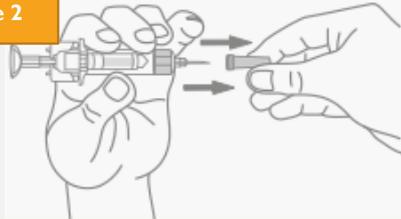
- Désinfection des mains (eau/savon)
- Choisir le site d'injection + désinfecter
- Sortir le seringue 15 à 30 minutes avant injection

Injecter la totalité en enfonçant le piston jusqu'à ce que la tête du piston se trouve entièrement entre les ailettes de protection de l'aiguille

### Étape 4



### Étape 2



- Retirer le protège aiguille
- Ne pas utiliser si la seringue tombe quand le protège aiguille est retiré

- Retirer l'aiguille en maintenant le pouce appuyé
- Retirer doucement le pouce du piston pour que l'aiguille rentre dans le protège aiguille
- Nettoyer si sang (gaze/coton)

Figure 8

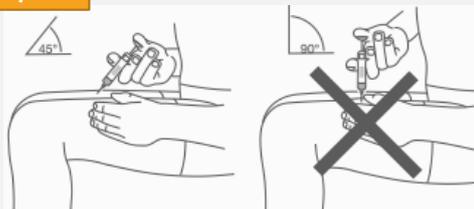


Figure 9



### Étape 5

### Étape 3



- Placer la seringue à 45° sur peau propre
- Insérer l'aiguille dans la peau autant que possible en un seul mouvement rapide

Jeter immédiatement la seringue dans un collecteur DASRI

### Étape 6



## CHIRURGIE :

- **Soins dentaires** : arrêt du Taltz® et antibioprophylaxie pour prévenir le risque infectieux
- **Chirurgie « en urgence »** : arrêt du Taltz®, antibioprophylaxie, surveillance rigoureuse post-opératoire, reprise du traitement autorisée uniquement après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

## CONSEILS AUX VOYAGEURS :

Lilly met à disposition des sacs isothermes pour le transport, il convient également de faire remplir un formulaire par le médecin traitant ou le spécialiste certifiant la nécessité pour le patient d'emporter son traitement dans l'avion / le train.

# XELJANZ® (TOFACITINIB)

→ Comprimés



## MECANISME D'ACTION :

Le Tofacitinib inhibe non spécifiquement JAK1 et JAK3 : modulation de la réponse inflammatoire via une inhibition directe ou indirecte du TNF, de l'IL-17, IL-21 et IL-23.

## INDICATIONS EN RHUMATOLOGIE :

- **Spondyloarthrite axiale active**
- **Rhumatisme psoriasique** en association au MTX
- **Polyarthrite rhumatoïde** seul ou en association au MTX

## PRESCRIPTIONS ET DELIVRANCE :

- Prescription initiale hospitalière annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie, en pédiatrie ou en médecine interne
- Médicament d'exception sur une ordonnance appropriée
- Délivrance en officine

## POSOLOGIE :

<b>Rhumatologie</b>	<b>Xeljanz® 5mg 2 fois par jour ou 1 mg LP 1 fois par jour</b>
<b>Conseils de prise</b>	<b>Avec de l'eau pendant ou en dehors des repas</b> Les comprimés à 5mg peuvent être broyés
<b>Oubli de prise</b>	<b>Ne pas prendre une double dose pour compenser la dose oubliée</b> <u>Sauter la prise et prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle</u>

## BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

- **Risque infectieux** : surveillance attentive → le traitement par Xeljanz® devra être suspendu en cas d'apparition de symptômes évoquant une infection
- Risque **d'effets indésirables digestifs** (nausées, indigestion, diarrhées)
- Risque de réactivation de l'hépatite B, risque d'insuffisance cardiaque congestive, risque d'atteinte neurologique, risques hématologiques, risques d'allergies
- **Insuffisance hépatique sévère**

## CHIRURGIE :

- **Soins dentaires** : arrêt du Xeljanz® et antibioprophylaxie pour prévenir le risque infectieux
- **Chirurgie « en urgence »** : arrêt du Xeljanz®, antibioprophylaxie, surveillance rigoureuse post-opératoire, reprise du traitement autorisée uniquement après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

## GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Xeljanz® n'est **pas recommandé pendant la grossesse et pendant l'allaitement** en l'absence de données suffisantes : une alternative par anti-TNF sera conseillée  
Une contraception efficace est indispensable pendant toute la durée du traitement.

## MISES EN GARDE :

- **Mise à jour des vaccinations** (contre indication aux vaccins vivants)
- **Recherche de tuberculose** : IDR, analyse de sang, radiographie thoracique pulmonaire
- **Recherche d'une infection** par le VHB, d'une **insuffisance cardiaque** congestive, d'une **atteinte neurologique**, de **tumeurs malignes** et de **troubles lymphoprolifératifs**
- **Sérologie des Ac anti VZV** (virus de la varicelle et du zona)

## CONTRE INDICATIONS :

- Hypersensibilité au PA / excipients
- Tuberculose active ou sepsis / infections opportunistes
- Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV)
- ATCD de cancer

# RINVOQ® (UPADACITINIB)

→ Comprimés



## MECANISME D'ACTION :

L'upadacitinib inhibe non spécifiquement JAK1 et JAK3 : modulation de la réponse inflammatoire via une inhibition directe ou indirecte du TNF, de l'IL-17, IL-21 et IL-23.

## INDICATIONS EN RHUMATOLOGIE :

- **Spondyloarthrite axiale active**
- **Rhumatisme psoriasique** en association au MTX
- **Polyarthrite rhumatoïde** seul ou en association au MTX

## PRESCRIPTIONS ET DELIVRANCE :

- Prescription initiale hospitalière annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie, en pédiatrie, en allergologie ou en médecine interne
- Médicament d'exception sur une ordonnance appropriée
- Délivrance en officine

## POSOLOGIE :

<b>Rhumatologie</b>	<b>Rinvoq® 15mg LP 1 fois par jour</b>
<b>Conseils de prise</b>	<b>Avec de l'eau pendant ou en dehors des repas</b> <u>Ne pas broyer les comprimés</u>
<b>Oubli de prise</b>	<b>Ne pas prendre une double dose pour compenser la dose oubliée</b> <u>Sauter la prise et prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle</u>

## BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

- **Risque infectieux** : surveillance attentive → le traitement par Rinvoq® devra être suspendu en cas d'apparition de symptômes évoquant une infection
- Risque **d'effets indésirables digestifs** (nausées, indigestion, diarrhées)
- Risque de réactivation de l'hépatite B, risque d'insuffisance cardiaque congestive, risque d'atteinte neurologique, risques hématologiques, risques d'allergies
- **Insuffisance hépatique sévère**

## CHIRURGIE :

- **Soins dentaires** : arrêt du Rinvoq® et antibioprophylaxie pour prévenir le risque infectieux
- **Chirurgie « en urgence »** : arrêt du Rinvoq®, antibioprophylaxie, surveillance rigoureuse post-opératoire, reprise du traitement autorisée uniquement après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

## GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Rinvoq® n'est **pas recommandé pendant la grossesse et pendant l'allaitement** en l'absence de données suffisantes : une alternative par anti-TNF sera conseillée  
Une contraception efficace est indispensable pendant toute la durée du traitement.

## MISES EN GARDE :

- **Mise à jour des vaccinations** (contre indication aux vaccins vivants)
- **Recherche de tuberculose** : IDR, analyse de sang, radiographie thoracique pulmonaire
- **Recherche d'une infection** par le VHB, d'une **insuffisance cardiaque** congestive, d'une **atteinte neurologique**, de **tumeurs malignes** et de **troubles lymphoprolifératifs**
- **Sérologie des Ac anti VZV** (virus de la varicelle et du zona)

## CONTRE INDICATIONS :

- Hypersensibilité au PA / excipients
- Tuberculose active ou sepsis / infections opportunistes
- Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV)
- ATCD de cancer



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2021 / 2022

**Nom :** PERUS  
**Prénom :** Manon

**Titre de la thèse :** SPONDYLOARTHrites : PRISE EN CHARGE, ACCOMPAGNEMENT ET CONSEILS A L'OFFICINE.

**Mots-clés :** Spondyloarthrite axiale, officine, pharmacien d'officine, AINS, biomédicaments, biothérapies, biosimilaires, thérapies ciblées, conseils, fiches de délivrance

---

**Résumé :**

Les spondyloarthrites font partie des rhumatismes inflammatoires chroniques et sont décrites comme axiales ou périphériques en fonction des atteintes. L'atteinte caractéristique est l'enthésite, qui fait intervenir les mécanismes de l'inflammation et se traduit par des douleurs articulaires notamment vertébrales et sacro-iliaques. Chez la plupart des patients, on observe des dorso-lombalgies qui évoluent par poussées, d'horaire inflammatoire avec des réveils nocturnes et un dérouillage matinal de plus de 30 minutes. Les thérapies ciblées ont grandement amélioré la prise en charge et la qualité de vie des patients. A l'aide d'un questionnaire, le ressenti des patients quant à l'accompagnement de leur pharmacien d'officine a été évalué. Il a démontré qu'il était essentiel de mettre en place des formations de l'équipe officinale sur les thérapies ciblées et biosimilaires afin que le pharmacien d'officine devienne un interlocuteur clé dans cette prise en charge pluridisciplinaire.

**Membres du jury :**

**Président :** Professeur HERMANN Emmanuel, Maitre de conférences des Universités en Immunologie, Université de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Docteur DEMARET Julie, Maitre de conférences des Universités, Praticien hospitalier au CHU de Lille

**Assesseur(s) :**

- Docteur CORLI Justine, Rhumatologue au Centre Hospitalier de Douai
- Docteur DEVOS Virginie, Pharmacien titulaire d'officine à Carvin