

ANNEE 2013

N° 063

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par Sophie BOSSARD.

Présentée et soutenue publiquement le 16 DECEMBRE 2013

La spondylarthrite ankylosante :
Conseils officinaux.

Président : Mr ROBERT Jean Michel, Professeur des Universités de chimie thérapeutique

Membres du jury : Mme BOBIN-DUBIGEON Christine, Maître de Conférences des Universités de pharmacologie
Mme THOBY Françoise, Pharmacien d'officine

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Mr ROBERT d'avoir accepté de présider mon jury de thèse et de juger mon travail.

Je tiens à remercier Mme BOBIN-DUBIGEON d'avoir accepté de diriger la thèse d'un futur pharmacien d'officine, et de m'avoir encadrée dans ce travail. Je la remercie également pour sa disponibilité, ses conseils et son soutien.

Je tiens à remercier Mme THOBY de m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury de thèse. Je la remercie également, ainsi que Mr BOUQUET, pour tout le soutien et l'accompagnement lors de mon stage de 6^e année, ce qui m'a permis de reprendre confiance en moi et de pouvoir avancer.

Je tiens à remercier tout particulièrement Delphine et Vincent pour m'avoir aidée tout au long de la rédaction, notamment dans la mise en page de ma thèse.

Je tiens à remercier mon conjoint et mes amies pour leurs encouragements et leur soutien tout au long de ce travail de recherche et de rédaction.

Mes dernières pensées iront vers ma famille qui m'a permis de poursuivre mes études, et qui a su me faire confiance. Je les remercie de m'avoir soutenue pendant toutes ces années et d'avoir toujours été présents, dans les bons comme dans les mauvais moments.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	10
PARTIE I : LE POINT SUR LA PATHOLOGIE	11
1 DEFINITION	11
1.1 Spondylarthrite ankylosante	11
1.2 Notion de spondylarthropathies	11
2 EPIDEMIOLOGIE	13
2.1 Notion d'incidence et de prévalence	13
2.1.1 La répartition par âge	13
2.1.2 La répartition par sexe.....	14
3 ETIOLOGIE	15
3.1 Composante génétique : HLA-B27	15
3.1.1 Structure et fonction	15
3.1.1.1 Polymorphisme du gène HLA-B27.....	16
3.1.1.2 Rôle de HLA-B27	17
3.2 Contribution des modèles animaux	18
4 PHYSIOPATHOLOGIE	19
4.1 L'enthèse	19
4.2 STADE I : L'inflammation	21
4.3 STADE II : Inflammation et érosion osseuse	23
4.4 STADE III: Synthèse osseuse excessive	25
5 LES MANIFESTATIONS CLINIQUES	26
5.1 Les manifestations articulaires	26
5.1.1 L'atteinte axiale.....	26
5.1.1.1 L'atteinte lombo-pelvienne	27
5.1.1.2 L'atteinte thoracique	28
5.1.1.3 L'atteinte du rachis cervical	28
5.1.2 L'atteinte périphérique	28
5.1.2.1 Syndrome enthésopathique périphérique	28

5.1.2.2	Syndrome articulaire périphérique	29
5.2	Les manifestations extra articulaires	29
5.2.1	L'uvéïte	29
5.2.2	Les manifestations intestinales	30
5.2.3	Les manifestations cutanées : le psoriasis	30
5.3	Les complications	31
5.3.1	Le retentissement osseux	31
5.3.2	Les manifestations cardiaques	32
5.3.3	Les atteintes musculaires et neurologiques	32
5.3.4	Les atteintes rénales	32
5.3.5	Les atteintes pulmonaires	33
6	DIAGNOSTIC	34
6.1	Les critères de diagnostic	34
6.1.1	Les critères de New York modifiés	34
6.1.2	Les critères de spondylarthropathies	35
6.1.2.1	Les critères d'Amor	35
6.1.2.2	Les critères de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG)	36
6.1.2.3	Les critères de Berlin	36
6.1.2.4	Les critères de l'Assessment of Spondyarthritits international Society (ASAS)	37
6.2	Les critères d'activité	39
6.2.1	Indice BASDAI ou Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index	39
6.2.2	Score ASDAS ou Assessment in Ankylosing Spondylitis-Endorsed Disease Activity Score	39
6.2.3	Score BASFI ou Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index	40
6.2.4	Score BASMI ou Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index	41
7	L'IMAGERIE	42
7.1	La radiographie standard	42
7.1.1	L'atteinte rachidienne	42
7.1.2	L'atteinte des sacro-iliaques	42
7.1.3	Les indices radiologiques	43
7.2	La tomodensitométrie ou scanner	43
7.3	La scintigraphie osseuse	44
7.4	L'imagerie par résonance magnétique ou IRM	44
7.4.1	Les articulations sacro-iliaques	44
7.4.2	Le rachis	45
7.4.3	Les enthèses	45
7.4.4	Les scores IRM	45
7.5	L'échographie	45
PARTIE II : LES TRAITEMENTS		46
1	LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE	46

2	LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES	49
2.1	Le traitement de première intention : les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	49
2.1.1	Le mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens	49
2.1.2	Les effets indésirables des AINS	52
2.1.2.1	Digestifs	52
2.1.2.2	Cutanéo-muqueux	52
2.1.2.3	Cardiovasculaires et rénaux	53
2.1.2.4	Autres effets secondaires.....	53
2.1.3	L'évaluation de la réponse thérapeutique des AINS.....	54
2.1.4	Les conseils du pharmacien.....	55
2.2	Les traitements associés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens	56
2.2.1	Les antalgiques.....	56
2.2.1.1	Les effets indésirables des antalgiques.....	56
2.2.1.2	Les conseils du pharmacien.....	57
2.2.2	Les corticoïdes.....	58
2.3	Les traitements de fond ou Les Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)	59
2.3.1	La sulfasalazine (SSZ)	59
2.3.2	Les conseils du pharmacien.....	60
2.3.3	Le méthotrexate (MTX)	61
2.3.4	Les conseils du pharmacien.....	62
2.3.5	Le léflunomide	63
2.3.6	Les conseils du pharmacien.....	64
2.4	Le traitement par anti-TNF α.....	65
2.4.1	Les critères d'utilisation des anti-TNF α	65
2.4.2	Les anti-TNF α disponibles	66
2.4.2.1	Les anticorps anti-TNF α	66
2.4.2.2	Le récepteur soluble au TNF α	67
2.4.3	Les contre-indications des anti-TNF α	68
2.4.4	Le choix de la molécule	68
2.4.5	Les effets indésirables des anti-TNF α	69
2.4.6	Le bilan pré-thérapeutique	70
2.4.7	L'évaluation de la réponse thérapeutique des anti-TNF α	70
2.4.8	Les conseils du pharmacien.....	72
2.5	Les autres biothérapies.....	76
3	LES TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX.....	77
3.1	Les traitements physiques vers la rééducation fonctionnelle	77
3.1.1	En périodes douloureuses inflammatoires (poussées).....	77
3.1.2	En période de rémission	78
3.1.2.1	La réalisation de postures	78
3.1.2.2	La lutte contre la douleur	79
3.1.2.3	La lutte contre la raideur	79
3.1.2.4	Le renforcement musculaire.....	80
3.1.2.4.1	Muscles paravertébraux.....	80

3.2 Les différentes thérapies associées à la kinésithérapie lors d'une rééducation fonctionnelle.....	84
3.2.1 L'hydrothérapie.....	84
3.2.2 L'ergothérapie.....	84
3.2.3 La thermothérapie.....	85
3.2.4 La Cryothérapie.....	85
3.2.5 La neurostimulation électrique transcutanée ou TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation).....	85
3.3 Les autres traitements non médicamenteux.....	86
3.3.1 L'ostéopathie.....	86
3.3.2 La chirurgie.....	86
3.3.3 Le matériel orthopédique.....	87
3.4 L'éducation thérapeutique.....	88
3.4.1 Définition de l'éducation thérapeutique.....	88
3.4.2 Les aspects législatifs.....	89
3.4.3 L'accompagnement d'un patient atteint de spondylarthrite ankylosante par le pharmacien d'officine.....	90
3.4.3.1 La maladie.....	91
3.4.3.2 Les traitements.....	91
3.4.3.3 Les conseils hygiéno-diététiques.....	91
CONCLUSION.....	94
BIBLIOGRAPHIE.....	95
ANNEXES.....	99

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Sexe ratio dans la spondylarthrite ankylosante extrait de (5)	14
Tableau II: Critères de New York modifiés pour la spondylarthrite extrait de (4)	34
Tableau III: Critères d'Amor extrait de (4)	35
Tableau IV: Critères de classification de spondylarthropathies de l'ESSG extrait de (4).....	36
Tableau V: Critères de l'ASAS dans le diagnostic de spondylarthrites axiales extrait de (24)	38
Tableau VI: Assessment of Ankylosing Spondylitis Activity Score (ASDAS) extrait de (25)	40
Tableau VII : Bath Mobility Index ou BASMI extrait de (25)	41
Tableau VIII : Indication* d'AMM des AINS dans les pathologies inflammatoires chroniques extrait de (29)	50
Tableau IX: Critère d'emploi d'un traitement par anti-TNF α extrait de (44)	66
Tableau X : Les anti-TNF α utilisés dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante	67
Tableau XI : Les CI absolues et relatives des anti-TNF α extrait de (44).....	68

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Les différentes spondylarthropathies extrait de (3)	12
Figure 2: Structure tridimensionnelle du HLA-27 extrait de (9)	16
Figure 3: Les principales hypothèses expliquant le rôle du HLA-27 dans la spondylarthrite ankylosante extrait de (12)	17
Figure 4: Les quatre stades de la spondylarthrite ankylosante extrait de (10)	19
Figure 5: L'enthèse extrait de (13)	19
Figure 6: Hypothèses des processus inflammatoires au niveau de l'enthèse extrait de (10)....	21
Figure 7: Différenciation des lymphocytes indifférenciés en lymphocytes T helper 17 extrait de (15)	23
Figure 8: Mécanismes inflammatoires et érosion osseuse extrait de (15).....	24
Figure 9: Manifestations axiales ou syndrome pelvi-rachidien de la spondylarthrite ankylosante.....	26
Figure 10: Probabilité de diagnostic de spondylarthrite ankylosante extrait de (24).....	37
Figure 11: Arbre décisionnel sur la stratégie thérapeutique chez un patient atteint de spondylarthrite ankylosante extrait de (29).....	47
Figure 12: Mécanisme d'action des AINS extrait de (30)	50
Figure 13: Structure chimique de la sulfasalazine extrait de (36).....	59
Figure 14: Structure chimique du méthotrexate extrait de (37)	61
Figure 15: Structure chimique du léflunomide extrait de (38).....	63

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ASAS : Assessment of Spondylarthritis international Society
ASDAS : Assessment in Ankylosing Spondylitis Activity Score
BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index
BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI : Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
CI : Contre-Indication
CMH ; Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellule Présentatrices d'Antigène
CRI: Club Rhumatismes Inflammation
CRP: C-Réactive Protéine
DAMP's :
DASRI : Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux
DMARD's: Disease Modifying Antirheumatic Drugs
HAS : Haute Autorité de Santé
HLA : Human Leukocyte Antigen
INR : International Normalized Ratio
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique*
LT : Lymphocyte T
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
MTX : Méthotrexate
NAD : Nombre d'Articulations Douleuruses
NAG : Nombre d'Articulations Gonflées
PAMP's :
RCH : Rectocolite Hémorragique
SA : Spondylarthrite Ankylosante
SC : Sous-Cutanée
SFR : Société Française de Rhumatologie
SSZ : Sulfasalazine
TNF : Tumor Necrosis Factor

INTRODUCTION

La Spondylarthrite Ankylosante (SA) est le chef de file des maladies rhumatismales inflammatoires chroniques appelées communément spondylarthropathies. Ces pathologies sont caractérisées par des manifestations cliniques et radiologiques communes telles que des lombalgies inflammatoires, une atteinte des enthèses et des articulations périphériques, ainsi que des manifestations extra-articulaires touchant la peau, le cœur, les yeux et les poumons. Elles présentent également le même terrain génétique, dominé par l'antigène HLA-B27.

Ethymologiquement, spondylarthrite vient du grec « spondylos » qui signifie vertèbre, et « arthrite » fait référence à l'inflammation. L'adjectif « ankylosante », qui évoque la raideur des articulations, est un terme de moins en moins utilisé suite à l'évolution de la prise en charge de la maladie, permettant une limitation de l'ankylose. Cette pathologie évolue par poussées, et touche principalement le rachis et les articulations sacro-iliaques, mais peut aussi atteindre les articulations périphériques et les enthèses.

La prise en charge s'adresse à tous les patients atteints de spondylarthrite ankylosante et va associer des traitements médicamenteux et non médicamenteux.

Dans une première partie, nous étudierons la maladie, ses origines présumées, ses manifestations cliniques, radiologiques et tous les éléments nécessaires à son diagnostic.

Par la suite nous verrons les traitements, avec tout d'abord, la prise en charge médicamenteuse avec les différents traitements employés, leur efficacité et leur contrainte ainsi que les différents conseils à prodiguer lors de la délivrance. Puis, nous nous pencherons sur la prise en charge non médicamenteuse, avec notamment, la rééducation fonctionnelle et l'importance du rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique.

PARTIE I : LE POINT SUR LA PATHOLOGIE

1 Définition

1.1 Spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante (SA) ou également connue sous le nom de pelvispondylite rhumatismale (PSR) (*spondylos* = vertèbre, *pelvis* = bassin), est une maladie inflammatoire rhumatismale chronique. (1)

Elle se définit par une inflammation de l'enthèse, tissu jonctionnel. Cette structure est le lieu d'insertion dans l'os des ligaments, des tendons et des capsules articulaires. Cliniquement, la SA se caractérise par des signes rhumatologiques, touchant initialement le rachis et les sacro-iliaques du bassin. Elle peut aussi être l'objet d'atteintes d'articulations périphériques, mais aussi d'atteintes extra articulaires comme l'œil, la peau, l'intestin... (1)

1.2 Notion de spondylarthropathies

La notion de « Spondylarthropathies » est basée sur des similitudes phénotypiques, un caractère d'agrégation familiale ainsi que l'association à l'Antigène Humain Leucocytaire HLA-B27. Ainsi ce concept englobe cinq entités dont les manifestations cliniques sont de façon variable : (2)

- Un syndrome pelvi-rachidien ou axial,
- Un syndrome entésopathique périphérique
- Un syndrome articulaire périphérique
- Un syndrome extra-articulaire.

La spondylarthrite ankylosante est considérée comme le chef de file des spondylarthropathies, plus récemment appelés spondyloarthrites. Ce groupe englobe cinq pathologies que sont : (2)

- La spondylarthrite ankylosante
- Le rhumatisme psoriasique
- L'arthrite réactionnelle
- Les arthrites associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)
- Les spondylarthropathies indifférenciées.

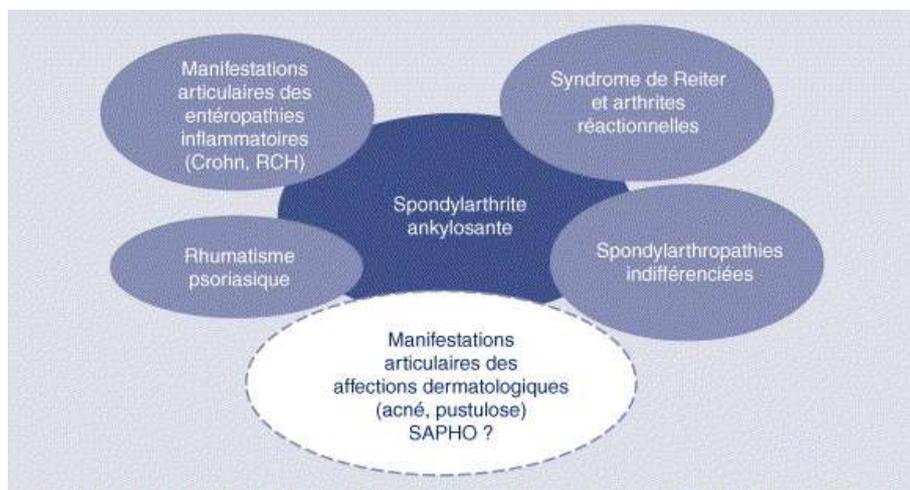


Figure 1: Les différentes spondylarthropathies extrait de (3)

Une classification en trois sous-groupes est proposée selon la forme clinique prédominante :

- Forme axiale
- Forme périphérique articulaire
- Forme périphérique enthésitique

Ces trois formes cliniques sont fréquemment associées et peuvent se succéder chez un même individu.

2 Epidémiologie

La spondylarthrite ankylosante peut apparaître à tout âge mais touche préférentiellement l'adulte jeune dans sa troisième décennie.(2)

2.1 Notion d'incidence et de prévalence

En ce qui concerne l'incidence de la maladie, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas sur une période donnée, peu d'études ont été réalisées. Mais les quelques études réalisées aux USA, en Finlande, en Grèce et au Japon tendent vers une incidence comprise entre 0,5 à 8,2 pour 100 000 habitants.(2)

Toutefois, de nombreuses études ont été menées dans de nombreuses régions du globe pour évaluer la prévalence, c'est-à-dire le nombre de cas, anciens ou nouveaux, à un instant donné. Les données épidémiologiques qui en résultent sont très variables d'une enquête à l'autre. En effet, les différences méthodologiques utilisés entre pays, voire au sein d'un même pays, rendent difficile la comparaison et l'interprétation des résultats. Cette prévalence va nécessiter la prise en compte de trois facteurs :(2)

- La population étudiée
- Les critères diagnostiques utilisés
- La méthode de l'enquête.

2.1.1 La répartition par âge

Cette maladie peut apparaître à tout âge mais touche préférentiellement les jeunes entre l'âge de 20 et 30 ans. L'âge moyen d'apparition de la maladie est 26 ans.(1)

La prévalence de cette maladie diminue avec l'âge. Environ 80% des patients vont développer les 1ers symptômes de la maladie avant l'âge de 30 ans, alors que seulement 5% des patients développent ces symptômes après l'âge de 45 ans.(1,4)

2.1.2 La répartition par sexe

Dans le monde, les hommes sont plus affectés par la spondylarthrite avec un sex ratio de 2 pour 1. Cependant, celui-ci peut varier de 2 à 9 hommes pour 1 femme selon les pays étudiés.(4,5) (tableau 1).

Tableau I : Sexe ratio dans la spondylarthrite ankylosante extrait de (5)

Population	Homme:Femme
Tromso (Laponie) Norvège	3,9-6,1 / 1
Population Européenne générale	2 / 1
Grèce	4,7 / 1
Suisse	1,9 / 1
Finlande	2,3 / 1
Singapour	3,2 / 1
Chine	4,5 / 1
Japon	5,4 / 1
Inde	9,1 / 1
Turquie	1,2 / 1

En France, la prévalence des spondylarthropathies standardisées pour l'âge et le sexe est de 0.30%. Toutefois, celle-ci serait sous-estimée en raison de la latence du diagnostic et de la méthodologie utilisée. Aucune différence entre les hommes et les femmes n'est observée, la prévalence de la maladie est identique chez les deux sexes.(6)

3 Etiologie

Les mécanismes déclenchant l'apparition de la SA n'ont, à ce jour, pas encore été totalement élucidés, mais des facteurs environnementaux et génétiques prédisposent au développement de cette pathologie.(7)

La composante génétique a été évoquée devant l'existence de formes familiales, où l'on retrouve une différence de taux de concordance entre des jumeaux monozygotes (50-75 %) et des jumeaux dizygotes (12.5-15%).(7)

La spondylarthrite ankylosante est étroitement liée aux facteurs génétiques, en particulier au gène HLA-B27. La prévalence de l'antigène HLA-B27 est de 6 à 8% (7,5% dans la population française) tout en sachant que plus de 90% des malades atteints de spondylarthrite ankylosante sont porteurs de ce gène. L'antigène HLA-B27 contribue pour 20 à 50% du risque génétique total pour cette maladie, ce qui suggère que la spondylarthrite ankylosante est une maladie polygénique.(7,8)

3.1 Composante génétique : HLA-B27

3.1.1 Structure et fonction

L'antigène appartient au Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I. Les différents gènes sont situés sur le bras court du chromosome 6.(7)

La distribution des molécules du CMH-I est réalisée sur l'ensemble des cellules nucléées et sur les plaquettes d'un individu.

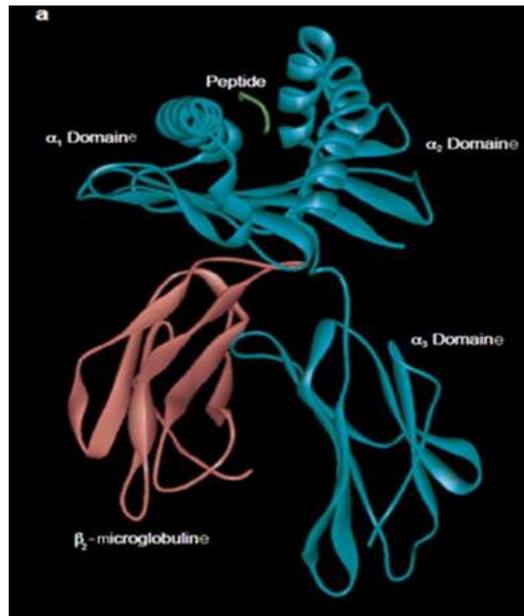


Figure 2: Structure tridimensionnelle du HLA-27 extrait de (9)

Ces molécules sont organisées sous la forme d'hétérodimères qui se composent d'une chaîne lourde à trois domaines (α_1 , α_2 et α_3) et d'une chaîne légère de β_2 microglobuline. Les domaines α_1 et α_2 forment un sillon. Le peptide antigénique va pouvoir se fixer dans le sillon grâce à des résidus d'ancrage spécifiques composés d'acides aminés. (figure 2)

Ce peptide provient d'un antigène cytoplasmique. Après un cascade de réactions, l'ensemble HLA-B27 et peptide va être exprimé au niveau de la membrane plasmique. Il va ainsi présenter des peptides intracytoplasmiques endogènes ou exogènes qui vont être reconnu par les cellules lymphocytaires CD8+.(7)

3.1.1.1 Polymorphisme du gène HLA-B27

Le polymorphisme du système HLA-B27 se traduit par un nombre important d'allèles pour chaque locus. Il existe actuellement 80 variants alléliques HLA-B27.(10) Tous dériveraient d'un allèle ancestral commun HLA-B2705, également le plus fréquent. Les allèles diffèrent suite à la substitution d'un ou plusieurs acides aminés, en particulier au niveau des domaines α_1 et α_2 de la molécule.

Les sous types HLA-B2705, HLA-B2702, HLA-B2704, HLA-B2707 et HLA-B2708 sont clairement associés à la spondylarthrite ankylosante. Deux acides aminés, situés au

niveau du sillon sembleraient être responsables de la prédisposition de la maladie. Il s'agit de l'acide glutamique en position 45 et de la cystéine en position 67.

Toutefois, la relation allèle HLA-B27 et spondylarthrite n'a été étudiée que pour les allèles les plus anciens.(7,11)

3.1.1.2 Rôle de HLA-B27

Le rôle de HLA-B27 n'a pas encore été totalement élucidé mais plusieurs hypothèses tentent d'expliquer son rôle dans la pathogénie de la spondylarthrite ankylosante.

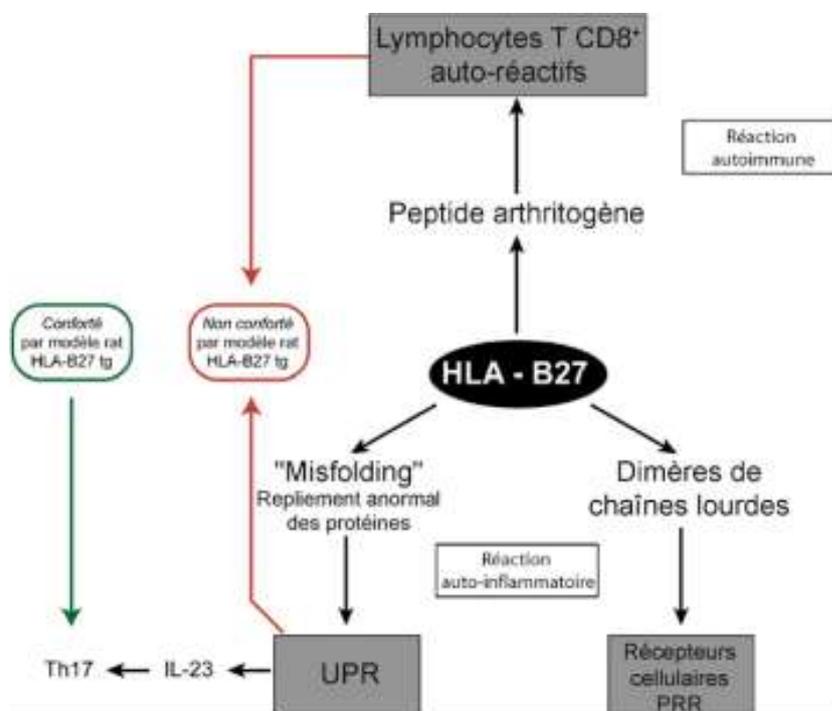


Figure 3: Les principales hypothèses expliquant le rôle du HLA-27 dans la spondylarthrite ankylosante extrait de (12)

- La théorie du peptide arithrogène

Les molécules HLA-B27 présenteraient un peptide du soi dérivant d'un antigène exprimé dans les tissus cibles (enthèses, articulations) et ainsi activeraient un clone T CD8+ dirigé contre le peptide du soi.

- La théorie du *mimétisme moléculaire*

Il existerait une ressemblance moléculaire entre une molécule de HLA-B27 qui présente un peptide du soi avec un antigène bactérien ou viral. Cette particularité pourrait engendrer une stimulation immunitaire croisée et une maladie auto immune.

- La théorie de la *perturbation du trafic intracellulaire de la molécule HLA-B27*

Le mauvais repliement, dû à des acides aminés particuliers (dont la cystéine en position 67) entraînerait une accumulation de molécules HLA-B27 mal repliées ou sous forme de dimères, qui générerait un stress cellulaire, avec l'activation de facteur de transcription NF-kB et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. (7)

A la suite de récentes études, de nouveaux gènes se sont révélés de bons marqueurs de la maladie :

- Le gène codant pour le récepteur de l'interleukine (IL-23), qui serait plutôt un indicateur de la sévérité de la maladie.
- Le gène *ERAPI* (Endoplasmic Reticulum Associated Amino Peptidase) ou *Aminopeptidase régulator of TNFRI shedding* (ARTS1) codant pour une aminopeptidase du réticulum endoplasmique. Ce gène serait responsable de 26% du risque de développer une spondylarthrite ankylosante.

On peut citer le cluster de l'interleukine 1 (IL-1) qui serait un marqueur, mais à l'heure actuelle, les différentes études de recherches ont montrés des résultats contradictoires.(7)

3.2 Contribution des modèles animaux

Les modèles animaux ont été particulièrement utiles pour approfondir et améliorer la compréhension des mécanismes de la spondylarthrite ankylosante. Bien qu'aucun d'entre eux n'imitent exactement la maladie humaine, les modèles d'animaux transgéniques vont reproduire des symptômes similaires à ceux des spondylarthropathies humaines, ce qui va apporter des informations indispensables sur la pathogénie. (12)

4 Physiopathologie

La physiopathologie reste encore mal comprise comme en témoigne les nombreuses hypothèses sur le sujet mais différents stades vont pouvoir être distingués dans la spondylarthrite ankylosante.

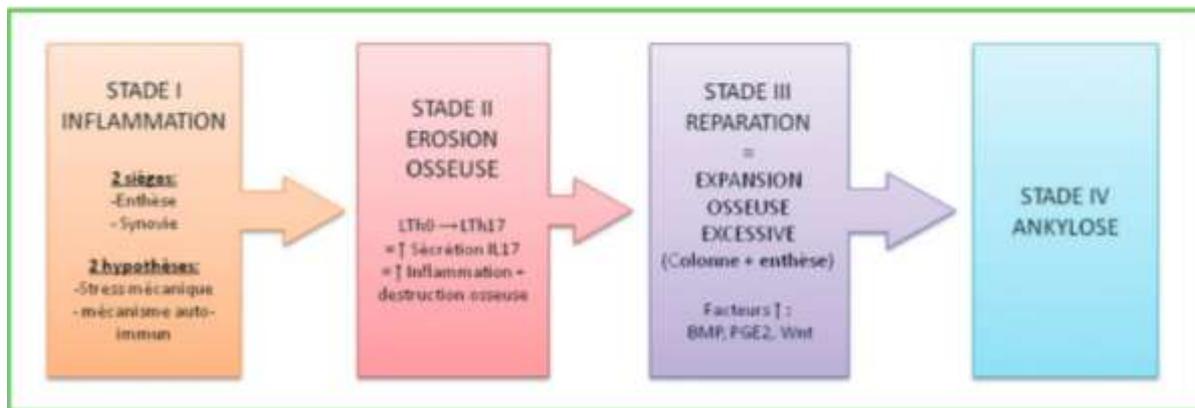


Figure 4: Les quatre stades de la spondylarthrite ankylosante extrait de (10)

4.1 L'enthèse

La cible du processus physiopathologique des spondylarthrites semble être l'enthèse. C'est le site principal de l'atteinte inflammatoire.

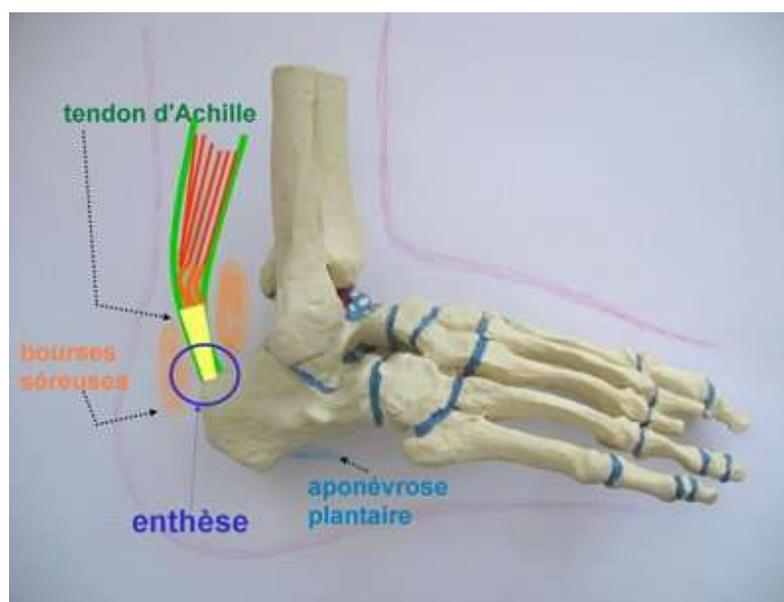


Figure 5: L'enthèse extrait de (13)

L'enthèse est la zone d'insertion des ligaments, des tendons et des capsules sur l'os. Elle correspond au territoire de jonction entre deux tissus très différents.

Il en existe deux types :

- L'enthèse fibreuse correspond aux points d'attaches sur des zones osseuses métaphysaires et diaphysaires. Elles sont constituées d'un tissu conjonctif à base de collagène entre les tendons et les os.(14)
- L'enthèses fibrocartilagineuse correspond à la zone d'insertion sur les épiphyses des os longs, ou des petits os comme le tarse ou le carpe. Elles sont plus complexes. En effet, l'enthèse fibrocartilagineuse est composée de quatre zones histologiques distinctes :(14)
 - La zone tendineuse (= fibre de collagène.)
 - Le fibrocartilage
 - La minéralisation du fibrocartilage
 - L'os

Différents stades de la maladie vont pouvoir être décrit, ce qui va permettre de mieux comprendre l'évolution de la SA.

4.2 STADE I : L'inflammation

L'inflammation se situe principalement au niveau de deux sites : **l'enthèse et le tissu synovial**.

De nombreuses hypothèses sont évoquées pour expliquer la survenue de processus inflammatoires. Elles essayent toutes d'intégrer le lien entre l'allèle HLA-B27, certains organismes bactériens et la muqueuse intestinale mais deux de ces hypothèses semblent le plus retenir l'attention.(14)

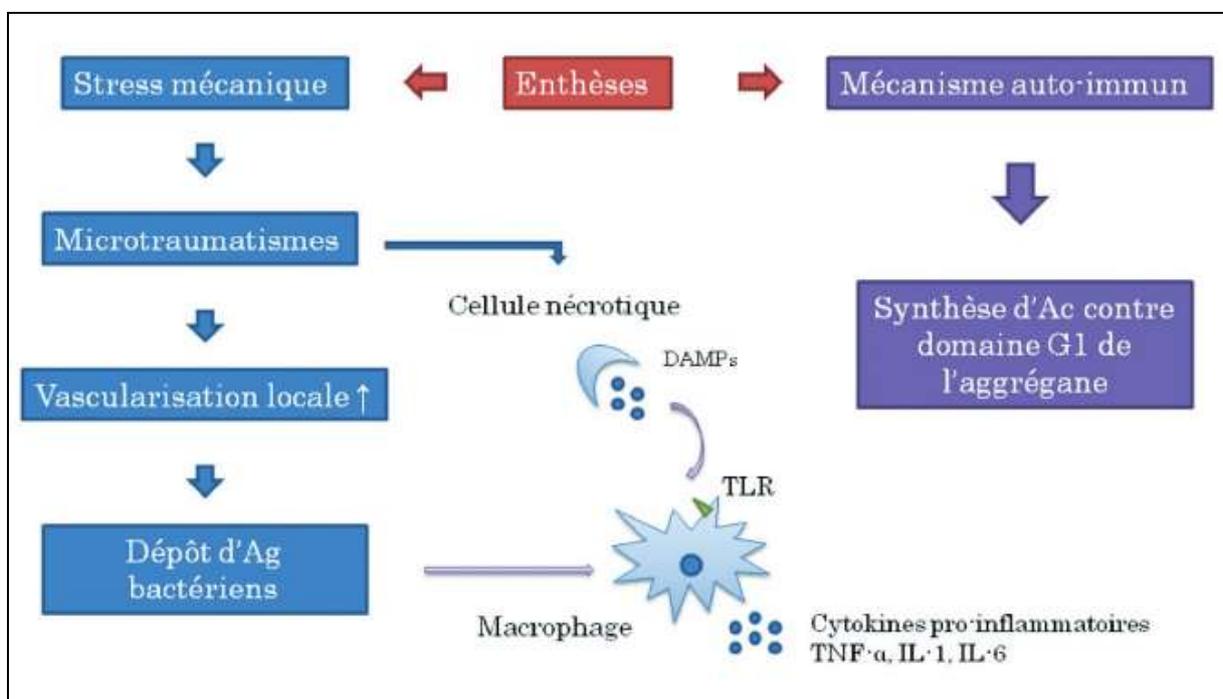


Figure 6: Hypothèses des processus inflammatoires au niveau de l'enthèse extrait de (10)

La première fait appel à l'action du **stress mécanique** présent dans la région de l'enthèse. Ce stress entrainerait l'apparition de microtraumatismes responsables de la vascularisation locale qui faciliterait le dépôt d'antigènes bactériens. Ces épitopes antigéniques seraient reconnus par les *Toll Like Receptor* (TLR), qui sont impliqués dans les réponses inflammatoires et les mécanismes de défense vis-à-vis des organismes pathogènes. Ces *Toll Like Receptor* (TLR) sont exprimés à la surface de différents types cellulaires

comme les macrophages, les monocytes et les cellules dendritiques, et reconnaissent deux types de ligands:(14)

- Les *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs)
- Les *Damages Associated Molecular Patterns* (DAMPs).

La reconnaissance de ces ligands va permettre la stimulation des *Toll Like Receptor* (TLR), qui va être responsable de la production de médiateurs inflammatoires comme l'IL-6, l'IL-1, le *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF α) et le *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), ainsi que l'activation de l'immunité innée grâce aux voies de signalisation intracellulaire.

Les microtraumatismes vont aussi, par le biais de cellules nécrotiques, favoriser la libération de DAMPs qui entraînent ou entretiennent une inflammation.(10,14)

La deuxième hypothèse fait appel à un **mécanisme auto-immun**. Une réaction auto-immune prendrait naissance dans la moelle osseuse et serait dirigée contre les composants tissulaires immédiatement en contact avec elle, à savoir, le fibrocartilage de l'enthèse et le cartilage articulaire. La maladie semblerait induite par le principal protéoglycane du cartilage, l'aggrécane, ou son domaine globulaire G1. (10,14)

4.3 STADE II : Inflammation et érosion osseuse

Une réponse immunitaire adaptative va se mettre en place par le biais de lymphocytes. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), activées par les TLR, vont présenter l'antigène aux LT_{CD4+} naïfs ou $LTh0$ (lymphocytes indifférenciés), grâce à l'interaction du CMH avec le T Cell Receptor (TCR) et des molécules de co-stimulation CD80/CD86 (figure 7). Les lymphocytes T naïfs ($LTh0$) vont se différencier en $LTh17$, sous l'action conjointe de l'IL6 ou l'IL-1 associé au $TGF-\alpha$. Une boucle d'amplification est ensuite réalisée grâce à la sécrétion autocrine d'IL-21. Enfin, l'IL-23 est sécrétée par la CPA et va permettre la stabilisation et l'expansion de la lignée cellulaire $Th17$ par action sur les récepteurs membranaires de l'IL-23 (IL-23R) exprimé par les $LTh17$, ainsi que la sécrétion d'IL-17A, d'IL-17F et d'IL-22. (15) (figure 7)

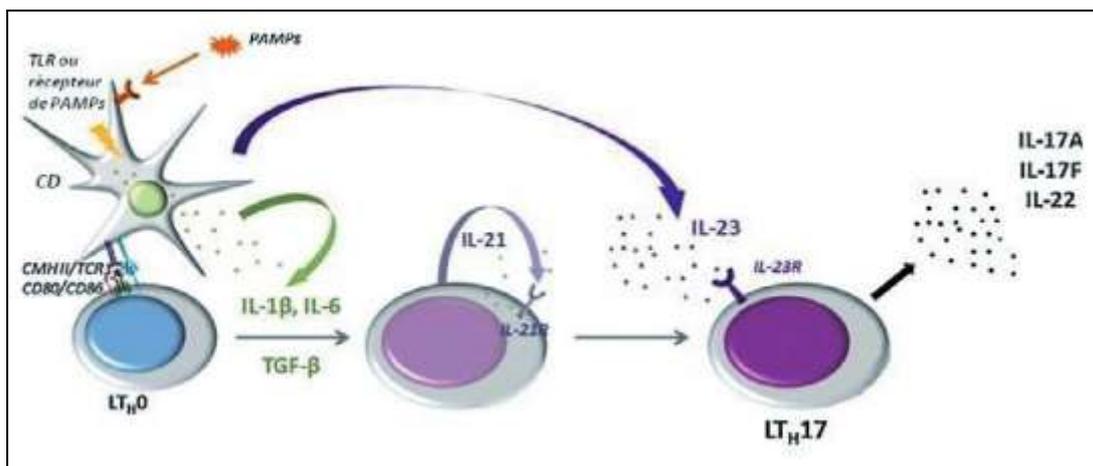


Figure 7: Différenciation des lymphocytes indifférenciés en lymphocytes T helper 17 extrait de (15)

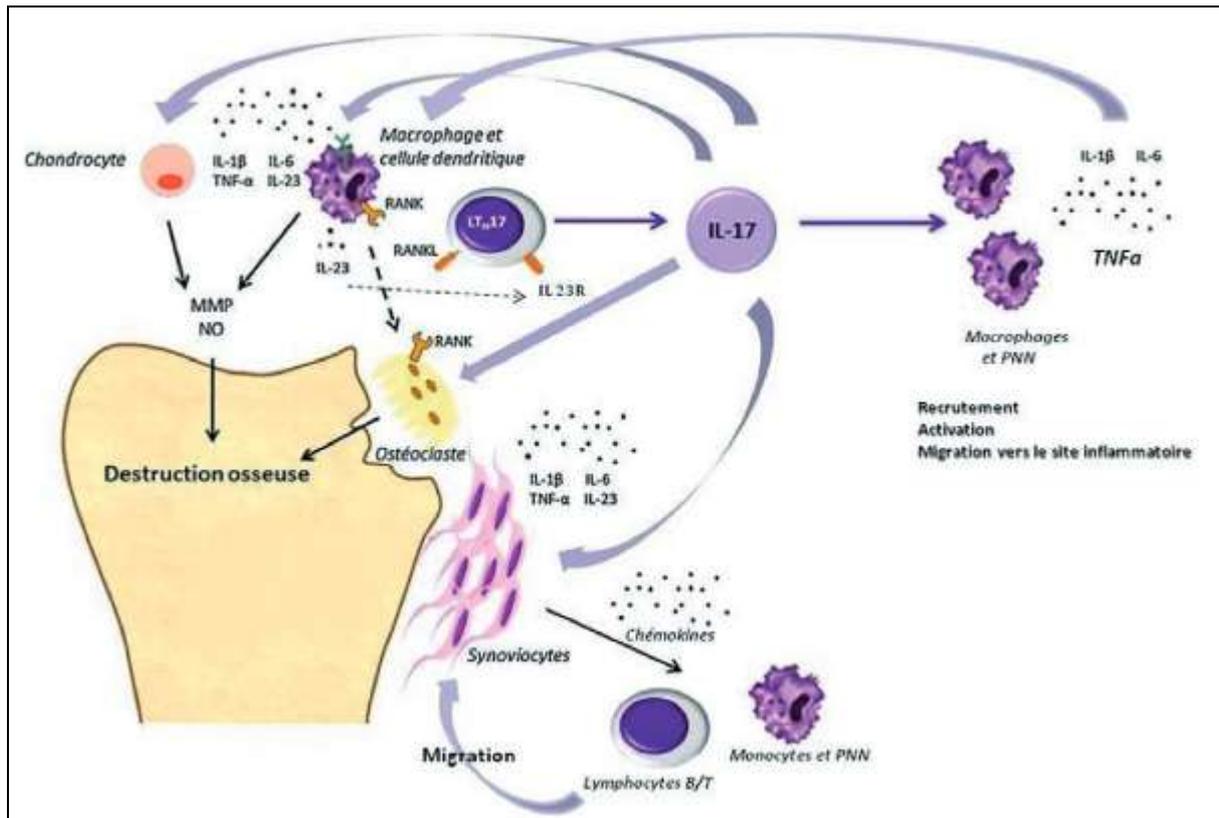


Figure 8: Mécanismes inflammatoires et érosion osseuse extrait de (15)

Ces cytokines vont activer les monocytes, chondrocytes, macrophages, fibroblastes et ostéoblastes et vont entraîner la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1β, l'IL-6, le TNF-α et l'IL-23. L'IL-6 et l'IL-23, favorisant ainsi le développement des LTh17 et créant une boucle d'amplification qui conduit à l'activation des Lymphocytes T (figure 8). L'IL-17 entraîne aussi, par le biais des synoviocytes, la sécrétion de chémokines, permettant le recrutement de lymphocytes T et B, de monocytes et de polynucléaires neutrophiles. Enfin, elle augmente l'expression de la molécule Receptor Activator of NFκB (RANK) à la surface des ostéoclastes. Les LTh17 qui vont exprimer le Receptor Activator of NFκB ligand (RANKL) sont donc capables d'activer les ostéoclastes responsables de l'érosion osseuse. (10,16) (Figure 8)

4.4 STADE III: Synthèse osseuse excessive

La synthèse osseuse excessive touche tout le squelette. Au niveau de la colonne vertébrale, la formation d'excroissance osseuse d'orientation verticale, que l'on nomme syndesmophytes, vont combler les espaces intervertébraux. Des dépôts osseux peuvent également toucher les tendons, il est alors question d'enthésiophytes. On parle de *bamboo spine* lorsque plusieurs vertèbres sont atteintes consécutivement. Ce phénomène n'est pas encore totalement élucidé mais il semblerait que le processus de synthèse osseuse s'effectue au niveau de sites de prédilection. (16)

Les ostéoblastes sont les cellules responsables de la croissance osseuse. Des signaux moléculaires vont donc être nécessaires afin de réguler leur différenciation et leur activation. Trois de ces signaux sembleraient jouer un rôle important dans l'ostéoblastogénèse : (16)

- **La prostaglandine E2** (PGE2) permettrait la stimulation de la prolifération et de la différenciation des ostéoblastes, ainsi que dans la synthèse des phosphatases alcalines, enzyme à l'origine de la minéralisation osseuse. (16)

- **Les protéines Bone Morphogenetic Proteins** (BMPs), cellules à l'origine de la formation du cartilage, sont responsables de la différenciation des chondrocytes. Les protéines BMP possèdent un antagoniste naturel, la protéine Noggin. Une carence en Noggin serait à l'origine de la suractivité de la protéine BMP dans la spondylarthrite ankylosante. (16)

- **La protéine Wnt** est à l'origine de la différenciation ostéoblastique. Elle peut être inhibée par la sclérostine ou par son récepteur antagoniste *Dickkopf Related Protein-1* (DKK-1). Ces inhibiteurs seraient défaillant chez les patients atteints de spondylarthrite, d'où une différenciation accrue des ostéoblastes. (16)

5 Les manifestations cliniques

La spondylarthrite est une maladie insidieuse. Elle se distingue par des périodes de douleurs, entrecoupées de périodes de rémissions plus ou moins longues suivant les individus.

Les manifestations cliniques de la spondylarthrite ankylosante vont être articulaires, mais aussi extra-articulaires.(17)

5.1 Les manifestations articulaires

Les manifestations articulaires, encore appelées manifestations rhumatismales dans la spondylarthrite ankylosante se décomposent en deux types d'atteintes :

- Les atteintes axiales
- Les atteintes périphériques

Ces manifestations sont extrêmement variables en fonction des individus mais aussi dans le temps chez un même individu. (17)

5.1.1 L'atteinte axiale

L'atteinte axiale correspond au syndrome pelvi-rachidien. Ce syndrome se manifeste essentiellement par des enthésopathies, qui peuvent provoquer des lésions au niveau de la colonne vertébrale, du bassin mais aussi de la paroi thoracique.(figure 9)(3,18)

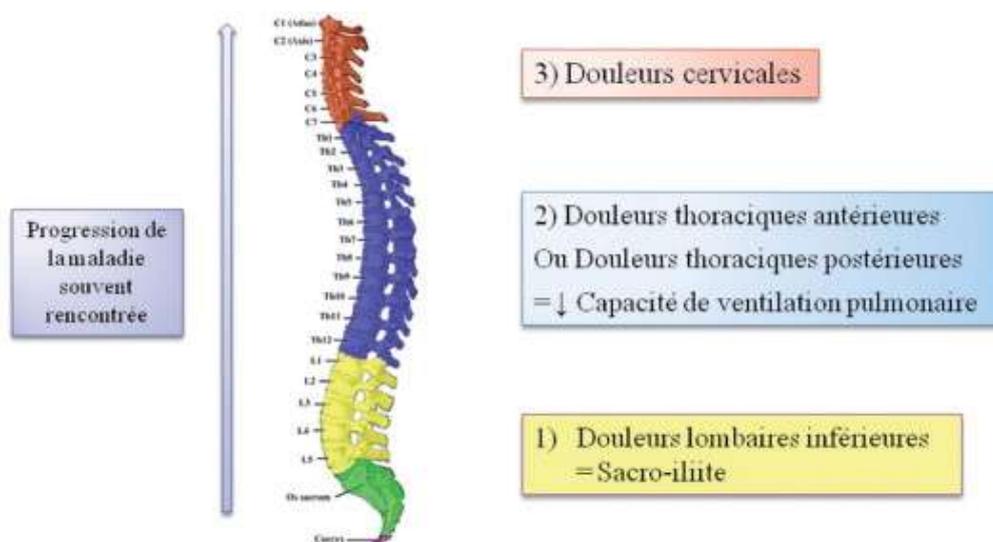


Figure 9: Manifestations axiales ou syndrome pelvi-rachidien de la spondylarthrite ankylosante extrait de (17)

5.1.1.1 L'atteinte lombo-pelvienne

Dans deux tiers des cas, la maladie va débiter par une atteinte lombo-pelvienne (figure 9). Elle se manifeste par des rachialgies inflammatoires lombaires et /ou des douleurs fessières également appelées pyalgies. Le caractère inflammatoire n'étant pas toujours facile à confirmer, des critères diagnostiques vont être à disposition pour appuyer cette atteinte, qui sera vraisemblable si au moins quatre de ces cinq caractéristiques sont retrouvées :(3,17)

- Âge de début inférieur à 45 ans
- Début insidieux
- Raideur matinale
- Douleur améliorée par l'effort
- Présence de symptômes depuis au moins 3 mois.

Cette douleur suit un rythme inflammatoire, qui va provoquer des réveils nocturnes, la plupart du temps en deuxième partie de nuit. Elle est maximale au réveil avec une raideur matinale, et va nécessiter un dérouillage d'au moins 30 minutes. La douleur s'améliore progressivement à la mobilisation et s'aggrave avec le repos. C'est pourquoi après une période de repos et d'immobilité pendant la journée, une sensation d'enraidissement peut réapparaître.(17)

Les douleurs fessières traduisent habituellement une sacro-illite. Elles sont soit « à bascule », lorsqu'elles alternent d'un côté ou de l'autre, soit unilatérales ou bilatérales. Ces douleurs ont un rythme inflammatoire mais peuvent aussi être déclenchées par la marche, ce qui peut entraîner une boiterie, ou par la station assise. Les douleurs vont siéger sur la partie supérieure de la fesse mais peuvent irradier jusqu'au creux du genou, et plus rarement jusqu'au pied.(3,17)

La symphyse pubienne est aussi une localisation douloureuse fréquente au niveau du bassin.

5.1.1.2 L'atteinte thoracique

Leur incidence varie dans la littérature de 0 à 30%. Deux types d'atteintes vont être retrouvés. La première concerne les douleurs thoraciques antérieures liées à une atteinte sterno costo-claviculaire et chondrosternales. La seconde correspond aux douleurs thoraciques postérieures par atteinte costo-vertébrale. Ces atteintes vont être responsables d'une oppression thoracique douloureuse à recrudescence nocturne associée à une réduction de la capacité de ventilation pulmonaire. (3,17)

5.1.1.3 L'atteinte du rachis cervical

Elle survient le plus souvent après l'atteinte des autres segments rachidiens, mais est inaugurale chez 4 à 5% des patients seulement. Des douleurs cervicales avec une irradiation vers les trapèzes et les omoplates sont ressenties, ainsi que des douleurs cervico-occipitales avec une irradiation au niveau du cuir chevelu.(17,19)

5.1.2 L'atteinte périphérique

Au cours de l'évolution de la spondylarthrite ankylosante, 60% des patients vont développer une atteinte périphérique, c'est-à-dire soit un syndrome enthésopathique périphérique, soit un syndrome articulaire périphérique. (17)

5.1.2.1 Syndrome enthésopathique périphérique

Les talalgies inflammatoires rétro- et sous-calcanéennes sont caractéristiques de la pathologie et doivent absolument faire évoquer le diagnostic de spondylarthrite ankylosante. Le caractère inflammatoire se traduit par des douleurs matinales, au réveil, lors des premiers pas. Elles peuvent être présentes à la reprise de la marche ou lors d'un arrêt prolongé.

D'autres enthésopathies vont toucher le grand trochanter, l'apophyse tibiale, le pubis, qu'il ne va pas falloir confondre avec des tendinopathies.(3,17)

5.1.2.2 Syndrome articulaire périphérique

Le tableau clinique est une oligoarthritis des membres inférieurs. Elle touche préférentiellement les genoux et les chevilles. Cette oligoarthritis se retrouve dans 30% des cas chez les patients atteints de spondylarthritis ankylosante. Les formes polyarticulaires ne doivent pas être confondues avec un autre rhumatisme périphérique, notamment la polyarthrite rhumatoïde. Leur évolution est évolutive ou récidivante. L'atteinte est fréquemment associée à une atteinte enthésopathique du voisinage.(3,17)

Deux localisations particulières méritent d'être énoncées :

- Les orteils ou doigts sous forme de dactylite ou en « saucisse » qui sont liées à une inflammation des gaines tendineuses (téno-synovite), souvent associée à une enthésite.
- L'atteinte de la hanche (coxite) qui est présente dans 20 à 40% des cas et survient généralement dans les cinq premières années d'évolution de la maladie. Elle témoigne de la sévérité de la maladie.

5.2 Les manifestations extra articulaires

La spondylarthritis ankylosante va pouvoir toucher plusieurs organes avec diverses manifestations dont les plus fréquentes sont de localisation oculaire, intestinale et cutanée. La mise en route précoce d'un traitement de la spondylarthritis ankylosante va permettre une maîtrise de l'inflammation ce qui va réduire le risque de survenue de complication.(18,20)

5.2.1 L'uvéite

C'est l'atteinte extra articulaire la plus fréquente, et souvent récidivante. Elle touche 20 à 40% des patients atteints de spondylarthritis ankylosante et ce risque est augmenté s'ils sont porteurs de l'antigène HLA-B27.

Il s'agit d'une uvéite antérieure caractérisée par un œil rouge, douloureux, avec larmoiement, photophobie et baisse de l'acuité visuelle. Elle régresse habituellement en 2 mois, sans séquelles mais peut être exceptionnellement responsable de cécité. (3,17)

5.2.2 Les manifestations intestinales

La prévalence des manifestations intestinales chez un patient atteint de spondylarthrite ankylosante est très variable selon le mode de dépistage, mais les chiffres souvent avancés sont de l'ordre de 1 à 6%.(19) Ces manifestations sont fréquentes et résultent de lésions inflammatoires au niveau des muqueuses iléales ou coliques. Ces lésions digestives inflammatoires, souvent asymptomatique sont retrouvées chez plus de la moitié des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. (3,17,19)

Des douleurs ou des troubles du transit à type de diarrhée sont possibles. Ces symptômes doivent faire rechercher une possible maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI), à savoir une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique.

Les manifestations intestinales précèdent généralement l'atteinte articulaire.(3,17,19)

5.2.3 Les manifestations cutanées : le psoriasis

Le psoriasis est plus fréquent chez les patients atteints de spondylarthrites (15 à 20%) que dans la population générale (3%). L'atteinte cutanée se manifeste dans environ 70% des cas avant l'apparition des signes articulaires et l'intervalle peut être de 10 à 12 ans.

Des lésions typiques vont être retrouvées, à type de lésions érythémato-squameuses bien délimitées, arrondies et recouvertes de squames blanches. Certaines localisations sont discrètes et nécessitent une recherche approfondie, notamment au niveau du cuir chevelu, autour de l'ombilic, au niveau du sillon inter fessier, derrière l'oreille et au niveau des ongles.(3,18)

5.3 Les complications

5.3.1 Le retentissement osseux

L'ostéoporose est actuellement une complication reconnue et confirmée avec des origines vraisemblablement multifactorielles : génétique, inflammatoire, médicamenteuse....

Une ostéoporose ou une ostéopénie sont présentes dès les stades précoces de la maladie chez environ un tiers des patients (21). Elles sont responsables d'une diminution de la masse osseuse. L'ostéoporose densitométrique peut être sous-estimée en raison de la formation de syndesmophytes.(21)

L'étiologie de cette ostéoporose n'est toujours pas confirmée mais plusieurs hypothèses sont évoquées :(21)

- L'immobilisation due à la douleur et à la raideur en début de maladie ainsi que l'ankylose évoquée dans les stades avancés.
- Le rôle de certains médicaments avec notamment les corticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Un déficit en hormones sexuelles
- Le rôle des cytokines pro-inflammatoires
- L'existence de lésions intestinales pouvant être aggravées par la prise d'AINS.

L'ostéoporose a pour conséquence, à long terme, des fractures, majoritairement vertébrales. La prévalence varie, en fonction des populations étudiées et du mode de dépistage de 0 à 41%(19).

Néanmoins, la prévalence des fractures du col fémoral n'a pas augmenté, ce qui peut être lié à des problèmes méthodologiques comme l'évaluation de populations trop jeunes. (19)

Les conséquences cliniques des lésions osseuses sont peu évaluées, mais elles pourraient être à l'origine de l'aggravation des douleurs rachidiennes, de l'accentuation de la syphose ainsi que de l'insuffisance respiratoire, et de l'augmentation du risque neurologique avec la compression de la moelle épinière et des nerfs.(17,19)

5.3.2 Les manifestations cardiaques

Les atteintes cardiaques sont exceptionnelles (moins de 5%) même après dix ans d'évolution de la maladie. Elles sont liées à un phénomène inflammatoire sclérosant au niveau de la crosse de l'aorte ou au niveau du septum ventriculaire ; et vont se traduire par une insuffisance aortique et des troubles de la conduction telle qu'un bloc auriculo ventriculaire (BAV). (17)

5.3.3 Les atteintes musculaires et neurologiques

La raideur de la nuque ainsi que le manque d'activité physique pourraient être à l'origine d'une atrophie des fibres musculaires. Cette atrophie engendrerait une flexion et des déformations du rachis. (17,19)

De rares manifestations neurologiques ont été décrites par des épидurites aseptiques qui vont entraîner une compression médullaire pouvant se compliquer du syndrome de la queue de cheval, d'installation insidieuse, pouvant aboutir à une paresthésie progressive. (3,19)

5.3.4 Les atteintes rénales

L'atteinte rénale au cours de la spondylarthrite ankylosante est considérée comme rare. Différents types d'atteintes rénales peuvent être observées :(20,22)

- L'amylose secondaire de type AA, retrouvée dans 0,5 à 10% des spondylarthrites ankylosantes, majoritairement dans les formes à début juvénile. Elle se manifeste le plus souvent par une protéinurie (70% des cas), ou par une insuffisance rénale (18% des cas) dans les formes les plus sévères.(22)
- La néphropathie à immunoglobuline de type A a été plus rarement décrites.
- La néphropathie sur lithiase urinaire

L'immobilisation va favoriser les infections urinaires et l'hypercalciurie. Ces deux facteurs vont jouer un rôle important dans la formation de lithiases urinaires.

- La néphropathie des analgésiques secondaire à un traitement prolongé d'anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'antalgiques.

5.3.5 Les atteintes pulmonaires

L'incidence varie de 0 à 30%. C'est le plus souvent l'apparition d'un syndrome restrictif suite à l'ankylose osseuse de la paroi thoracique. Mais des lésions pleuropulmonaires sont également décrites et se caractérisent par des lésions indétectables à la radiographie standard. Les plus fréquentes sont la fibrose du lobe pulmonaire supérieur, les infiltrations interstitielles et l'épaississement pleural.(3,22)

6 Diagnostic

Le diagnostic de la spondylarthrite est souvent réalisé avec un délai de cinq à onze ans après les premiers symptômes. Mais il faut savoir que le patient avec une forme débutante souffre tout autant que le patient avec une forme évoluée, c'est pourquoi le diagnostic précoce de la spondylarthrite est devenu un enjeu majeur.(23,24)

Plusieurs facteurs agissent sur ce délai diagnostique :

- Les signes radiographiques tardifs qui représentent le critère majeur pour le diagnostic de la maladie
- Les signes cliniques qui sont peu spécifiques comme la lombalgie
- La méconnaissance de la maladie et la sous-estimation de la prévalence
- Les critères utilisés qui sont inadaptés à un diagnostic précoce.

6.1 Les critères de diagnostic

De nombreux critères ont été établis, mais avec la recherche d'un diagnostic de plus en plus précoce, ces critères ne sont plus adaptés. C'est pourquoi la Haute Autorité de Santé a suspendu ces recommandations le temps de mettre en place la meilleure stratégie possible pour une prise en charge et un diagnostic rapide du patient.

6.1.1 Les critères de New York modifiés

Ce sont des critères de classification, mais ils sont fréquemment utilisés à des fins diagnostics. Ils sont basés sur la sacro-iliite associé à au moins un critère clinique.

Tableau II: Critères de New York modifiés pour la spondylarthrite extrait de (4)

Critères cliniques	Lombalgies avec raideur de plus de trois 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'ampliation thoracique par rapport aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe
Critères radiologiques	Sacro-iliite bilatérale de grade ≥ 2 , ou sacro-iliite unilatérale de grade ≥ 3
Score	La spondylarthrite est définie si le critère radiologique est associé à au moins un des critères cliniques

Ces critères sont peu performants dans le diagnostic précoce de la maladie du fait du critère radiologique, avec une apparition tardive des modifications des caractéristiques des articulations sacro-iliaques.(17,24)

La sensibilité des critères de New York modifiés augmente avec la durée de la maladie : 0% pour une durée de la maladie de plus de 2 ans, contre 60% pour une durée de plus de 10 ans.(24)

6.1.2 Les critères de spondylarthropathies

Ils prennent en compte l'ensemble du spectre clinique de la maladie. Ils servent à la classification de la maladie mais sont aussi utiles au diagnostic de la maladie. Ils apparaissent plus proche du « terrain » car plus adaptés pour la recherche des formes récentes que les critères de New York modifiés. Ces deux systèmes ont des performances similaires. (24)

6.1.2.1 Les critères d'Amor

Ils comportent différents signes qui permettent divers modes d'entrée dans la maladie. Ils comprennent onze critères cliniques et un critère radiologique chacun affecté d'une pondération. (24)

Tableau III: Critères d'Amor extrait de (4)

Catégorie	Critère	Points
Signes cliniques ou histoire clinique	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
	Oligoarthritis asymétrique	2 points
	Doigt ou orteil « en saucisse »	2 points
	Talalgie ou autre enthésopathie	2 points
	Iritis	2 points
	Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite.	1 point
	Diarrhée moins d'un mois avant le début d'une arthrite	1 point
	Présence ou antécédent de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entérocolopathie chronique	2 points
Signes radiologiques	Sacro-iliite radiologique ≥ stade 2 si bilatérale ou stade 3 si unilatérale	3 points
Terrain génétique	Présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédents familiaux de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocolopathies chroniques	2 points
Sensibilité au traitement	Amélioration en 48 heures des douleurs par AINS et/ou rechute rapide (48 heures) des douleurs à leur arrêt	2 points

Un score total égal ou supérieur à 6 permet d'affirmer que le patient présente une spondylarthropathie. Ces critères ont une sensibilité de 98% et une spécificité de 86%. (24)

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

L'élaboration de ces critères a permis de prendre en compte les patients atteints de spondylarthropathies indifférenciées. Ils comprennent deux modes d'entrées possibles :(24)

- La lombalgie inflammatoire
- Une arthrite périphérique

Tableau IV: Critères de classification de spondylarthropathies de l'ESSG extrait de (4)

Critères majeurs	Douleurs rachidiennes inflammatoires (début avant 45 ans, amélioration par l'exercice, avec raideur matinale et durée > 3 mois)
	Synovites asymétriques ou prédominantes aux membres inférieurs
Critères mineurs	Antécédents familiaux de spondylarthropathie ou d'uvéite ou d'entérocologie
	Psoriasis
	Maladie inflammatoire intestinale (entérocologie)
	Urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë dans le mois précédent l'arthrite
	Diarrhée aiguë
	Douleurs fessières à bascule
	Enthésopathie
	Sacro-iliite radiologique (bilatérale si grade ≥ 2 , unilatérale si grade > 3)

La présence d'un critère majeur et d'au moins un critère mineur permet de classer le patient comme ayant une spondylarthropathie, avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 87%.(24)

6.1.2.3 Les critères de Berlin

Ils ont été proposés par Rudwaleit et al. Ils ont été développés du fait de la forme axiale débutante dans laquelle le critère radiologique fait souvent défaut. Un arbre décisionnel a été développé en tenant compte des caractéristiques cliniques, biologiques et d'imagerie.

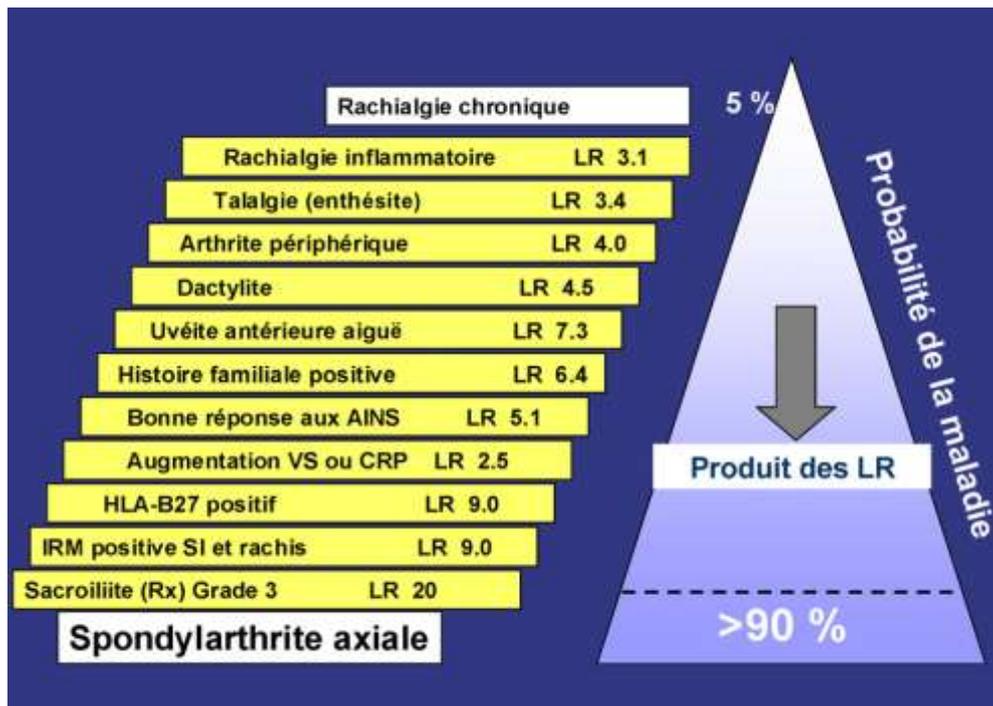


Figure 10: Probabilité de diagnostic de spondylarthrite ankylosante extrait de (24)

Le symptôme d'entrée est la lombalgie inflammatoire. Chaque item est associé à un Likelihood Ratio (LR) ou Ratio de vraisemblance. Le ratio des items présents chez un patient donné va se multiplier, et le résultat trouvé va donner la probabilité du diagnostic de spondylarthrite axiale. Ainsi, une probabilité supérieure ou égale à 90% établit le diagnostic de certitude de spondylarthrite axiale ;

Cette approche n'a pas encore été validée mais offre un outil utilisable pour le diagnostic précoce.

6.1.2.4 Les critères de l'Assessment of Spondylarthritis international Society (ASAS)

Le groupe ASAS a proposé de nouveaux critères permettant le diagnostic des formes débutantes de spondylarthrite axiale. Ils sont basés sur une sacro-iliite détectés grâce à l'imagerie, la radiographie ou l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) associés à au moins un critère de la spondylarthrite ankylosante. Cependant, si aucune sacro-iliite n'est présente, le diagnostic est possible si le *Human Leukocyte Antigen B27* et au moins deux critères de la spondylarthrite ankylosante sont retrouvés chez le patient. (24) Ils ont une sensibilité de 82% et une spécificité de 84%.

Tableau V: Critères de l'ASAS dans le diagnostic de spondylarthrites axiales extrait de (24)

Sacro-iliite par imagerie plus ≥ 1 trait caractéristique SpA	ou	HLA-B27 plus ≥ 2 autres traits caractéristiques SpA
Traits caractéristiques de spondylarthropathie		
<ul style="list-style-type: none"> • Rachialgies inflammatoires • Arthrites • Enthésites (talon) • Uvéite • Dactylite • Psoriasis 		<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Crohn/RCUH • Bonne réponse aux AINS • Anamnèse familiale de spondylarthropathie • HLA-B27 • CRP augmentée
Sacro-iliite par imagerie		
<ul style="list-style-type: none"> • Inflammation active (aiguë) en IRM hautement suggestive d'une sacro-iliite associée aux SpA • Sacro-iliite radiologique définitive selon les critères modifiés de New York 		
<p>*Critères valables pour des patients souffrant de lombalgies ≥ 3 mois et un âge de début < 45 ans (ASAS = Assessment of spondyloarthritis international society).</p>		

L'ASAS a aussi proposé un système de classification des spondylarthrites périphériques. Ces nouveaux critères représentent une avancée puisqu'ils permettent le diagnostic au stade « pré radiologique », c'est-à-dire qu'on introduit la notion de forme « non radiographiques » de la maladie. Ils ont une sensibilité de 75% et une spécificité de 82%.

De nombreux critères de classification existent mais aucun n'est parfait. C'est pourquoi les études de cohorte s'avèrent indispensable pour vérifier l'utilité des différents critères proposés, mais aussi pour mettre au point des critères de classification de plus en plus performants pour un diagnostic précoce de la maladie. (24)

Une cohorte intitulé DESIR (Devenir des spondylarthrites récentes) est en cours depuis 2007 et soutenue par la Société Française de Rhumatologie (SFR). L'objectif principal est d'identifier les facteurs prédictifs du passage d'un « diagnostic probable à un diagnostic certain », ainsi que ceux prédictifs de formes agressives. (24)

6.2 Les critères d'activité

Une fois la maladie diagnostiquée, il est indispensable d'en évaluer l'activité pour permettre une prise en charge thérapeutique adaptée du patient.

6.2.1 Indice BASDAI ou Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index

Depuis 1994, l'indice BASDAI, décrit par Garrett et al. est employé pour évaluer l'activité de la maladie. Cinq domaines vont être abordés et évalués sur une échelle de 0 à 10 : la fatigue, la rachialgie, les douleurs articulaires, les enthésites et la raideur matinale. (annexe 1) (25)

Le patient doit noter sa réponse d'un trait vertical à chacune des questions en se référant aux dernières 48 heures. En premier lieu, calculer la moyenne aux réponses 5 et 6. Puis calculer la moyenne des 5 valeurs. Le score va donc se situer entre 0 et 10. Lorsque celui-ci est supérieur ou égale à 4, on considère que la maladie est active et le patient peut être mis sous anti-TNF α si les traitements de première intention s'avèrent insuffisants. (25)

Cet indice est un bon outil mais il a cependant deux limites. Tout d'abord, les six questions, ne portant que sur le ressenti du patient, ont une grande subjectivité. De plus, il ne prend pas en compte les paramètres biologiques, notamment le syndrome inflammatoire.(25)

6.2.2 Score ASDAS ou Assessment in Ankylosing Spondylitis-Endorsed Disease Activity Score

Un nouvel indice d'activité a été développé et pourra, dans l'avenir, permettre de compléter voire de remplacer le BASDAI : l'ASDAS. Il prend en compte non seulement les mesures du BASDAI, mais s'y ajoute l'activité globale évaluée par le patient ainsi que l'inflammation biologique.(tableau VI)(25)

Tableau VI: Assessment of Ankylosing Spondylitis Activity Score (ASDAS) extrait de (25)

ASDAS A	=	0.122 x douleur axiale	+	0.061 x durée raideur matinale	+	0.119 x évaluation globale du patient	+	0.210 x $\sqrt{(VS)}$	+	0.383 x Ln(CRP+1)
ASDAS B	=	0.079 x douleur axiale	+	0.069 x durée raideur matinale	+	0.113 x évaluation globale du patient	+	0.086 x douleur périphérique/gonflement articulaire	+	0.293 x $\sqrt{(VS)}$
ASDAS C	=	0.121 x douleur axiale	+	0.058 x durée raideur matinale	+	0.110 x évaluation globale du patient	+	0.073 x douleur périphérique/gonflement articulaire	+	0.579 x Ln(CRP+1)
ASDAS D	=	0.152 x douleur axiale	+	0.069 x durée raideur matinale	+	0.078 x fatigue	+	0.224 x $\sqrt{(VS)}$	+	0.400 x Ln(CRP+1)

Le mode de calcul retenu à l'heure actuelle est l'ASDAS-C qui prend en compte la CRP. Si cette dernière n'est pas disponible, on utilisera l'ASDAS-B qui prend en compte la vitesse de sédimentation (VS).

Cet indice pourrait être très utile à l'appréciation du niveau d'activité de la maladie. Cependant, il doit encore être validé et les valeurs seuils, permettant de définir des niveaux consensuels d'activité, restent à déterminer. (25)

6.2.3 Score BASFI ou Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index

Cet indice permet d'évaluer les capacités fonctionnelles et les aptitudes physiques du patient lors d'activités de la vie quotidienne (annexe 2). Il est reconnu et validé avec une bonne sensibilité. Cependant, il peut y avoir des interférences avec d'autres pathologies ce qui le rend peu spécifiques. (25)

Elles sont évaluées à l'aide de 10 questions avec, pour chacune une échelle visuelle allant de 0 pour un acte sans difficulté, à 10 pour un acte impossible à réaliser. Le calcul s'effectue en réalisant la moyenne des valeurs obtenues aux 10 questions, aboutissant à un résultat compris entre 0 et 10.

6.2.4 Score BASMI ou Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

C'est un indice métrique ou de mobilité. Il évalue la sévérité de l'atteinte du rachis cervical, lombaire et des plans sous-pelviens (tableau IX).

Tableau VII : Bath Mobility Index ou BASMI extrait de (25)

Critères	0	1	2
Rotation cervicale (degré)	> 70	20 à 70	< 20
Distance tragus-mur (cm)	< 15	15 à 30	> 30
Flexion latérale du rachis (cm)	> 10	5 à 10	< 5
Flexion lombaire (cm)	> 4	2 à 4	< 2
Distance intermalléolaire (cm)	> 100	70 à 100	< 70

Le score final (compris entre 0 et 10) correspond à la somme obtenue pour chacune des 5 mesures

Il existe, en réalité, plusieurs modalités d'évaluation du BASMI. Mais le score BASMI aura toujours une valeur comprise entre 0 et 10, dont on sait qu'elle est corrélée à la sévérité de l'atteinte radiographique de la spondylarthrite ankylosante.

D'autres critères d'activités existent, comme :

- **Le Bath Ankylosing Spondylitis Global score** (score BAS-G), qui estime l'effet de la maladie sur l'état général du patient.
- **L'Ankylosing Spondylitis Quality of life** (score ASQoL), qui jauge la qualité de vie des patients.

Ainsi que des critères de sévérité come ce score de sévérité radiologique (*modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score* ou mSASS). Il permet d'évaluer l'effet structural des traitements dans les essais thérapeutiques.(26)

7 L'imagerie

L'imagerie occupe une place importante dans le diagnostic et l'évaluation de la spondylarthrite ankylosante.(27)

7.1 La radiographie standard

Elle est la base de l'imagerie, et des descriptions classiques contribuant au diagnostic de la spondylarthrite ankylosante. Elle est irradiante et permet la détection de lésions de production osseuse comme la sclérose, les syndesmophytes et les ponts osseux, ainsi que des lésions destructrices comme les érosions. La réalisation de clichés va se réaliser sur les zones préférentiellement touchée par la maladie, c'est-à-dire le rachis et les sacro-iliaques. (13,27)

7.1.1 L'atteinte rachidienne

Elle va se manifester par des érosions ainsi que des ossifications évocatrices. Les atteintes disco-somatiques sont caractéristiques. Différentes phases vont se succéder tout au long de l'évolution de la maladie : (19)

- L'érosion de l'angle antérieur de la vertèbre associée d'une réaction condensante ou « spondylite antérieure de Romanus »
- L'ossification sous ligamentaire antérieure, qui contribue à l'effacement de la concavité antérieure du corps vertébral et à sa « mise au carré. »
- La fine ossification sous ligamentaire antérieure et latérale, à direction verticale, avec la formation de syndesmophytes, localisée principalement au niveau des charnières dorso-lombaires et lombo-sacrée
- L'évolution vers une ankylose rachidienne par ossification intersomatique.

7.1.2 L'atteinte des sacro-iliaques

Elle est caractéristique de la pathologie à un stade avancé. Elle est le plus souvent symétrique, mais il est possible qu'il y ait un décalage dans le temps entre l'évolution des deux sacro-iliaques. Différents stades radiologiques vont pouvoir être décrit, en lien avec l'évolution du processus inflammatoire :(19)

- Stade 0 : normal
- Stade 1 : atteinte discrète avec pseudo-élargissement de l'interligne par déminéralisation de l'os sous-chondral
- Stade 2 : atteinte modérée mais nette, pouvant comporter un aspect flou, des érosions de l'os sous-chondral, et une condensation marginale des 2 berges, prédominant sur leur versant iliaque
- Stade 3 : mêmes signes que le stade 2, mais plus marqués. Irrégularités de l'interligne, condensation des berges osseuses, pont osseux, rétrécissement de l'interligne
- Stade 4 : ankylose totale avec disparition de l'interligne

7.1.3 Les indices radiologiques

La radiographie est la technique de référence pour l'évaluation des lésions structurales. Quatre scores ont été proposés au cours des dix dernières années :(27)

- Bath ankylosing radiology index (BASRI)
- Stoke ankylosing spondylitis spinal score (SASSS)
- Modified SASSS (mSASSS)
- Radiographic ankylosing spondylitis spinal score (RASSS)

7.2 La tomodensitométrie ou scanner

Cette technique permet de préciser les lésions structurales au niveau de sites difficilement explorés par la radiographie conventionnelle, ce qui englobe principalement les sacro-iliaques et la paroi thoracique. Cet examen a des qualités supérieures par rapport à la radiographie en termes de diagnostic d'érosions et de production osseuses. Il a aussi l'avantage de confirmer un diagnostic de sacro-illite en moyenne à partir de deux ans d'évolution de la maladie contre cinq ans pour la radiographie standard (19,28)

Cependant, les limites de cet examen sont d'une part, l'importance de l'irradiation et d'autre part, le manque de sensibilité au changement.(28)

7.3 La scintigraphie osseuse

Cette technique permet une exploration complète du squelette et met en évidence des foyers d'hyperfixations osseuses localisés au niveau des enthèses, des sacro-iliaques ainsi que de la paroi thoracique. Son atout majeur est la précocité de la détection de lésions à un stade pré-radiologique. (19)

Toutefois, c'est une technique très irradiante avec l'administration d'isotopes radioactifs. Et elle manque à la fois de sensibilité mais aussi de spécificité de l'hyperfixation. En effet, certaines zones sont « naturellement » fixantes, ce qui va entraver l'interprétation comme la région sacro-iliaque. (19)

7.4 L'imagerie par résonance magnétique ou IRM

Depuis 2009, l'IRM est l'outil diagnostique majeur dans les spondylarthrites ankylosantes. De nouveaux critères de classification et de recommandations ont été établis pour une prise en charge précoce des patients. (28)

Cette technique ne nécessitant pas d'irradiation, elle va pouvoir être utilisée chez le sujet jeune et la femme enceinte, et va permettre la répétition des examens pour le suivi après modifications des traitements. Cependant, l'accessibilité et la disponibilité de l'IRM reste insuffisant. La durée d'acquisition prolongée ne permet pas l'exploration de plus d'une région anatomique. C'est pourquoi l'examen va être centré sur les zones de prédilection comme les sacro-iliaques, le rachis et les enthèses. (19)

7.4.1 Les articulations sacro-iliaques

L'IRM des sacro-iliaques contribue à la détection et au dépistage des formes précoces de sacro-iliite. Il permet la visualisation de lésions inflammatoires telles que l'œdème osseux, la synovite, la capsulite, l'enthésite ainsi que les phénomènes d'érosions au stade pré-radiologiques. (19)

L'œdème osseux sous-chondral est l'une des caractéristiques IRM permettant la confirmation de la sacro-iliite. Il peut survenir très précocement et est particulièrement visibles lors des poussées. Le diagnostic de certitude de la sacro-iliite ne sera retenu qu'en présence de véritables plages d'œdème osseux ou en présence d'une inflammation des deux berges.(19,27)

7.4.2 Le rachis

L'IRM est très utile pour le diagnostic dans le stade initial et inflammatoire de l'atteinte rachidienne. Les atteintes les plus fréquentes sont l'atteinte du rachis dorsal inférieur, suivie par l'atteinte du rachis lombaire, puis l'atteinte du rachis cervical.(27)

Les différentes lésions retrouvées chez un même patient n'ont généralement pas le même âge. L'IRM permet de mettre en évidence des lésions inflammatoires mais aussi des lésions chroniques comme une sclérose, des syndesmophytes et une conversion graisseuse voire hypergraisseuse de la moelle osseuse, définissant le processus séquellaire cicatriciel. L'ankylose va se présenter sous la forme d'une fusion avec disparition de l'interligne articulaire.(27)

7.4.3 Les enthèses

L'IRM permet le diagnostic précoce des enthésites. Cet examen met en évidence les phénomènes inflammatoires avec l'œdème sous-chondral traduisant l'ostéite, siégeant au niveau des tendons, des ligaments et des capsules articulaires.

7.4.4 Les scores IRM

Depuis une dizaine d'années, plusieurs scores IRM ont été proposés pour apprécier et quantifier la présence et l'évolution de lésions inflammatoires au niveau des sacro-iliaques, du rachis et des enthèses.

7.5 L'échographie

L'échographie est une technique d'imagerie peu coûteuse, non invasive et bien tolérée par les patients. Le couplage au Doppler a permis d'accroître la sensibilité et la spécificité de cette technique. Le rôle de l'EDP (Echographie Doppler Puissance) dans la spondylarthrite ankylosante est de rechercher une hyper vascularisation au niveau des enthèses. Cet examen peut également permettre de visualiser des bursites associées.(19,27)

Malgré les avantages de cette technique, sa reproductibilité va se définir comme « moyenne. » Les résultats pourront varier en fonction de l'expérience de l'examineur, de l'appareil échographique et des paramètres utilisés pour le traitement des images.(19)

PARTIE II : LES TRAITEMENTS

L'objectif de la prise en charge d'un patient atteint de spondylarthrite ankylosante est multiple :(29)

- Diminution de la douleur et de la raideur
- Prévention et limitation de l'ankylose
- Maintien des capacités fonctionnelles
- Détection et traitements des complications.

Pour ce faire, l'association de traitements médicamenteux et non médicamenteux est indispensable.

1 La stratégie thérapeutique

Lorsque que le diagnostic de spondylarthrite ankylosante est confirmé, le malade est orienté vers un médecin spécialiste, le rhumatologue, qui a, à sa disposition, tout un éventail de traitements médicamenteux ou non, adapté à une bonne prise en charge du patient. Suite au traitement mis en place, il sera indispensable pour le patient d'avoir un suivi régulier de sa maladie, afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance. Comme pour la plupart des pathologies, la mise en place d'un traitement et la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante suit une thérapeutique précise définie par l'arbre décisionnel suivant. (29)

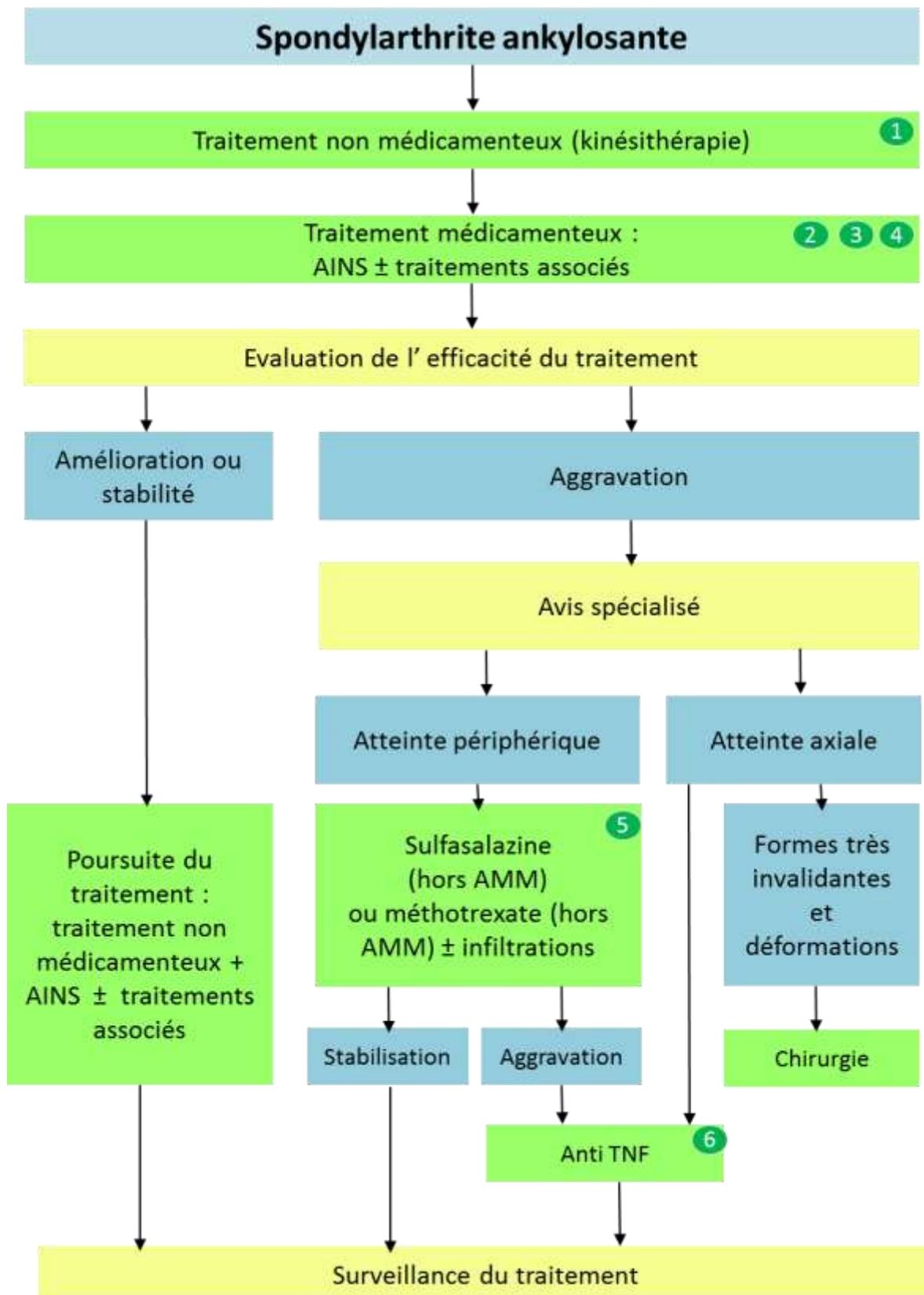


Figure 11: Arbre décisionnel sur la stratégie thérapeutique chez un patient atteint de spondylarthrite ankylosante extrait de (29)

1 **Traitement non médicamenteux**

Instauré dès le diagnostic d'une spondylarthrite ankylosante, ce traitement est indissociable du traitement médicamenteux. Il comprend des exercices de gymnastiques réguliers, la rééducation (kinésithérapie individuelle ou de groupe), la thérapie comportementale. L'information et l'éducation thérapeutique font également partie de cette prise en charge.

2 **Choix d'un traitement médicamenteux**

Le traitement est adapté en fonction de la forme de la maladie (axiale, périphérique, enthésitique, extra-articulaire), du niveau de symptômes, des facteurs pronostiques (handicap fonctionnel, atteinte radiologique, coxite, déformation rachidienne), du terrain (âge, sexe, comorbidités, médicaments), et des souhaits du patient.(29)

3 **Traitement par AINS**

Prescrits en première intention, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) diminuent les douleurs rachidiennes et articulaires périphériques, et améliorent la capacité fonctionnelle des patients. Les AINS sont associés à un protecteur gastrique en cas de risque gastro-intestinal majoré. Le risque cardio-vasculaire doit également être pris en compte.(29)

4 **Traitements associés**

L'utilisation d'antalgiques de type paracétamol ou opiacés est justifiée en cas de contrôle insuffisant de la douleur, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS. Les corticoïdes locaux (infiltrations) peuvent être envisagés pour réduire l'inflammation locale. Les corticoïdes ne sont pas recommandés.(29)

5 **Traitement par sulfasalazine et méthotrexate**

La sulfasalazine et le méthotrexate, utilisés hors AMM, ont démontré leur efficacité dans les formes périphériques. Cependant, ils n'ont pas fait preuve de leur efficacité dans les formes axiales.(29)

6 **Traitement par anti-TNF α**

Chez les patients ayant une atteinte inflammatoire importante et persistante, malgré les traitements conventionnels, les anti-TNF α peuvent être utilisés dans certains cas. Leur prescription est réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne. L'association d'un anti-TNF α à un autre traitement de fond n'est pas justifiée dans les formes axiales.(29)

2 Les traitements pharmacologiques

Les traitements utilisés pour soigner la spondylarthrite ankylosante vont avoir deux objectifs majeurs :(13)

- D'une part, ils doivent permettre de contrôler la douleur et l'inflammation.
- D'autre part, ils doivent éviter la survenue de complications éventuelles.

2.1 Le traitement de première intention : les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent les premiers agents pharmacologiques utilisés dans la SA. Ils ont une action immédiate (en 48 à 72 heures) permettant la diminution de la douleur, de l'impotence musculaire ainsi que de la raideur. Cependant, ils ne modifient en rien l'évolution de la maladie.(29,30)

Une récente étude a montré que l'utilisation en continu des AINS, à dose journalière suffisante même hors périodes de poussées, provoquerait une réduction de la progression radiologique de la maladie.(1,31)

2.1.1 Le mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les propriétés et les effets secondaires des AINS découlent de leur mécanisme d'action, l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX), dont il existe deux isoenzymes :(29)

- La COX-1 qui catalyse la synthèse de prostaglandines, qui protègent la muqueuse gastroduodénale, et celle du thromboxane A₂, substance vasoconstrictrice et pro-aggrégante plaquettaire. (figure 10)
- La COX-2 qui entraîne la libération des prostaglandines impliquées dans la fièvre, la douleur et l'inflammation, et qui produit la prostacycline, vasodilatatrice et antiaggrégante plaquettaire. (figure10)

Aux doses thérapeutiques, les AINS « dit classiques ou conventionnels » sont des inhibiteurs de la COX-2 et, peu ou prou de la COX-1, alors que les coxibs inhibent sélectivement la COX-2.(29)

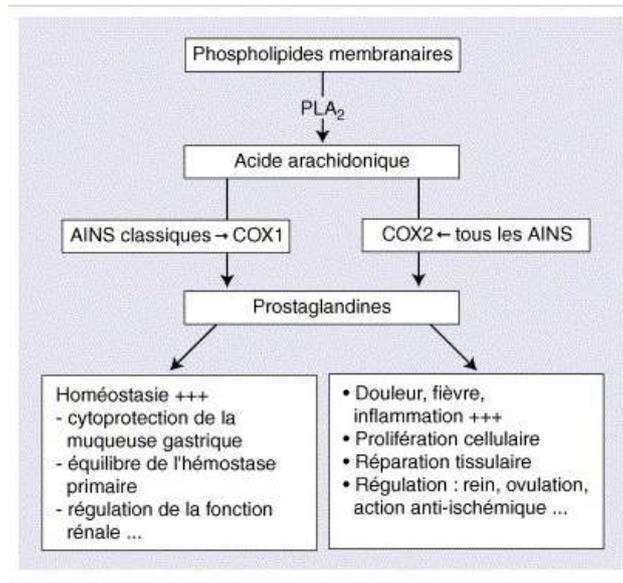


Figure 12: Mécanisme d'action des AINS extrait de (30)

Les AINS classiques ont une action sur les deux isoenzymes, ce qui peut entraîner un certain nombre d'effets indésirables (figure 12). C'est pourquoi les coxibs ont été développés sur la notion expérimentale que seules les PG issues de COX-2 participent aux processus algogènes et inflammatoires. (30)

Le tableau VII définit les différents AINS utilisés dans la spondylarthrite ankylosante.

Tableau VIII : Indication* d'AMM des AINS dans les pathologies inflammatoires chroniques extrait de (29)

(*Les indications ne portent que sur la DCI et peuvent varier selon le nom du médicament et la voie d'administration)

	Spondylarthrite ankylosante	Polyarthrite rhumatoïde	Arthrose
Salicylés			
Aspirine	+	+	
Arylcarboxyliques			
Acéclofénac	+	+	
acide tiaprofénique	+	+	
Alminoprofène			
Diclofénac	+	+	+
Etodolac	+	+	
Fénoprofène			
Flurbiprofène	+	+	
Ibuprofène	+	+	+
Kétoprofène	+	+	+
Nabumétone		+	
Naproxène	+	+	
Oxicams			
Méloxicam	+	+	
Piroxicam	+	+	
Ténoxiam	+	+	
Coxibs			
Célécoxib	+	+	
Etoricoxib			
Parécoxib			
Fénamate			
acide méfénamique			
acide niflumique/ normiflumate	+	+	
Indolique			
Indométacine	+	+	+
Sulindac	+	+	
Pyrazolés			
Phénylbutazone	+	+	+
Autre			
Nimésulide			

Les AINS doivent être prescrits à la dose minimale efficace, pendant une durée la plus courte possible. En cas d'utilisation prolongée, le rapport bénéfice/ risque sera réévalué régulièrement.(29)

2.1.2 Les effets indésirables des AINS

De nombreux effets secondaires notamment digestifs, cutanéomuqueux... ont été recensés lors de la prise d'un traitement anti-inflammatoire, mais l'incidence d'une complication donnée, dépend du terrain du patient, et des thérapeutiques en cours, d'où la notion de « sujet à risques », ainsi que de la nature de l'AINS, sa posologie et sa durée d'utilisation.

2.1.2.1 Digestifs

10 à 20 % des patients vont se plaindre de troubles fonctionnels à type de gastralgies, nausées, et/ou dyspepsie. Malgré une absence de lésions chez la majorité des patients, cet effet indésirable conduit le plus souvent à l'arrêt du traitement. De ce point de vue, les coxibs n'apportent aucune amélioration par rapport aux AINS classiques. (30)

Un ulcère gastro-duodéal peut être parfois révélé par une complication (saignement, perforation) dont l'incidence est de 1 cas pour 3000 à 5000 prescriptions. Ces accidents surviennent avec les formes systémiques, quels que soient leur voie d'administration (orale, parentérale, rectale) et leur formulation galénique. Mais le risque individuel varie selon le terrain physiopathologique :(30)

- le grand âge
- antécédent d'ulcère ou d'hémorragie intestinale
- prise conjointe d'un corticoïde, aspirine ou anticoagulant

Les coxibs vont avoir un effet ulcérogène moindre du fait qu'ils respectent la synthèse de PG cytoprotectrices, PG sous la dépendance de COX-1.(30)

2.1.2.2 Cutanéomuqueux

Les complications cutanéomuqueuses sont également fréquentes avec les AINS. Elles se définissent par l'apparition d'un prurit, d'éruptions diverses avec présence ou non

d'urticaires, d'une stomatite, d'une rhinite et plus rarement d'un bronchospasme ou d'un choc anaphylactique. (30)

Elles procèdent soit d'une idiosyncrasie, dont le syndrome de Widal (asthme, polyposse naso-sinusienne, intolérance à l'aspirine) est l'expression la plus typique, et qui va entraîner une contre-indication pour tous les AINS ; soit d'une allergie vraie entraînée par la prise ultérieure de la molécule en cause ou de molécules chimiquement apparentées. (30)

2.1.2.3 Cardiovasculaires et rénaux

Suite à leur impact sur la COX-2 rénale (figure10), les AINS entraînent une rétention hydrosodée pouvant se traduire par des oedèmes des membres inférieurs, une hypertension artérielle ou la décompensation d'une cardiopathie congestive. Des effets cardiovasculaires ainsi qu'un risque accru de thromboses artérielles ont été mise en évidence avec les coxibs, par rapport aux AINS non sélectifs. C'est pourquoi les coxibs sont contre indiqués chez les patients « vasculaires », atteints de cardiopathie ischémique avérée, d'artériopathie périphérique, d'accident vasculaire cérébral, ainsi que d'accident ischémique transitoire. Les patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires comme l'hypertension, l'hyperlipidémie, le diabète et le tabagisme ne seront traités par un coxib qu'après une évaluation approfondie.(29)

Quant à l'insuffisance rénale aigüe, elle se rencontre généralement chez des patients présentant au préalable une insuffisance ou une hypoperfusion rénale consécutive à une déshydratation, une néphropathie préexistante, une insuffisance cardiaque, ainsi qu'à la prise d'un diurétique, d'un IEC ou d'un sartan. D'installation précoce et dose dépendante, l'insuffisance rénale est réversible si le traitement par AINS est arrêté à ce stade.(29,30)

2.1.2.4 Autres effets secondaires

Certains AINS peuvent entraîner une photosensibilisation, c'est-à-dire une hypersensibilité de la peau à l'égard des rayons solaires, qui va être à l'origine de réactions cutanées diverses. Parmi les AINS fréquemment indiqués dans le traitement de la SA, le diclofénac, l'indométacine et le kétoprofène sont des substances photosensibilisantes. (32)

D'autres effets peuvent également être observés : baisse de la fertilité, céphalée, vertiges, hyperkaliémie, hépatotoxicité.....

2.1.3 L'évaluation de la réponse thérapeutique des AINS

Les AINS constituent le traitement de première intention dans le cadre de la spondylarthrite ankylosante, et par conséquent, la classe thérapeutique la plus prescrite. C'est pourquoi il est indispensable d'en évaluer la tolérance et l'efficacité, c'est-à-dire la réponse thérapeutique.

Le groupe d'experts ASAS (ASsessment in Ankylosing Spondylitis), qui avait auparavant, établi des critères d'évaluation de la spondylarthrite, a donc mis en place des critères de réponse thérapeutique pour juger de la réponse aux AINS.(33)

Quatre domaines parmi les 5 retenus comme cliniquement pertinent dans l'évaluation de la SA ont été sélectionnés : (33)

- La douleur rachidienne, appréciée par une échelle visuelle analogique (EVA : 0-10) ;
- Le BASFI ou Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index : (0-10)
- L'évaluation globale selon le patient, appréciée par une EVA (0-10)
- L'inflammation, appréciée par la moyenne des deux items du BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ou la durée de la raideur matinale avec un maximum de 120 minutes sur une échelle de 0 à 10.

Une amélioration à court terme est donc définie comme une amélioration d'au moins 20% et d'au moins 1 unité sur une échelle de 0 à 10 de 3 domaines d'évaluation sans détérioration du domaine restant (la détérioration du domaine étant définie comme une aggravation d'au moins 20% et d'au moins 1 unité sur une échelle de 0 à 10). Ces critères de réponses sont connus sous le nom de « **critère de réponse ASAS 20** ».

Parallèlement, le groupe ASAS a également défini des critères de rémission partielle. Il s'agit d'une valeur inférieure à 20% pour chacun des 4 domaines évalués.(33)

2.1.4 Les conseils du pharmacien

- La prise d'AINS se fait préférentiellement **au moment du repas** pour diminuer les troubles digestifs à type de gastralgies, nausées, dyspepsie, douleurs abdominales.
- La plupart de ces traitements étant pris sur du long terme, le médecin aura, dans la plupart des cas, **associé un antisécrétoire gastrique**, qui sera le plus souvent un inhibiteur de pompe à protons (IPP) : Mopral®= oméprazole ; Inexium®= ésoméprazole ; Pariet®= rabéprazole ; Inipomp®= pantoprazole.
- L'IPP se prend **en dehors des repas**, pour obtenir un effet antisécrétoire maximal. L'efficacité est dose-dépendante, atteignant un plateau entre le 3^e et le 5^e jour de traitement. Pour une efficacité de l'IPP, **ne jamais ouvrir la gélule gastro-résistante**
- Le patient doit avertir le médecin de son traitement **en cas d'antécédents d'allergies**.
- Le patient doit également l'avertir **en cas de prise de traitement anticoagulant**, du fait d'un effet anticoagulant plus ou moins marqué des AINS, pouvant provoquer **une hémorragie** (même une épistaxis).
- La prise d'AINS concomitante à une exposition solaire peut entraîner un **phénomène de photosensibilisation** provoquant, sur les parties découvertes du corps, des coups de soleil, des éruptions variées ou une pigmentation anormale. C'est pourquoi le conseil est de **limiter l'exposition au soleil**. Mais si cela s'avère impossible, optez pour des **vêtements couvrants, un couvre-chef et des crèmes solaires à fort indice**.
- La prise **d'au moins deux AINS en même temps est déconseillé**.
- **L'apparition ou l'aggravation de troubles cardiaques** doit être pris en compte et alerter le patient au cours d'un traitement par les coxibs.
- Suite aux effets indésirables graves qui peuvent survenir lors de la prise au long cours d'AINS, rappelez au patient qu'il doit être **régulièrement et étroitement surveillé par un gastroentérologue et/ou un cardiologue**.⁽³⁴⁾
- Les AINS sont **déconseillées au 1^{er} et 2^e trimestre de grossesse**, ainsi que **pendant la période d'allaitement** excepté le célécoxib qui est contre indiqué chez la femme enceinte, quel que soit son stade de grossesse ainsi que chez la femme en âge de procréer. Les AINS sont **formellement contre indiqués**, même en prise ponctuelle, **à partir du 3^e trimestre de grossesse**.

2.2 Les traitements associés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens

Lorsque le contrôle de la douleur par les AINS n'est pas suffisant, ce qui est le cas chez la moitié des patients atteints de SA(1), le médecin peut avoir recours aux antalgiques, ainsi qu'aux corticoïdes. (33)

2.2.1 Les antalgiques

Les antalgiques vont pouvoir être utilisés par le patient à tout moment de la journée, ainsi qu'à tous les stades de la maladie pour diminuer la douleur. Ils peuvent être utilisés en cas de contrôle insuffisant de la douleur, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS.(29)

La molécule la plus fréquemment rencontrée est le paracétamol (Doliprane®, Efferalgan®...), antalgique de palier 1, qui peut être associé à un antalgique de palier 2 :(29)

- paracétamol+ codéine= Codoliprane®, Klipal®
- paracétamol+ tramadol= Ixprim®, Zaldiar®
- paracétamol+ caféine+ opium= Lamaline®

L'utilisation des opioïdes forts peut s'avérer nécessaire si les douleurs sont trop importantes et non calmées par les traitements antalgiques mis en place.

2.2.1.1 Les effets indésirables des antalgiques

- l'effet indésirable majeur du paracétamol est **l'hépatotoxicité**. Un surdosage aigu (dose de 120mg/kg en une prise chez l'adulte ou 150mg/kg en une prise chez l'enfant) peut entraîner dans les 24 premières heures une cytolyse hépatique pouvant aboutir à une nécrose hépatique irréversible. (32)
- Dans de rares cas, des réactions cutanées allergiques, un érythème pigmenté fixe, ou une thrombopénie allergique ont été décrits.(32)
- Les effets secondaires du tramadol, de la codéine et de l'opium sont relativement similaires : constipation, nausées, somnolence, sensations vertigineuses avec plus rarement des risques de réactions allergiques et de dépression respiratoire. (32)

2.2.1.2 Les conseils du pharmacien

- Le paracétamol peut être utilisé par voie orale ou IV à la dose de 1g par prise 3 fois par jour. **La dose maximale est de 4g par 24h.** Un intervalle de **4h minimum entre deux prises** doit être respecté.(32)

Il est recommandé de diminuer la posologie en cas de dénutrition, de lésions hépatiques préexistantes et d'insuffisance rénale, ainsi que chez les personnes de plus de 65 ans. (32)

- Le paracétamol peut se retrouver associé ou non dans certains médicaments. Il est important de **ne pas utiliser simultanément plusieurs médicaments contenant du paracétamol,** pouvant conduire à une intoxication iatrogène.
- Le paracétamol peut **augmenter le risque hémorragique** chez un patient sous anticoagulant, ce qui justifie **des contrôles d'INR plus réguliers** avec une éventuelle adaptation du traitement anticoagulant pendant et après l'arrêt du traitement par paracétamol.
- Les antalgiques de palier 2 peuvent entraîner **des nausées, des vomissements et des vertiges** en début de traitement. Ils peuvent aussi être responsable de **somnolence** donc prévenir le patient sur les **dangers potentiels de conduite d'un véhicule ou d'une machine.**
- La codéine, l'opium et le tramadol peuvent aussi entraîner **une constipation.** Il est donc important de rappeler certaines règles hygiénodététiques : **boire au moins un litre et demi d'eau par jour, faire au moins 30 minutes de marche par jour, privilégier les aliments riche en fibres....**
Utilisant, en général, ces traitements sur du long terme, il est important d'y associer un **laxatif** comme par exemple du macrogol= Forlax®
- **Les médicaments anti-acides** sont des médicaments en vente libre ou OTC (Over The Counter) fréquemment délivrés à la pharmacie. Il est important de rappeler qu'il faut un **intervalle d'au moins deux heures** entre l'anti-acide, qui se prend en général de façon ponctuel, et la prise du traitement habituel afin de limiter le risque d'interaction pharmacocinétique.
- L'association du tramadol avec certaines molécules (les antidépresseurs, les triptans, certains opioïdes, le lithium.....) jouent sur l'augmentation de sérotonine et peut entraîner l'apparition d'un « **syndrome sérotoninergique** ». Il se caractérise par une confusion, des nausées, des sueurs et des tremblements. **Il est donc important de discuter avec le patient de ses potentiels autres traitements.**(35)

2.2.2 Les corticoïdes

En cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS, il est possible de prescrire une corticothérapie par voie générale. L'utilisation des corticoïdes doit être limitée à de courtes périodes et aux posologies minimales efficaces notamment pour éviter une cortico-dépendance. Tout au long du traitement, le patient doit être suivi dans le but d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement. La corticothérapie par voie orale n'a toutefois pas démontrée de réelle efficacité dans les formes axiales de spondylarthrites.(36)

Des injections intra ou péri-articulaires sont indiquées en cas de sacro-iliite pour soulager la douleur. Cependant, leur efficacité n'a pas été cliniquement prouvée lors de leur utilisation dans les formes périphériques et enthésitiques. (31)

2.3 Les traitements de fond ou Les Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)

L'utilisation d'un traitement de fond n'est envisagée qu'après l'échec du traitement symptomatique de première intention que sont les AINS, c'est-à-dire après une utilisation minimale de 3 mois, avec la prise d'au moins 3 AINS différents utilisés à leur posologie préconisée par l'AMM ou tolérée. (36)

Les traitements de fond n'ont pas montrés de réelle efficacité pour le traitement des formes axiales et enthésitiques. Cependant, il y aurait un certain bénéfice à les utiliser dans le traitement des formes périphériques et extra-articulaires (uvéites, psoriasis, maladies inflammatoires chroniques intestinales ou MICI...)(1,31,37)

Il est important de préciser qu'aucun de ces médicaments n'a permis de prévenir ou de diminuer significativement la progression des dommages structuraux, ce qui est, la plupart du temps, le rôle des médicaments antirhumatismaux (34)

Trois molécules sont utilisées dans le traitement de fond de la SA :

- La sulfasalazine (SSZ)= SALAZOPYRINE®
- Le méthotrèxate (MTX)= NOVATREX®
- Le léflunomide= ARAVA®

A noter que ces molécules sont utilisées hors AMM dans le traitement de fond de la spondylarthrite ankylosante.

2.3.1 La sulfasalazine (SSZ)

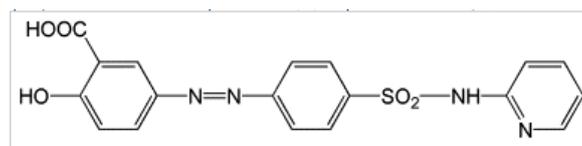


Figure 13: Structure chimique de la sulfasalazine extrait de (38)

La molécule de la sulfasalazine (SSZ) est composée d'une partie active, l'acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA ayant une activité anti-inflammatoire, immunosuppressive ainsi qu'une action inhibitrice de la synthèse de prostaglandines, couplé à une sulfapyridine, un sulfamide antibactérien (figure 11). Ces deux molécules sont libérées au niveau du côlon grâce à l'action des bactéries qui vont rompre le pont azoïque.(32)

La posologie est de 2g par jour, soit 4 comprimés par jour, atteint par palier hebdomadaire de 500 mg. (32)

Les effets indésirables sont nombreux mais la SSZ est surtout responsable d'effets mineurs à type de nausées, vomissements, dyspepsie, coloration brune des urines qui sont doses-dépendants (30 à 50% au-delà de 4 g/jour). La SSZ peut parfois entraîner de graves complications à type de réactions allergiques pouvant aller jusqu'à une anémie hémolytique immunoallergique, une hépatite immunoallergique, ainsi qu'une toux et une dyspnée pouvant évoluer vers une fibrose pulmonaire extensive.(32)

La SSZ n'aurait pas la même efficacité en fonction du stade de la maladie. Elle serait plus efficace sur les formes précoces.(1)

La SSZ aurait une action bénéfique dans le traitement des arthrites périphériques en réduisant la VS et la raideur matinale. Elle serait également bénéfique dans le traitement des uvéites car elle réduirait le nombre de rechutes.(31,34)

2.3.2 Les conseils du pharmacien

- Rappeler au patient la nécessité de **la surveillance clinique et biologique stricte.** Un bilan biologique préalable est effectué. Puis, **un contrôle mensuel de la Numération Formule Sanguine ou NFS et de la fonction rénale** (culot urinaire, protéinurie et diurèse) est réalisé ainsi qu'une **surveillance régulière de la créatininémie et des enzymes hépatiques**, en assurant des apports hydriques importants.
- Pour limiter l'apparition d'effets indésirables suite à la prise de SSZ, **une supplémentation en acide folique**= Spécialfoldine® est généralement mise en place.
- Rappeler au patient la nécessité de **l'observance du traitement** car **l'efficacité** de la SSZ n'apparaît **qu'après 3 à 6 mois de traitement.**

2.3.3 Le méthotrexate (MTX)

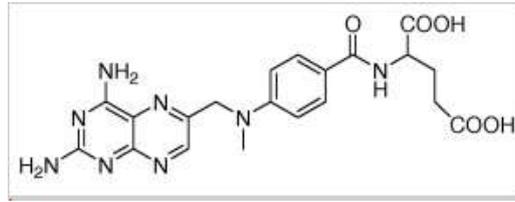


Figure 14: Structure chimique du méthotrexate extrait de (39)

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique, agissant comme faux substrat en inhibant une enzyme, la dihydrofolate-réductase, provoquant ainsi le blocage de la synthèse de bases puriques et pyrimidiques. (32)

La posologie usuelle est de **5 à 7,5 mg/semaine**, pouvant être augmentée par palier de 2,5 à 5 mg/semaine, pour arriver à une dose maximale de 25 mg/semaine.

Certaines études ont montrés que le MTX n'apportait aucune efficacité sur les rachialgies et qu'il n'y avait pas eu, non plus, de preuve de son efficacité sur les atteintes périphériques. Cependant, une étude menée sur 16 semaines a révélé quelques améliorations des symptômes périphériques lors d'un traitement de 20 mg/ semaine de méthotrexate= METOJECT® par voie sous cutanée.(1)

Les effets indésirables du méthotrexate sont nombreux et généralement dose-dépendants. Le MTX est hépatotoxique et expose à des complications infectieuses, pulmonaires, et hématologiques, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. C'est pourquoi une surveillance étroite, biologique et clinique est indispensable pendant la durée du traitement. Le MTX possède aussi un effet tératogène, d'où la nécessité d'une contraception efficace pendant le traitement.(32)

L'HAS conseille d'utiliser le MTX sur une durée de trois mois, avec des doses croissantes, sans jamais dépasser 25 mg/semaine. Si aucune amélioration n'est ressentie au-delà des trois mois, le rhumatologue peut conclure à l'inefficacité du traitement.(36)

2.3.4 Les conseils du pharmacien

- Rappeler au patient que la dose prescrite de MTX se prend en **une seule prise** et **une seule fois/semaine.** Pour limiter l'apparition d'effets indésirables dûs au méthotrexate, une **supplémentation en acide folique** = SPECIALFOLDINE® est généralement mise en place, à raison de 5 mg d'acide folique par semaine, administrée 24 à 48 h après le MTX. (32)
- **L'effet tératogène** est un élément indispensable à aborder avec patient, d'autant plus si le patient est en âge de procréer. Il convient d'éviter toute conception si l'un des partenaires est traité. Une **contraception fiable** doit être instaurée **pendant toute la durée du traitement.** Cette contraception devra être **poursuivie 3 mois après l'arrêt du traitement chez la femme et 5 mois chez l'homme.**
- Rappeler au patient la nécessité de **la surveillance clinique et biologique stricte.** Un bilan préalable est effectué pour évaluer l'état hématologique, rénal et hépatique. La NFS ainsi que les plaquettes auront une surveillance hebdomadaire pendant les trois premiers mois, puis un suivi mensuel. La fonction rénale sera évaluée lors de bilan mensuel. La fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent dépendre de la dose ou de la fréquence d'administration ; mais il est important de dire que **les effets indésirables peuvent survenir à toutes les posologies et tout au long du traitement ; c'est pourquoi une surveillance est indispensable.**
- Rappeler au patient **les principales interactions médicamenteuses** existantes : du fait d'une augmentation de la toxicité hématologique, **le probénécide, le triméthoprime, l'Aspirine, et la Phénylbutazone sont contre indiqués** et **les AINS, la pénicilline et les vaccins vivants sont déconseillés** en association avec le MTX.

2.3.5 Le léflunomide

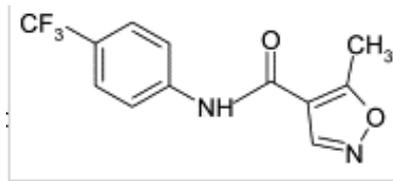


Figure 15: Structure chimique du léflunomide extrait de (40)

Le léflunomide est un immunodépresseur inhibant la dihydro-orotate déshydrogénase et donc la synthèse des bases pyrimidiques. Il possède aussi une action antiproliférative sur les lymphocytes T. (32)

L'instauration du traitement se réalise à partir d'une dose de charge de 100 mg/jour sur trois jours puis la dose d'entretien est de 10 à 20 mg/jour. (32) Comme pour les deux autres traitements précédents, il ne présente qu'une efficacité limitée pour traiter les arthrites périphériques et ne serait réellement efficace que dans le rhumatisme psoriasique.(37)

Les effets indésirables les plus fréquents, touchant au moins 10% des patients sont la diarrhée, l'infection respiratoire, l'hypertension artérielle, l'alopecie et les rashes cutanés. La toxicité hématologique, hépatique ainsi que la tératogénicité du léflunomide sont des effets indésirables graves pouvant imposer l'arrêt du traitement. (32)

2.3.6 Les conseils du pharmacien

- Au vu de la fréquence et de la gravité de certains effets secondaires, il est conseillé de rappeler au patient l'importance **d'un bilan préalable** ainsi que la **surveillance** de la NFS, de la tension artérielle, des transaminases, et de la créatininémie **tous les 15 jours pendant 6 mois puis tous les deux mois pendant toute la durée du traitement.**
- Rappeler au patient que **l'effet thérapeutique** n'est pas immédiat et qu'il y a en général, un **délai de 4 à 6 semaines** ; donc le traitement doit être correctement pris.
- La procédure de **« wash-out »** (sevrage thérapeutique) devra être effectuée en cas d'effets toxiques, de remplacement d'un traitement ou lors d'un désir de grossesse en raison de sa longue demie vie. Sur une période d'une dizaine de jours en moyenne, la mise en place d'une administration de cholestyramine (8g x 3fois/jour) ou de charbon activé (50g x 4fois/jour) devra être effectuée.
- Les femmes en âge de procréer devront utiliser **une contraception efficace pendant tout le traitement ainsi que durant deux ans après l'arrêt du traitement.**
- La vaccination par des vaccins vivants est déconseillée du fait des propriétés immunosuppressives du léflunomide.

Les DMARD's ont démontré une bonne efficacité chez les patients atteints d'une forme périphérique alors que chez les patients atteints d'une forme axiale, l'efficacité n'a pas été mise en évidence. Cette différence de réponse rencontrée par les DMARD's pour traiter les symptômes axiaux et périphériques pourraient s'expliquer par l'atteinte prédominante de la synovie dans les atteintes périphériques et des enthèses dans les formes axiales. Un essai a mis en évidence l'efficacité du thalidomide dans les formes axiales de la maladie, mais cette molécule semblerait trop toxique pour une utilisation généralisée.(1,41)

2.4 Le traitement par anti-TNF α

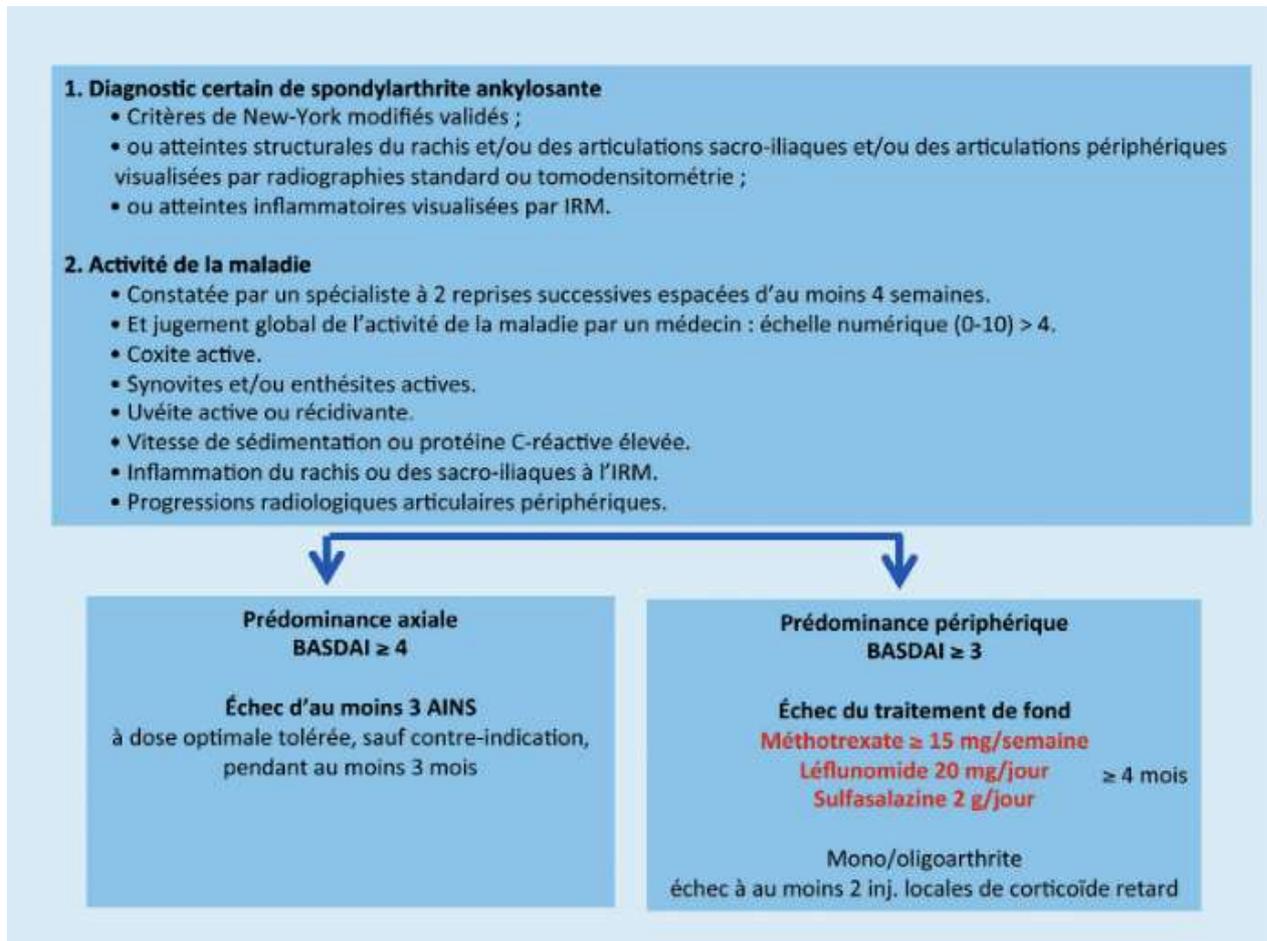
L'apparition des biothérapies dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante (ou comme dans d'autres pathologies rhumatismales telle que la polyarthrite rhumatoïde), et plus exactement des anti-TNF α constitue l'une des avancées majeures de ces 10 dernières années. L'évolution dans la compréhension de la pathogénèse de la SA a permis le développement de traitements biologiques spécifiques, jouant sur l'inhibition de certaines cytokines ou cellules immunitaires. Ces médicaments vont être capables de supprimer l'activité de la maladie, mais aussi de freiner l'évolution des processus érosifs associés aux arthrites périphériques.

2.4.1 Les critères d'utilisation des anti-TNF α

L'instauration d'un traitement par anti-TNF α chez un patient souffrant de spondylarthrite ankylosante est envisagée si le patient répond à un certain nombre de critères énoncés par la Société Française de Rhumatologie (SFR) et repris par la HAS (tableau VIII).

Le diagnostic de spondylarthrite ankylosante doit être avéré par les critères de New York ou par des atteintes structurales du rachis ou des articulations sacro-iliaques ou périphériques par radiographie ou tomodensitométrie, ou par des atteintes inflammatoires visualisées par IRM. La maladie doit être active (score de BASDAI ≥ 4 pour les formes axiales, NAD et NAG ≥ 3 pour les formes périphériques) et résistante aux traitements conventionnels (tableau VIII). Suite à une actualisation des recommandations de l'Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) en 2011, le traitement par anti-TNF α peut être envisagé dans les formes non radiologiques de la maladie.(42,43)

Tableau IX: Critère d'emploi d'un traitement par anti-TNF α extrait de (44)



2.4.2 Les anti-TNF α disponibles

A l'heure actuelle, quatre anti-TNF sont disponibles pour le traitement de la SA. Ils sont répartis en deux catégories, les anticorps monoclonaux et les récepteurs solubles (Tableau IX).

2.4.2.1 Les anticorps anti-TNF α

Les anticorps monoclonaux, qui sont au nombre de 3, s'associent à la forme soluble du TNF α inhibant sa liaison avec les récepteurs ainsi que son activité pro-inflammatoire. Ils peuvent également se complexer à la forme transmembranaire du TNF α , entraînant une lyse de la cellule activée.(45)

- **L'infliximab (REMICADE®)** est un anticorps monoclonal chimérique d'origine murine. Il est administré en milieu hospitalier par voie intraveineuse (IV), en perfusion de 3 à 5 mg/kg. L'instauration du traitement comprend 3 perfusions effectuées aux semaines 0, 2 et 6, puis renouvelées toutes les huit semaines. En cas d'inefficacité, le médecin peut être amené, soit à augmenter la dose (10 mg/kg généralement°, soit à réduire le délai entre deux perfusions.(45)
- **L'adalimumab (HUMIRA®)** est, quant à lui, un anticorps monoclonal totalement humain. Il est administré par voie sous cutanée (SC), à raison de 40 mg toutes les deux semaines.(45)
- **Le golimumab (SIMPONI®)** est un anticorps monoclonal humain qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives transmembranaires et solubles du TNF α humain, ce qui empêche la liaison du TNF α à ses récepteurs. Il est utilisé à raison de 50 mg administrés en injection sous-cutanée (SC) une fois par mois. Cette molécule semblerait être aussi efficace que les trois autres. (46)

2.4.2.2 Le récepteur soluble au TNF α

- **L'éтанercept (ENBREL®)** est un inhibiteur du TNF α . Les récepteurs solubles se fixent sur le TNF α libre et empêche sa liaison aux récepteurs membranaires. Il est administré par voie SC à dose hebdomadaire de 50 mg.(45)

Tableau X : Les anti-TNF α utilisés dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante

Molécule	Spécialité	Mécanisme	Voie d'administration	Posologie
Infliximab	REMICADE	Anticorps anti-TNF α	Intra-veineuse	3-5 mg/kg toutes les 4 semaines
Adalimumab	HUMIRA	Anticorps anti-TNF α	Sous-cutanée	40 mg toutes les 2 semaines
Etanercept	ENBREL	Récepteur soluble au TNF α	Sous-cutanée	25 mg toutes les semaines
Golimumab	SIMPONI	Anticorps anti-TNF α	Sous-cutanée	50 mg toutes les 4 semaines

2.4.3 Les contre-indications des anti-TNF α

Les contre-indications ou CI sont divisées en deux catégories ; la première catégorie étant les CI absolues interdisant formellement l'emploi des anti-TNF α . La seconde catégorie, les CI relatives, nécessite l'avis de spécialistes et l'explication aux patients des bénéfices et des risques de l'emploi de ces thérapeutiques dans ce contexte.

Tableau XI : Les CI absolues et relatives des anti-TNF α extrait de (44)

<ul style="list-style-type: none">○ <u>Contre-indication absolues</u>● Infections actives aigües ou chroniques, qu'elles soient bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires (en particulier tuberculose, VIH et infection chronique par le VHB).● Néoplasie ou hémopathie, de moins de 5 ans, à potentiel évolutif.● Insuffisance cardiaque classe III et IV● Maladie démyélinisante● Grossesse ou allaitement
<ul style="list-style-type: none">○ <u>Contre-indications relatives justifiant le cas échéant d'un avis spécialiste</u>● <u>Situations à risque sur le plan infectieux</u>, telle que :<ul style="list-style-type: none">- Ulcère cutanée- Infection bronchique- Tuberculose latente non traitée- Sepsis sur prothèse dans les douze derniers mois- Cathétérisme urinaire à demeure- Diabète non contrôlé, BPCO● <u>Cancers de plus de 5 ans, traités et considérés comme guéris</u>● <u>Lésions précancéreuses</u>, telle que :<ul style="list-style-type: none">- Polypes coliques ou vésicaux- Dysplasie du col de l'utérus- Myélodysplasie

2.4.4 Le choix de la molécule

Ces quatre anti-TNF α n'ont pas montré de différence au niveau de leur efficacité. Le choix se fait dans le cadre d'une décision partagée, ce qui implique l'avis du patient, ses antécédents et comorbidités, ainsi que l'observance attendue du traitement et de son suivi(46,44).

Le choix est également guidé par les données de tolérances recueillies. Le risque d'infection sévère est similaire pour les quatre molécules à la dose usuelle. Cependant, le risque de contracter une infection tuberculeuse semble réduit avec l'étanercept (44)

2.4.5 Les effets indésirables des anti-TNF α

Les effets indésirables observés sont similaires qu'elle que soit la pathologie traitée, spondylarthrite, polyarthrite rhumatoïde ou maladie de Crohn. Ils peuvent être classés en sept catégories distinctes :(47)

1. La survenue d'infections opportunistes, de sepsis et de tuberculose. C'est pourquoi un test tuberculique (mesure de l'induration après 72h) est réalisé avant l'instauration d'un traitement anti-TNF α .
2. Les tumeurs avec notamment les lymphomes non hodgkiniens peuvent apparaître et nécessite l'arrêt du traitement.
3. L'observation de désordre hématologique à type de pancytopénies et de neutropénies.
4. La survenue d'affections démyélinisantes avec des atteintes neurologiques.
5. Le développement d'une insuffisance cardiaque congestive.
6. L'apparition ou l'élévation du titre d'anticorps avec dans de rares cas, l'apparition de maladies auto-immunes.
7. Des réactions d'hypersensibilité à la perfusion, rencontrées avec l'infliximab. Cependant, une réaction allergique peut également s'observer avec les autres anti-TNF α .

2.4.6 Le bilan pré-thérapeutique

Différents examens doivent être réalisés avant l'instauration d'un traitement par anti-TNF α , et sont :(44)

- Un hémogramme
- Une électrophorèse des protéides sériques
- Le dosage des transaminases
- Les sérologies des hépatites B et C, et du VIH après accord du patient
- La recherche des anticorps antinucléaires, et s'ils sont significativement positifs, recherche des anticorps anti-ADN natifs
- Une radiographie du thorax
- Une Intradermoréaction à la tuberculine (5 Unités)
- Un contrôle et une mise à jour des vaccinations : anti-grippal et anti-pneumococcique chez les sujets à risques
- En fonction de la clinique, une recherche d'infection urinaire, sinusienne ou dentaire peut être demandée.

2.4.7 L'évaluation de la réponse thérapeutique des anti-TNF α

Les critères de réponses ASAS20, que nous avons vu précédemment pour les AINS permettent d'évaluer la réponse thérapeutique de ces derniers. Toutefois, ces critères n'apparaissant pas très appropriés pour évaluer la réponse thérapeutique des anti-TNF α , une modification de ces critères a été effectuée, et permet une bonne évaluation de la réponse thérapeutique des patients aux anti-TNF α .

Les critères ASAS40 utilisent les mêmes domaines d'évaluation, à savoir **la douleur rachidienne, la fonction, l'évaluation globale du patient et l'inflammation**. Une réponse au traitement est définie s'il existe une amélioration d'au moins 40% et une amélioration d'au moins 2 unités pour 3 domaines, sans détérioration du 4^{ème}. Les critères ASAS5/6 utilisent 2 domaines supplémentaires (la CRP et la mobilité rachidienne) et une amélioration de 20% et de 1 unité pour 5 de ces 6 domaines).(33)

Néanmoins, ces critères ne sont pas exempts de critiques : développement, tout d'abord, sur la base de la réponse aux AINS et ensuite aux anti-TNF α , pas de reflet globale de la réponse, manipulation quotidienne relativement compliqué..... C'est en partie pour ces raisons que ces critères ne sont actuellement pas pris en compte dans l'évaluation de la réponse thérapeutique individuelle. Les recommandations nationales (SFR/CRI) et internationales (ASAS) se basent sur d'autres objectifs thérapeutiques :(44)

- Pour les formes axiales, une amélioration du BASDAI d'au moins deux points sur une échelle de 0 à 10.

- Pour les formes périphériques, une amélioration d'au moins 30% du nombre d'articulations gonflées et du nombre d'articulations douloureuses.

Si la réponse thérapeutique n'est pas atteinte au bout de 6 à 12 semaines, le traitement anti-TNF α sera considéré comme insuffisamment efficace et sera arrêté.(44)

2.4.8 Les conseils du pharmacien

Lors de la délivrance d'un anti-TNF α , de nombreux points sont abordés avec le rhumatologue qui suit le patient tout au long de sa maladie. Cependant, beaucoup de points peuvent également être abordés avec le pharmacien, face aux inquiétudes du patient.

➤ La conservation des anti-TNF α

Les anti-TNF α doivent être conservés au **réfrigérateur** à une température comprise **entre 2 et 8°C**. Le **respect de la chaîne du froid** est un élément important pour éviter tout risque de dégradation du produit ; c'est pourquoi un **sac isotherme** contenant le médicament est remis au patient pour permettre le transport du médicament sans souci jusqu'au domicile. Des plaques réfrigérées peuvent être associées au sac isotherme (sans que celles si ne soient en contact direct avec le médicament. (48)

➤ L'orientation du patient

L'orientation du patient vers le bon interlocuteur, qu'il s'agisse du rhumatologue, du médecin traitant, de l'infirmier, du kinésithérapeute.....fait partie du rôle du pharmacien, s'il le juge nécessaire et lorsque la demande du patient sort de son cadre professionnel

➤ La réalisation de l'injection

L'injection peut être réalisée par un professionnel de santé (médecin, infirmier....) mais elle peut aussi être réalisée par le patient lui-même. Dans ce cas, certains conseils doivent être rappelés au patient :

o Préparation de l'injection

- **Se laver les mains** et préparer l'injection sur un **plan de travail propre**
- **Sortir du réfrigérateur la boîte de médicament 15 à 30 minutes avant l'injection**
- **Vérifier l'intégrité de l'emballage du produit**, pour s'assurer qu'il n'est ni abîmé, ni perforé.
- **Vérifier la date de péremption du produit**
- **Vérifier l'aspect du produit** (limpide, incolore et sans trouble ou flocons)

- o Réalisation de l'injection
 - Choisir une **zone à piquer : cuisse ou abdomen**, sans plaie ni veine apparente, et distante de la dernière zone d'injection d'au moins 3 cm.
 - **Désinfecter la zone à piquer**
 - **Injecter lentement le produit** (une injection trop rapide étant à l'origine de douleurs transitoires, premier effet indésirable des anti-TNF α et selon un angle de 45° à la peau, et désinfecter à nouveau le point de piqûre sans frotter
 - **Noter dans le carnet de suivi**, qui pourra lui être fourni par son rhumatologue, la date, l'heure et le site de l'injection (annexe 4)

➤ L'élimination des seringues

Tous les déchets en lien avec l'injection sont appelés des **DASRI** (Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux). L'élimination de ces DASRI suit une réglementation bien précise concernant leur récupération et leur destruction. C'est pourquoi la mise à disposition de collecteurs est réalisée par le pharmacien ou le laboratoire commercialisant le médicament. **Les DASRI doivent être jetés dans le collecteur** (sans jamais remettre le capuchon de l'aiguille, qui augmente le risque de piqûres). Ces collecteurs doivent être **hors de portée des enfants et fermés avec le couvercle de sécurité.**(49)

➤ Le risque infectieux

En plus du risque accru de tuberculose nécessitant un dépistage systématique avant la mise en place d'un traitement par anti-TNF α , le risque infectieux reste, de manière général, augmenté du fait des propriétés immunosuppressives de ce traitement. Ainsi, quelques règles essentielles de prévention sont à rappeler :

- **Se laver les mains et les dents régulièrement**
- **Faire attention à la climatisation et aux courants d'air** pour éviter au maximum

les infections des voies aériennes

- **Faire attention à la consommation d'eau et de nourriture dans certains pays ;** boire de l'eau en bouteille, et éplucher, laver, cuire les légumes et les fruits avant consommation avec l'eau en bouteille.
- **Se protéger** vis-à-vis des blessures **par le port de gants** dans certaines activités de bricolage et de jardinage

➤ **La vaccination**

Il est recommandé d'être à jour dans les vaccins lors de l'instauration d'un traitement par anti-TNF α .

Les **vaccins inactivés** comme, par exemple, l'hépatite A et B, l'infanrix quinta® (diphthérie- tétanos-poliomyélite-coqueluche-haemophilus influenzae b) **peuvent être réalisés lors d'un traitement par anti-TNF α .** Certains sont même conseillés, pendant le traitement, comme le vaccin contre la grippe, pour diminuer le risque d'infections des voies aériennes.

Cependant, **les vaccins vivants**, comme par exemple, le BCG (Bacille de Calmet et Guérin), Le ROR (Rougeole, Oreillons, Rubéole) **sont contre indiqués avec le traitement par anti-TNF α .** Toutefois, si le médecin juge leur administration indispensable, en particulier en cas de voyage dans certains pays étrangers (par exemple la fièvre jaune), le traitement devra être stoppé.

➤ **Interventions chirurgicales et soins dentaires**

Les soins dits classiques (détartrage, caries, pivots....) ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement par anti-TNF α , mais le dentiste pourra prescrire une antibiothérapie en prévention d'une nouvelle infection. Lors de soins invasifs (extraction, abcès, implant....), le risque infectieux est présent ; c'est pourquoi le patient devra le signaler à son rhumatologue qui jugera de la nécessité ou non d'arrêter le traitement pendant les soins dentaires.

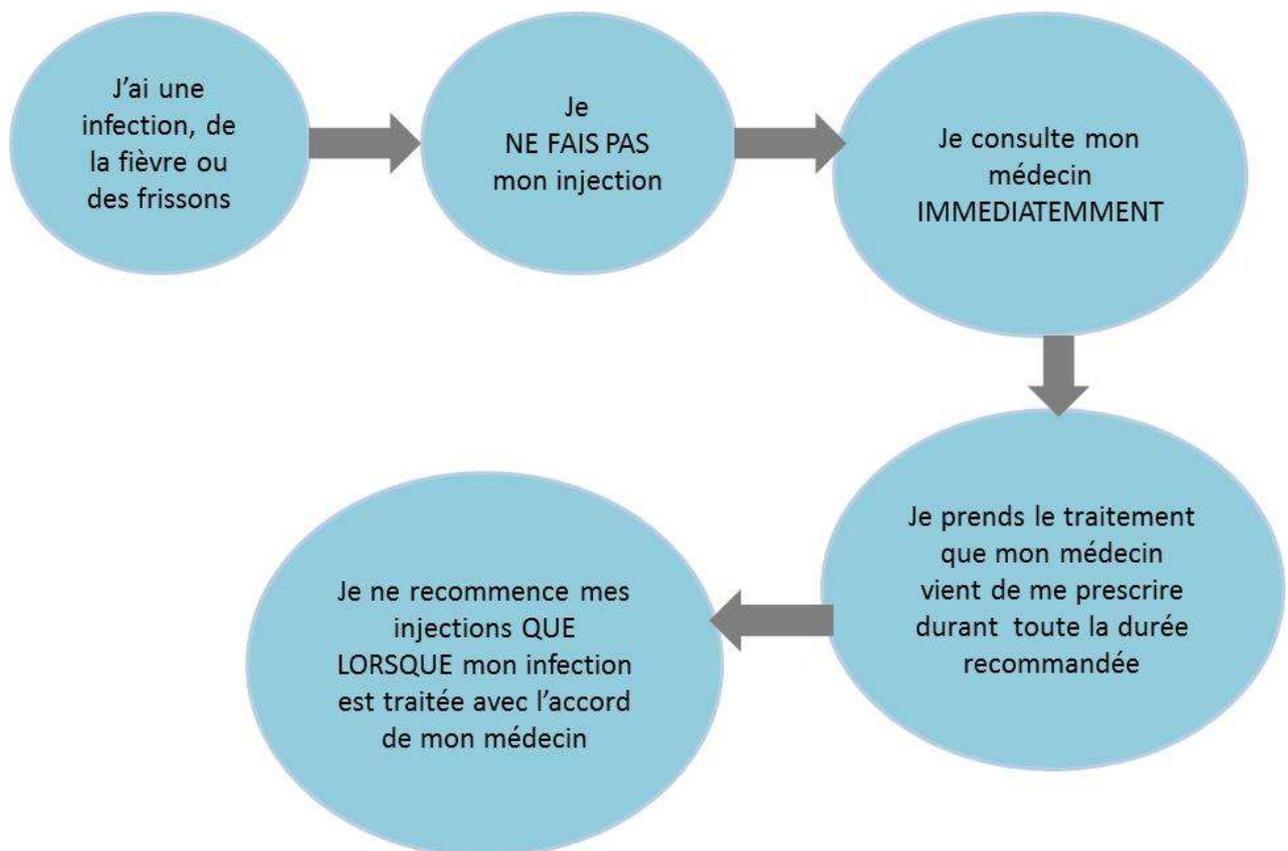
Une intervention chirurgicale est généralement programmée et représente un risque infectieux, particulièrement en cas de traitement par anti-TNF α . C'est pourquoi le patient

devra informer le chirurgien, ainsi que son rhumatologue et son médecin traitant. Le traitement sera arrêté quelques semaines avant l'intervention, puis repris après cicatrisation totale de la plaie et en l'absence d'infection selon les recommandations du rhumatologue.

➤ **Le désir de grossesse**

L'administration d'anti-TNF α n'est pas recommandée pendant la grossesse ainsi que pendant l'allaitement. Ainsi, une **méthode de contraception efficace** doit être utilisée si la patiente est en âge de procréer, au moins trois mois avant le début du traitement par anti-TNF α .

Voici une règle simple à retenir tout au long du traitement par anti-TNF α :



2.5 Les autres biothérapies

Actuellement, aucune autre biothérapie ne possède d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la SA. Mais des équipes de recherches poursuivent leur travail afin de trouver des alternatives pour que les patients en échec avec le traitement par anti-TNF α puissent être soulagés et soignés. Des biothérapies, utilisées dans d'autres rhumatismes inflammatoires tels que la polyarthrite ou le rhumatisme psoriasique ont été testés, mais les équipes n'ont pas obtenu les résultats escomptés. (43)

La spondylarthrite ankylosante est une maladie dont on ne guérit pas mais dont on peut diminuer les symptômes pour améliorer la qualité de vie du patient. La découverte des anti-TNF α , il y a une vingtaine d'années, a contribué à l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques, dont la spondylarthrite ankylosante. Cependant un traitement médicamenteux seul ne suffit pas à prendre en charge un patient.

3 Les traitements non médicamenteux

La prise en charge non médicamenteuse est indispensable et indissociable du traitement pharmacologique, afin de prévenir l'incapacité fonctionnelle et sa progression ainsi que la douleur, génératrice de handicap.

3.1 Les traitements physiques vers la rééducation fonctionnelle

La rééducation occupe une place importante dans la prise en charge des patients atteints de SA. Bien menée, elle permet d'éviter ou de limiter la survenue de déformations avec, pour objectif, d'éduquer le patient pour qu'il pratique à domicile une auto-rééducation régulière. La rééducation suit deux grands principes :(50)

- La lutte contre les douleurs
- La diminution de l'enraidissement et la prévention ou la correction des déformations articulaires ;

La rééducation est d'autant plus efficace qu'elle est précoce et doit ainsi être proposée à tous les stades de la maladie. Elle a aussi pour but d'éduquer le patient afin qu'il puisse pratiquer une auto rééducation.(50)

Le kinésithérapeute va s'appuyer sur un bilan clinique précis du patient afin d'évaluer la statique et la dynamique articulaire. Un plan de travail va pouvoir être établi afin de suivre le patient en fonction des phases de poussées et de rémission, que ce dernier poursuivra à domicile dans le cadre d'une auto rééducation.(50)

3.1.1 En périodes douloureuses inflammatoires (poussées)

Lors des douleurs au niveau du rachis, il est préconisé un repos important, avec en particulier le respect de 9 à 10 heures de sommeil par nuit. La position idéale est en décubitus dorsal sur un plan ferme, sans oreiller, les genoux et les hanches en extension, favorisant ainsi l'hyperlordose lombaire soulagée par un coussin lombaire. Il est également souhaitable, si la douleur le permet, de garder pendant quelques heures par jour, une position en décubitus ventral pour favoriser l'extension des hanches. (50)

Au niveau des articulations périphériques, il est nécessaire, dans un premier temps, de mettre les articulations atteintes en décharge. Si le patient le tolère, on y associe des postures

alternées des articulations périphériques, se rapprochant de la plus grande capacité d'amplitude articulaire tolérée par le patient. Ces postures doivent être indolores avec un objectif de maintien du jeu articulaire.

De plus, un travail de renforcement musculaire est nécessaire passant par la réalisation de contractions isométriques de façon segmentaire.

Ces différentes positions doivent être réalisées, si possible, quotidiennement, et répétées autant de fois que possible dans la journée.(50)

3.1.2 En période de rémission

En période de rémission, les objectifs sont la lutte contre les douleurs résiduelles, la récupération et le maintien du jeu articulaire ainsi que le renforcement de la musculature périphérique qui favorise une correction posturale.(50)

Le plan de rééducation se décompose en 4 phases, chacune d'une durée d'environ 15 minutes, ce qui signifie que le patient devra consacrer environ une heure par jour (pouvant être scindé en 2 séances) :(50)

- La réalisation de postures
- La lutte contre la douleur
- La lutte contre la raideur
- Le renforcement musculaire

3.1.2.1 La réalisation de postures

Elles permettent de lutter contre les attitudes vicieuses mais doivent impérativement rester indolores. Ainsi une posture par séance est à réaliser parmi les trois proposées :(50)

- **La posture du sphinx** (figure 1) est conseillée notamment pour lire. Le patient est allongé sur le sol en décubitus ventral et en appui sur les coudes, avant-bras au sol.
- **La posture de l'espalier** : le patient se suspend aux espaliers pendant plusieurs minutes par les bras, tout en plaçant éventuellement un contre-appui au niveau dorsal, entraînant des elongations rachidiennes permettant de lutter contre la cyphose dorsale.
- Une posture en décubitus dorsal avec un coussin au niveau du rachis lombaire permet de favoriser la lordose lombaire.

En ce qui concerne les articulations périphériques, les exercices varient en fonction de l'articulation touchée, le but étant une décharge totale de celle-ci.

3.1.2.2 La lutte contre la douleur

Elle repose principalement sur :(50)

- La balnéothérapie chaude
- Les massages décontractants
- La physiothérapie à visée antalgique et décontractante surtout à partir de sources de chaleur telles que les infrarouges et les ondes courtes

3.1.2.3 La lutte contre la raideur

Les techniques d'assouplissements et d'étirements doivent être mises en place très précocément. Elles ont pour but d'obtenir un gain d'amplitude et de lutter contre les déformations. (50)

- **Au niveau du rachis cervical :**

Des mobilisations douces, passives puis actives, sont réalisées dans toutes les directions. Deux types d'exercices vont être préconisés :

- **L'exercice d'auto-agrandissement** (figure 2) (à répéter 10 fois) : soit en position debout, les talons, le dos et les fesses contre le mur, en gardant le menton rentré, presser la tête en arrière contre le mur et maintenir cette position en comptant jusqu'à 5 puis se détendre ; soit en position assise, expirant, se grandir en rentrant le menton, en poussant les mains en bas et en gardant le dos plat et les omoplates serrées (figure 3).
- **L'assouplissement en position assise** : les épaules relâchées et le menton rentré, réaliser des mouvements dans les différentes directions (flexion, extension, inclinaison latérale, rotation), en maintenant les positions extrêmes pendant quelques secondes.

○ **Au niveau du rachis dorso-lombaire :**

Les 3 exercices proposés ont pour but de lutter contre la cyphose thoracique, la raideur lombaire et d'obtenir un gain de mobilité au niveau de la ceinture pelvienne.

- **L'assouplissement en position à 4 pattes** (figure 4) (à répéter 10 fois) consiste à faire le dos creux en inspirant et à faire le dos rond en soufflant.
- **Le ballon de Klein** (à répéter 5 fois) favorise la lordose dans les différents segments. Le patient est assis sur un ballon et avance lentement les pieds tout en gardant le contact entre le ballon et la colonne.
- **L'assouplissement en position à califourchon** (figure 5) : assis à califourchon sur un tabouret, placer un bâton derrière la nuque à hauteur des omoplates, et de cette position, faire deux sortes de mouvements (incliner le tronc à droite puis à gauche et faire des rotations du tronc à droite puis à gauche).

○ **Au niveau des articulations périphériques**

Les techniques proposées sont nombreuses en fonction de la localisation des raideurs. Cependant, de nombreux kinésithérapeutes utilisent des techniques de « stretching » centrées dans ce cas sur les muscles ischio-jambiers, quadriceps et adducteurs. Le grand principe est celui d'une contraction efficace sur un groupe musculaire pendant une durée de 10 secondes, puis un relâchement de 5 secondes et enfin un étirement pendant 10 secondes.

3.1.2.4 **Le renforcement musculaire**

3.1.2.4.1 Muscles paravertébraux

Des exercices d'auto-agrandissement sont à réaliser pendant 8 à 10 secondes environ par série de 10 à 15. (50)

- **Au niveau du rachis cervical :**

Le patient, dos au mur, appuie sa tête pendant 8 à 10 secondes de contraction efficace contre le mur, par série de 10 (figure 2).

- **Au niveau du rachis dorsolombaire :**

Le sujet en décubitus dorsal, les genoux fléchis, pieds en appui, doit soulever les fesses et le bas du dos en poussant sur les hanches (tenir la position 10 secondes et répéter l'exercice 5

fois) (figure 6). Le patient se plaçant ensuite en décubitus ventral doit tout d'abord décoller sa tête et ses épaules du sol pendant 5 secondes (répéter l'exercice 10 fois), puis, toujours en décubitus ventral mais avec la tête posée par terre et tournée d'un côté, le patient doit soulever l'un des deux membres inférieurs pendant 8 à 10 secondes, soit en alternant les côtés, soit en faisant d'abord une série de 5 mouvements à droite puis une autre série du côté opposé.

En position à 4 pattes, le patient soulève le bras et la jambe opposée de telle sorte qu'ils soient parallèles au sol. Maintenir la position 8 à 10 secondes (répéter l'exercice 5 fois de chaque côté).

- **Au niveau des muscles respirateurs**

La technique classiquement utilisée se réalise en décubitus dorsal, les genoux pliés, les mains sur les côtes. Il faut inspirer profondément par le nez en poussant, lors de ce temps respiratoire, contre les côtes avec les mains placés de chaque côté de la poitrine pour la partie basse du thorax, alors qu'elles sont placées en avant et en haut pour la partie haute. Secondairement, il faut réaliser une expiration forcée par la bouche.

- **Au niveau des muscles abdominaux**

Ils occupent une place importante non seulement pour la statique pelvienne et le maintien du rachis lombaire, mais aussi sur le plan respiratoire.

En position assise sur le sol, les genoux fléchis, le patient se penche en arrière jusqu'à sentir la tension des muscles abdominaux (maintenir la position pendant 20 secondes). Les muscles obliques peuvent être travaillés de la même façon en rotation droite et gauche du tronc.

Il est possible de réaliser un travail en course externe, le patient étant en décubitus dorsal, il doit faire des mouvements de battements, de ciseaux, de pédalages et de cercles avec les jambes soulevées à environ 45°. Cet exercice permet un travail des muscles fléchisseurs de hanches puis des muscles abdominaux. (figure 7)

Le patient est en décubitus dorsal, genoux fléchis. Il inspire à fond et, lors de l'expiration, il pousse avec la main sur le genou homolatéral soulevé (travail des droits de l'abdomen) pendant 8 à 10 secondes. Il est possible de pousser avec la main sur le genou controlatéral pour le travail des muscles obliques. (répéter cet exercice 10 fois).

- **Au niveau des muscles des membres inférieurs**

Ce travail de renforcement musculaire des muscles des membres inférieurs se rapproche du travail de « stretching », en insistant sur les muscles quadriceps et ceux formant la chaîne musculaire postérieure que sont les muscles fessiers, ischio-jambiers et le triceps sural.

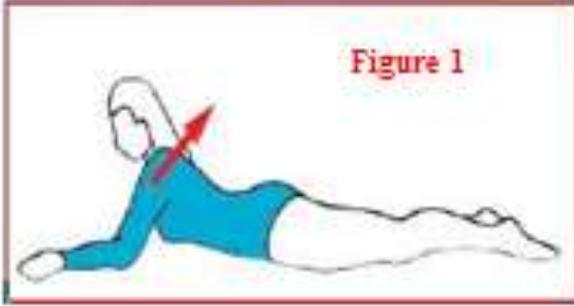


Figure 1



Figure 5



Figure 2

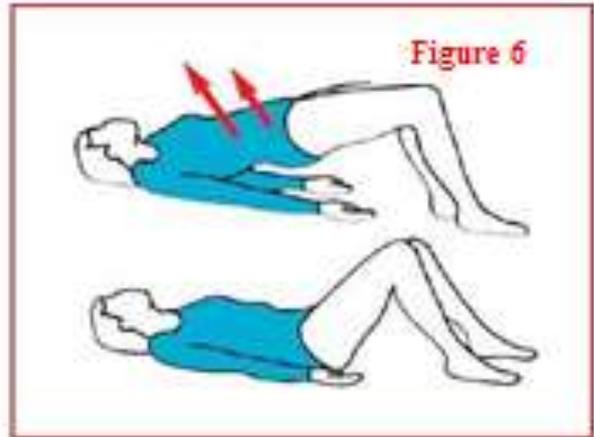


Figure 6

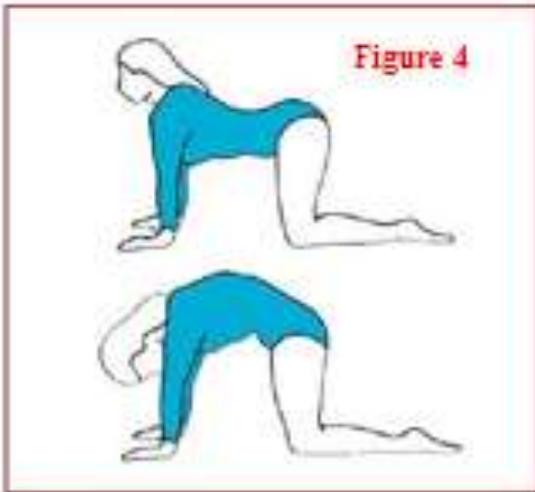


Figure 4

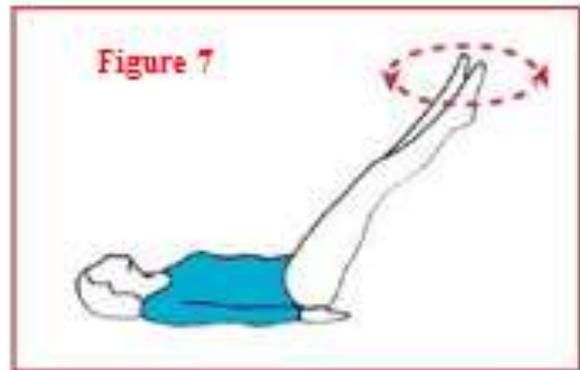


Figure 7

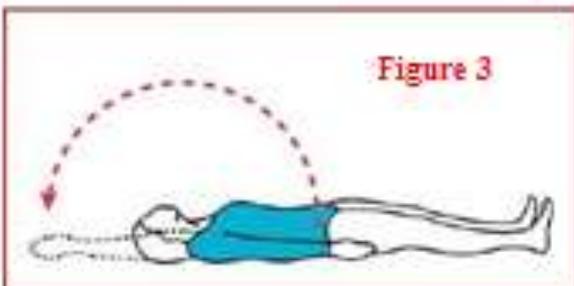


Figure 3

3.2 Les différentes thérapies associées à la kinésithérapie lors d'une rééducation fonctionnelle

Différentes spécialités médicales sont associées lors d'une rééducation fonctionnelle pour un travail global.

3.2.1 L'hydrothérapie

L'hydrothérapie est une méthode thérapeutique naturelle qui consiste à traiter, soigner et prévenir par l'usage de l'eau. L'hydrothérapie peut aujourd'hui se décliner en trois techniques thérapeutiques distinctes :(51)

- **La balnéothérapie** qui utilise les bienfaits de l'eau et des bains ;
- **Le thermalisme** ou **crénothérapie** qui concerne l'utilisation des eaux minérales à des fins thérapeutiques ;
- **La thalassothérapie** qui utilise le milieu marin, dans un but préventif ou curatif.

Les effets recherchés de l'eau chaude sur des patients atteints de SPA sont des effets émoullissants, antalgiques et décontractants. L'hydrothérapie semble induire une diminution de la douleur et une meilleure mobilité ainsi qu'une augmentation de la souplesse et de la capacité de marche. Cependant, les mécanismes par lesquels l'hydrothérapie permet un soulagement de ces symptômes ne sont pas encore connus.(51) L'intérêt de cette thérapie est une mobilisation du corps tout en minimisant les contraintes articulaires.

Des essais cliniques ont démontrés l'effet bénéfique, pendant 4 à 6 mois, de la cure thermale sur la douleur, la fonction, la durée du dérouillage matinal et la consommation médicamenteuse.(52)

La balnéothérapie va pouvoir être utilisée de façon régulière alors que le thermalisme ou la thalassothérapie s'effectue par « cure ». L'utilisation de la balnéothérapie va être pratiquée, dans la plupart des cas, avec l'aide d'un kinésithérapeute. Celle-ci peut être pratiquée soit dans un cabinet de ville, si celui-ci est équipé, soit lors d'un séjour dans un centre spécialisé pour la rééducation.(51)

3.2.2 L'ergothérapie

L'ergothérapeute a pour objectif de permettre au patient d'acquérir une autonomie et de conserver ses activités, malgré la maladie. Il intervient dans le but de faciliter le quotidien du patient, et ainsi lui permettre de mieux vivre avec sa maladie.(53)

Tout d'abord, il va enseigner au patient les différentes règles de protection articulaire en intervenant au niveau de l'éducation gestuelle. Cet enseignement permet une bonne connaissance des gestes à faire, ce qui réduit le risque d'apparition de déformations au niveau de la colonne vertébrale.(53)

Ensuite, il va conseiller le patient sur la façon d'aménager l'espace, d'organiser son environnement à son domicile.

Enfin, l'ergothérapeute intervient dans le conseil en ce qui concerne les orthèses, comme le port d'un corset.

3.2.3 La thermothérapie

La thermothérapie est une technique médicale qui consiste à appliquer du chaud sur la zone pathologique du corps. Cette technique a un effet antalgique par réduction des contractions musculaires et une action directe sur les mécanismes de la douleur.

3.2.4 La Cryothérapie

La cryothérapie aussi appelé « thérapie par le froid » consiste à appliquer du froid sur la zone pathologique du corps. Le froid a des effets anti-inflammatoires, anti-oedemateux et anesthésiques.

3.2.5 La neurostimulation électrique transcutanée ou TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation)

La neurostimulation électrique transcutanée est une technique non médicamenteuse et non effractive destinée à soulager la douleur à l'aide d'un courant électrique de faible tension transmis par des électrodes placées sur la peau. (54)

Les électrodes, généralement au nombre de quatre, sont placées près de la région douloureuse, ou suivant les cas, le long du trajet d'un nerf spécifique, ou à d'autres emplacements stratégiques. Deux mécanismes d'action permettent de jouer sur le soulagement de la douleur :(54)

- La théorie du portillon ou « gate control », qui permet de bloquer le passage de l'information douloureuse vers le cerveau via l'influx du courant électrique.
- La production d'analgésiques endogènes via le passage du courant électrique par les nerfs. Il s'agit des endorphines, des enképhalines et des dynorphines, substances apparentées à la morphine.

3.3 Les autres traitements non médicamenteux

3.3.1 L'ostéopathie

L'ostéopathie est une méthode de soins qui s'emploie à déterminer et à traiter les restrictions de mobilité qui peuvent affecter l'ensemble des structures composant le corps humain. Toute perte de mobilité des articulations, des muscles, des ligaments ou des viscères peut provoquer un déséquilibre de l'état de santé. L'ostéopathie est fondé sur la capacité du corps à s'auto-équilibrer et sur une connaissance approfondie de l'anatomie.(55)

Selon l'HAS, l'absence de preuve dans la littérature ne permet pas de recommander l'ostéopathie dans la prise en charge de la SPA. De plus, cette technique est contre indiquée en cas d'ankylose rachidienne.

3.3.2 La chirurgie

- La chirurgie rachidienne

Trois techniques sont possibles dans le cadre d'une spondylarthrite ankylosante : l'ostéotomie lombaire d'ouverture postérieure, l'ostéotomie de fermeture postérieure et l'ostéotomie plurisegmentaire. La revue systématique de la littérature par Zochling et al a montré qu'il était impossible de départager ces trois méthodes du point de vue de l'efficacité. Le taux d'échec peut atteindre jusqu'à 30% selon les séries. (55)

A l'heure actuelle, selon l'HAS, la chirurgie rachidienne ne semble pas avoir sa place dans la prise en charge de la SA même sévère.

- La chirurgie de la hanche

La prévalence de la coxarthrose atteint 30 à 50% des patients, sachant que dans 90% des cas, l'atteinte est bilatérale. Selon Zochling et al., les résultats sont très bons concernant l'antalgie (83% des cas), mais plus faible (52% des cas) concernant l'amélioration fonctionnelle.(55)

De ce fait, l'HAS estime que la chirurgie prothétique est efficace chez les patients atteints de SPA.

3.3.3 Le matériel orthopédique

Le matériel orthopédique utilisé est nombreux, mais surtout, il varie en fonction du type, de l'évolution et de la localisation du symptôme rhumatologique. Les orthèses et semelles orthopédiques, les attelles, les chaussures orthopédiques, les aides techniques, les aides mécaniques (cane, déambulateur, béquilles) seront utilisées dès que nécessaire. Certains matériels spécifiques comme le fauteuil roulant, le lit médicalisé, le lève-personne ainsi que le matériel d'aide aux transferts seront utilisés en fonction du handicap fonctionnel.(55)

Le pharmacien a un vrai rôle de conseil et d'accompagnement lors de la délivrance de matériel orthopédique. Le choix du produit va se faire en fonction des besoins du patient, pour avoir le matériel le mieux adapté à ses besoins. Il existe une grande diversité de produits au sein d'une même catégorie, avec des modes d'emploi et des conseils d'utilisation tout aussi variés, ce qui oblige le pharmacien à avoir une connaissance parfaite du matériel. C'est pourquoi il est important pour le professionnel de santé qu'est le pharmacien de se former à ce type de produits par le biais du Diplôme Universitaire (DU) d'orthopédie.

3.4 L'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique est une réelle évolution de la relation patient-professionnels de santé. Il s'agit d'un processus continu, intégré aux soins et centré sur le patient. Adoptée le 21 juillet 2009, la loi HPST (Hôpital Patients Santé et Territoires) souligne l'importance d'intégrer l'éducation thérapeutique dans le parcours de soins des patients atteints de maladies chroniques. (56)

3.4.1 Définition de l'éducation thérapeutique

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1996 (traduction en français en 1998), l'éducation thérapeutique est définie de la manière suivante : (57)

« L'éducation thérapeutique permet au patient d'acquérir et de conserver les capacités et les compétences dont il a besoin pour gérer de façon optimale sa vie avec sa maladie. Il s'agit d'un processus continu, intégré à la prise en charge du patient. L'ETP comprend des activités organisées, y compris un soutien psycho-social, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, des traitements prescrits, de l'organisation hospitalière et des comportements liés à la santé et à la maladie. Elle a pour but d'aider les patients et leur famille à comprendre leur maladie et à coopérer avec les professionnels de santé afin de maintenir ou améliorer leur qualité de vie. »

La Haute Autorité de Santé (HAS) a émis en 2007 un guide méthodologique visant à structurer un programme d'ETP dans le champ de la maladie chronique. Tout d'abord, la démarche éducative débute par un diagnostic éducatif. Il s'agit de construire le parcours éducatif du patient en partant de ce que le patient connaît, de ce qu'il croit connaître, de ce qu'il fait et de ce qu'il veut, au cours d'un entretien avec un professionnel de santé. A l'issue de cet entretien, le patient et le professionnel formalisent ensemble les compétences à acquérir : il s'agit de « l'alliance thérapeutique ». Puis au cours de séances individuelles ou collectives, le patient va essayer d'acquérir des compétences d'auto-soins et d'adaptation. Une fois les séances d'apprentissage terminées, une évaluation des acquis est mise en place afin de cibler les lacunes du patient. (57)

3.4.2 Les aspects législatifs

La loi HPST publiée au Journal Officiel le 21 juillet 2009 entraîne une évolution importante du métier officinal. L'article 38 a défini huit nouvelles missions pour les pharmaciens d'officine qui sont de :

- Contribuer aux soins de premier recours ;
- Participer à la coopération entre professionnel de santé ;
- Participer à la mission de service public de la permanence des soins ;
- Concourir aux actions de veille et de protection sanitaire organisés par les autorités de santé ;
- **Pouvoir participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients ;**
- Pouvoir assurer la fonction de pharmacien référent dans un établissement mentionné au 6° du I de l'article L312-1 du code de l'action sociale et des familles ayant souscrit la convention pluriannuelle visée au I de l'article L312-12 du même code qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur ;
- Pouvoir dans le cadre des coopérations prévues par l'article L4011-1 du présent code, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster au besoin leur posologie et effectuer des bilans de médications destinées à en optimiser les effets ;
- Pouvoir proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.

La participation du pharmacien à l'éducation thérapeutique du patient est souhaitable. Le décret 2010-906 du 2 août 2010 est relatif aux compétences requises pour la mise en œuvre d'un programme d'ETP. Ce décret est précisé par l'arrêté du 2 août 2010 qui stipule que « *l'acquisition de compétences nécessaires pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient requiert une formation d'une durée minimale de quarante heures d'enseignement théoriques et pratiques, pouvant être sanctionnée par un certificat ou un diplôme.* » Il détaille également les différentes compétences nécessaires : compétences relationnelles, pédagogiques, d'animations, méthodologiques, organisationnelles, biomédicales et de soins. Ces compétences peuvent être partagées au sein d'une équipe pluridisciplinaire.(57)

Une nouvelle Convention Nationale des Pharmaciens a été signée le 4 avril 2012 entre l'Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie (UNCAM) et les syndicats des pharmaciens. La convention a été publiée au Journal Officiel le 6 mai 2012, et est entrée en vigueur le 7 mai 2012. Elle marque une véritable évolution dans le métier de pharmacien avec l'ambition de revaloriser son rôle en santé publique, et de l'impliquer dans l'éducation des patients. Cette reconnaissance se traduit par la création de modes de rémunérations diversifiés portant notamment sur des engagements individualisés de qualité, d'efficience et de modernisation.

La nouvelle convention favorise les entretiens pharmaceutiques au sein des officines au travers de l'accompagnement des malades chroniques et la prévention des risques iatrogéniques. A l'heure actuelle, seuls les patients sous anticoagulants et les patients asthmatiques bénéficient de cet accompagnement. Celui-ci se fait sous la forme d'entretiens pharmaceutiques au cours duquel le pharmacien d'officine exerce un rôle de conseil pour l'initiation, l'observance et le suivi des traitements. Deux entretiens d'une vingtaine de minutes sont proposés de façon annuelle. Ce suivi fait l'objet d'une rémunération annuelle de 40 euros.

3.4.3 L'accompagnement d'un patient atteint de spondylarthrite ankylosante par le pharmacien d'officine

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire évoluant par poussées, pouvant conduire à un enraidissement de la colonne, voire une fusion des vertèbres, avec un retentissement fonctionnel majeur. Par conséquent, le patient doit réorganiser son quotidien, ce qui n'est pas une chose forcément facile à admettre. C'est pourquoi le pharmacien a un grand rôle à jouer dans l'éducation thérapeutique et le suivi du patient. Il doit également s'assurer de la connaissance et de la compréhension par le patient de sa maladie et de ses traitements. (58) Pour accompagner au mieux le patient, il est important et nécessaire pour le pharmacien de faire une formation continue adaptée.

Le pharmacien d'officine a la possibilité d'utiliser un questionnaire de diagnostic éducatif concernant l'accompagnement des patients spondylarthritiques.

3.4.3.1 La maladie

Le pharmacien va pouvoir poser un certain nombre de questions au patient, permettant l'évaluation des connaissances du patient sur sa propre maladie. Le pharmacien doit le laisser répondre et corriger ses réponses si celles-ci sont inexactes.(58)

- **Connaissez-vous bien le nom de votre pathologie ?**
- **Savez-vous si vous pouvez pratiquer une activité physique même en souffrant de votre maladie ?**
- **Tous les sports sont-ils autorisés ?**
- **Connaissez-vous les bénéfices et les risques d'une pratique sportive ?**
- **Savez-vous ce que vous pouvez faire pour limiter la douleur et l'évolution de la maladie ?**
- **Votre entourage comprend-il votre maladie et vos plaintes ?**

3.4.3.2 Les traitements

Le pharmacien va poser des questions sur le traitement du patient pour s'assurer de la connaissance de celui-ci par le patient :(58)

- **Que prenez-vous comme médicaments pour vous traiter ?**

Laisser le patient énumérer les différentes classes pharmacologiques qu'il utilise pour le traitement de sa spondylarthrite ankylosante, anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS), traitement de fond, anti TNF α ... Concernant les biothérapies, il est nécessaire et important de donner au patient une plaquette sur laquelle tous les conseils sont rappelés (annexe 3).

La délivrance des traitements de la SPA doit impérativement être accompagnée d'explications et de conseils (voir partie traitements médicamenteux).(58)

3.4.3.3 Les conseils hygiéno-diététiques

Le pharmacien doit rappeler un certain nombre de règles hygiéno-diététiques à son patient.(58)

- **Pratiquer une activité physique régulière**, hors des périodes de poussées permet de ralentir l'évolution de la maladie, de maintenir une mobilité rachidienne et de diminuer la douleur. Cependant, tous les sports ne peuvent pas être pratiqués. Les

sports de contacts sont contre-indiqués, ainsi que ceux qui sollicitent trop les articulations. Le patient va pouvoir pratiquer la marche, le cyclisme, la natation, la danse etc....

- **Ne pas forcer, écouter les signes d’alarme** adressés par le corps ;
- **Porter une ceinture de soutien lombaire** temporairement en période de crise afin de limiter la douleur ou lors d’efforts physiques, en prévention ;
- **Avoir recours à des talonnettes ou des semelles orthopédiques** en cas de talalgies.
- **Demander à voir un kinésithérapeute** qui fera travailler les muscles, le rachis, la respiration etc....
- **Surveiller l’alimentation**, qu’elle soit variée et équilibrée pour réduire le risque de surcharge pondérale qui solliciteraient trop les articulations, déjà bien malmenées.
- **Se rapprocher des associations de malades**, afin de s’informer et de se sentir moins isolé. En effet, la SA est une maladie très invalidante au quotidien : les gestes sont ralentis et la douleur et la fatigue qu’elle entraîne ne sont pas facile à gérer, et l’apparition de nouvelles poussées ne prévient pas. Elle est d’autant plus pénible à gérer qu’elle ne se perçoit pas et qu’il est difficile pour l’entourage de comprendre ce que le patient ressent réellement. Il est donc important que le patient soit soutenu. Le patient va aussi pouvoir exprimer son ressenti, ses émotions par le biais de réunions qui lui permettront de côtoyer d’autres personnes dans le même cas, et l’aider ainsi à aller mieux et à combattre la maladie.(58)

Les associations patients n’apportent pas seulement une aide morale au patient, mais elles peuvent aussi apporter une aide pratique, financière, sociale ou juridique aux personnes malades ainsi qu’à leur entourage grâce à la mise en œuvre d’actions individuelles ou collectives. Voici quelques adresses utiles pour les patients souffrant de spondylarthrite ankylosante :

- **AFS (Association France Spondylarthrite)**

50 bis rue des Armuriers- 19150 Laguenne

Tél : 05 55 21 61 49

www.spondylarthrite.org

- **AFPric (Association Française des Polyarthritiques et des rhumatismes inflammatoires chroniques)**
9 rue Nemours- 75011 Paris
Tèl : 01 40 03 02 00
www.polyarthrite.org
- **AFLAR (Association Française de Lutte Antirhumatismale)**
2 rue Bourgon- 75013 Paris
Tèl : 01 45 80 30 00
www.aflar.org
- **ACS (Action Contre les Spondylarthropathies)**
12 ter, place Garibaldi- 6300 Nice
Tèl : 0820 06 63 50
www.acs-france.org
- **ACSAC France (Fédération Nationale des associations de Lutte contre les conséquences de la Spondylarthrite Ankylosante et les Spondylarthropathies)**
8 rue des A.F.N- 36240 Ecueille
Tèl : 02 54 40 26 68
www.acsac-france.asso.fr

CONCLUSION

La spondylarthrite ankylosante est une maladie très invalidante, se manifestant le plus souvent par des douleurs nocturnes au niveau lombaire, thoracique et articulaire. Son évolution par poussées conduit à un enraidissement progressif de la colonne par ossification des espaces intervertébraux, entraînant à terme la fusion des vertèbres, avec un retentissement fonctionnel majeur. Le diagnostic de la SA est souvent long et tardif malgré de récentes campagnes de sensibilisation.

Les traitements utilisés actuellement ne suffisent pas à soulager durablement la douleur et à arrêter l'évolution de la maladie. Cependant, les anti-TNF α ont apporté une réelle amélioration de la douleur et de la mobilité chez une grande proportion de patients mal soulagés par les AINS.

Le pharmacien doit donc connaître cette affection car il a un grand rôle à jouer dans l'éducation et l'accompagnement thérapeutique des patients concernés. Il doit s'assurer en particulier de la connaissance et de la compréhension par le patient de sa maladie et ses traitements, pour la plupart non anodins

BIBLIOGRAPHIE

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *The Lancet*. avr 2007;369(9570):1379-1390.
2. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. juin 2006;20(3):401-417.
3. Sibilia J, Pham T, Sordet C, Jaulhac B, Claudepierre P. Spondylarthrite ankylosante et autres spondylarthropathies. *EMC - Médecine*. oct 2005;2(5):488-511.
4. Pertuiset E. Diagnostic précoce des spondylarthropathies. *Rev Médecine Interne*. juill 2008;29(7):596-605.
5. Zochling J, Smith EUR. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. déc 2010;24(6):747-756.
6. Saraux A. Épidémiologie des maladies rhumatismales en France. *Rev Rhum*. nov 2007;74:9-11.
7. Moalic V. Immunogénétique de la spondylarthrite ankylosante. *Immuno-Anal Biol Spéc*. juin 2010;25(3):123-128.
8. Végvári A, Szabó Z, Szántó S, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Origine génétique de la spondylarthrite ankylosante. *Rev Rhum*. déc 2009;76(12):1278-1283.
9. Miceli-Richard C. HLA B27 et spondylarthropathies. *Rev Rhum Monogr*. août 2010;77(4):288-292.
10. Astier F, Guillot X, Cook-Moreau J. Épidémiologie, étiologie et physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante. *Actual Pharm*. juin 2013;52(527):1-5.
11. Reveille J. Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. juin 2006;20(3):601-609.
12. Braem K, Lories RJ. Un aperçu de la physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante : contribution des modèles animaux. *Rev Rhum*. janv 2012;79(1):11-16.
13. La spondylarthrite : qu'est-ce que c'est ? [Internet]. [cité 14 juill 2013]. Disponible sur: http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0E-dossier-spondylarthrite/A2_premiere_lesion.asp
14. Claudepierre P, Voisin M-C. Les enthèses : histologie, anatomie pathologique et physiopathologie. *Rev Rhum*. janv 2005;72(1):34-41.
15. Samson M, Lakomy D, Audia S, Bonnotte B. Les lymphocytes TH17 : différenciation, phénotype, fonctions, et implications en pathologie et thérapeutique humaine. *Rev Médecine Interne*. mai 2011;32(5):292-301.

16. Schett G, Rudwaleit M. Can we stop progression of ankylosing spondylitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* juin 2010;24(3):363-371.
17. Astier F, Guillot X, Bonnet C. Manifestations cliniques et diagnostic de la spondylarthrite ankylosante. *Actual Pharm.* juin 2013;52(527):6-9.
18. Spondylarthrite ankylosante en 100 questions (3e édition) | A.F.S. Association France Spondylarthrites [Internet]. [cité 29 juin 2013]. Disponible sur: <http://www.spondylarthrite.org/sections/fr/telechargement/dossiers/spondylarthrite>
19. Breban M. la spondylarthrite. John Libbey Eurotext. Paris; 2004.
20. Samia B, Hazgui F, Abdelghani KB, Hamida FB, Goucha R, Hedri H, et al. Atteinte rénale au cours de la spondylarthrite ankylosante. *Néphrologie Thérapeutique.* juill 2012;8(4):220-225.
21. El Maghraoui A. Ostéoporose et spondylarthrite ankylosante. *Rev Rhum.* juill 2004;71(7):573-578.
22. Kovacsovics-Bankowski M, Zufferey P, So AK, Gerster J-C. Amylose secondaire : une complication sévère de la spondylarthrite ankylosante. À propos de deux cas. *Rev Rhum.* févr 2000;67(2):153-157.
23. Wendling D, Claudepierre P, Prati C. Pourquoi un diagnostic et une prise en charge précoces des spondyloarthrites ? *Rev Rhum [Internet].* avr 2013 [cité 3 juill 2013]; Disponible sur: <https://nomade.etu.univ-nantes.fr/+CSCO+0h756767633A2F2F6A6A6A2E667076726170727176657270672E70627A++/science/article/pii/S1169833013000689>
24. Wendling D, Prati C, Toussirot É, Ornetti P. Spondylarthrite, spondylarthropathies : critères de diagnostic et de classification. *Rev Rhum Monogr.* févr 2010;77(1):43-47.
25. Lukas C. Critères composites de suivi d'activité dans les spondylarthropathies. *Rev Rhum Monogr.* févr 2010;77(1):48-51.
26. Astier F, Cook-Moreau J. La spondylarthrite ankylosante et la place de l'immunothérapie dans son traitement. Limoges, France: S.C.D. de l'Université; 2012.
27. Feydy A, Bazeli R, Thévenin F, Lenczner G, Claudepierre P, Lavie M-C, et al. Imagerie dans la spondylarthrite ankylosante : critères et indices. *Rev Rhum Monogr.* févr 2010;77(1):59-66.
28. Chary-Valckenaere I, d'Agostino M-A, Loeuille D. Place de l'imagerie dans la spondylarthrite. *Rev Rhum.* janv 2011;78(1):26-31.
29. Pr Caulin C. Vidal Recos recommandations en pratique. Flammarion;
30. Bannwarth B. Traitements anti-inflammatoires. Place des AINS classiques et des coxibs. *EMC - Médecine.* oct 2005;2(5):524-531.

31. Mansour M, Cheema GS, Naguwa SM, Greenspan A, Borchers AT, Keen CL, et al. Ankylosing Spondylitis: A Contemporary Perspective on Diagnosis and Treatment. *Semin Arthritis Rheum.* févr 2007;36(4):210-223.
32. Dorosz P. *Doroz 2007 Guide pratique des Médicaments.* 28^e éd. Paris: Maloine;
33. Zochling J, Braun J, van der Heijde D. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* juin 2006;20(3):521-537.
34. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med.* déc 2011;22(6):554-560.
35. Prescrire. *Petit manuel de Pharmacovigilance - Le syndrome sérotoninergique en bref* [Internet]. [cité 19 nov 2013]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/Fr/101/325/47369/0/PositionDetails.aspx>
36. Recommandations de l'HAS- Diagnostic, prise en charge thérapeutiques et suivi des spondylarthrites [Internet]. [cité 19 nov 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/spondylarthrites_-_recommandations.pdf
37. Hajjaj-Hassouni N, Burgos-Vargas R. Ankylosing spondylitis and reactive arthritis in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* août 2008;22(4):709-723.
38. Chen Z-F, Kang S, Shi S-M, Abrahams BF, Liang H. A neutral chiral diamond-like 3D zinc(II) coordination network with sulfasalazine. *J Mol Struct.* juin 2008;882(1-3):134-139.
39. Grote J, Beligere G, Rege S. Methodology for the regiospecific synthesis and characterization of methotrexate conjugates. *Tetrahedron Lett.* sept 2012;53(39):5331-5334.
40. Panico A, Cardile V, Gentile B, Garufi F, Fama' P, Bonfiglio G, et al. Effects of leflunomide on human cartilage. *Il Farm.* sept 2003;58(9):983-987.
41. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *The Lancet.* juin 2011;377(9783):2127-2137.
42. Bisson-Vaivre A, Alcaix D, Zarnitsky C, Pueyo L, Daragon A, Lanfant-Weybel K, et al. Efficacité des anti-TNF chez les patients atteints de spondyloarthropathie en l'absence de signes à l'imagerie. *Rev Rhum.* mai 2013;80(3):250-256.
43. Astier F, Guillot X. Les traitements de la spondylarthrite ankylosante. *Actual Pharm.* juin 2013;52(527):10-15.
44. Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemin F, Le Loët X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour l'utilisation des agents anti-TNF dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique: mise à jour 2007. *Rev Rhum.* déc 2007;74(12):1312-1322.

45. Lanfant-Weybel K, Lequerré T, Vittecoq O. Anti-TNF alpha dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. *Presse Médicale*. mai 2009;38(5):774-787.
46. Boyce EG, Halilovic J, Stan-Ugbene O. Golimumab: Review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor- α inhibitor. *Clin Ther*. sept 2010;32(10):1681-1703.
47. Maksymowich WP. Major advances in ankylosing spondylitis: more to come. *Drug Discov Today Ther Strateg*. déc 2004;1(3):383-387.
48. Parcours bon usage anti-TNF alpha - Maladies inflammatoires chroniques [Internet]. [cité 26 oct 2013]. Disponible sur: http://www.lesantitnf.fr/prof_sante.asp
49. GUIDE TNF-a v6 - GUIDE-TNF-a-v6.pdf [Internet]. [cité 26 oct 2013]. Disponible sur: <http://www.lesantitnf.fr/userfiles/documents/GUIDE-TNF-a-v6.pdf>
50. Michel F, Parrate B, Toussirot E, Wendling D. Rééducation de la spondylarthrite ankylosante, Aspects pratiques. *Synoviale*. nov 2000;(95).
51. Chevutschi A, Dengremont B, Lensele G, Pardessus V, Thevenon A. La balnéothérapie au sein de la littérature. *Kinésithérapie Rev*. nov 2007;7(71):14-23.
52. Forestier R. Le thermalisme rhumatologique. *Kinésithérapie Rev*. nov 2007;7(71):34-39.
53. Ergothérapie et Spondylarthrite ankylosante [Internet]. <http://www.carenity.com>. [cité 13 nov 2013]. Disponible sur: <http://www.carenity.com/pathologies/spondylarthrite-ankylosante/ergotherapie-et-spondylarthrite-ankylosante>
54. Neurostimulation électrique transcutanée (TENS) [Internet]. [passeportsanté](http://passeportsanté.fr). [cité 18 nov 2013]. Disponible sur: <https://adhesion.mnh.fr/>
55. Prise en charge thérapeutique et suivi de la spondylarthrite [Internet]. [cité 13 nov 2013]. Disponible sur: https://www.google.fr/search?q=prise+en+charge+th%C3%A9rapeutique+et+suivi+de+la+spondylarthrite&ie=utf-8&oe=utf-8&rls=org.mozilla:fr:official&client=firefox-a&gws_rd=cr&ei=hpSDUthBEcKM7Qb-1YE4
56. Grange L, Allenet B. Principe et réalisation pratique de l'éducation thérapeutique du patient. *Rev Rhum*. mars 2013;80(3):146-151.
57. Haute Autorité de Santé. Guide méthodologique: Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques [Internet]. 2007 [cité 14 nov 2013]. Disponible sur: http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_.pdf
58. Astier F, Blondel-Charoy A. L'accompagnement du patient souffrant d'une spondylarthrite ankylosante. *Actual Pharm*. juin 2013;52(527):16-19.

ANNEXES

Annexe 1: BASDAI ou Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index extrait de (3)

Questions :
Cochez SVP la case la plus représentative de votre réponse, par exemple :
en vous référant à la dernière semaine

1. Où situez-vous votre degré global de fatigue ?
Absent Extrême

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2. Où situez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?
Absent Extrême

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. Où situez-vous votre degré global de douleur/gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches ?
Absent Extrême

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4. Où situez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou à la pression ?
Absent Extrême

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5. Où situez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil ?
Absent Extrême

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

6. Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0 1/2 1 1 1/2 2 heures ou plus

Mode de calcul: $[1+2+3+4+ (5+6)/2]/5$

Annexe 2: BASFI ou Bath Ankylosing Spondylitis Functional **Index extrait de (3)**

Marquer d'un trait la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 48 heures

1. Pouvez- vous mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou de tout autre moyen extérieur (ex : petit appareil vous aidant à mettre vos chaussettes) ?
Sans aucune difficulté _____ Impossible

2. Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide de moyen extérieur ?
Sans aucune difficulté _____ Impossible

3. Pouvez-vous atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur ?
Sans aucune difficulté _____ Impossible

4. Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accouoir sans utiliser vos mains ou toute autre aide ?
Sans aucune difficulté _____ Impossible

5. Pouvez-vous vous relever de la position « couché sur le dos » sans aide ?
Sans aucune difficulté _____ Impossible

6. Pouvez-vous rester debout sans soutien pendant 10 minutes sans ressentir de gêne ?
Sans aucune difficulté _____ Impossible

7. Pouvez-vous monter 12 à 15 marches en ne posant qu'un pied sur chaque marche, sans vous tenir à la rampe ou utiliser tout autre soutien ?
Sans aucune difficulté _____ Impossible

8. Pouvez-vous regarder par-dessus votre épaule sans vous retourner ?
Sans aucune difficulté _____ Impossible

9. Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique (ex : mouvement de kinésithérapie, jardinage, sports) ?
Sans aucune difficulté _____ Impossible

10. Pouvez-vous avoir des activités toute la journée, que ce soit au domicile ou au travail ?
Sans aucune difficulté _____ Impossible

Annexe 3: L'essentiel à retenir sur la biothérapie à usage des patients extrait de(58)

Soins dentaires, chirurgie et anti-TNF α

Je prévois mon dentiste et mon chirurgien que je suis sous traitement anti-TNF.

Les soins usuels dentaires (caries...) n'imposent pas l'arrêt de mon traitement. Le dentiste me prescrira s'il le juge nécessaire des antibiotiques.

Les soins à risque infectieux (extraction dentaire, opérations chirurgicales...) imposent l'arrêt préalable de ma biothérapie.

Le dentiste ou le chirurgien décide de la date et en accord avec votre spécialiste, du délai d'arrêt de votre traitement.

Grossesse et anti-TNF α

Prise d'une contraception efficace dès le début du traitement.

La survenue d'une grossesse sous traitement nécessite en général l'arrêt immédiat de ce dernier. Le médecin devra déclarer le cas à la pharmacovigilance.

Si vous désirez un enfant, prenez rapidement contact avec votre spécialiste

♀ : Arrêt du traitement avant de tomber enceinte.

♂ : Pas d'arrêt systématique, vous devez en parler à votre médecin.

Qui prescrit ?

Les spécialistes rhumatologues, médecins internistes, dermatologues, gastro-entérologues et pédiatres.

Prescription initiale hospitalière de 1 an maximum sur une ordonnance de médicaments d'exceptions.

Renouvellement par un spécialiste sur une ordonnance de médicaments d'exceptions.

Délivrance dans une pharmacie de ville.

Les différents produits

Anticorps dirigés contre le TNF α :

Infliximab REMICADE[®] : perfusion IV hospitalière toutes les 6 à 8 semaines.

Adalimumab HUMIRA[®] : auto-injection SC tous les 15 jours.

Certolizumab pegol CIMZIA[®] : auto-injection SC tous les 15 jours.

Golimumab SIMPONI[®] : auto-injection SC tous les mois.

Récepteur soluble du TNF α :

Etanercept ENBREL[®] : auto-injection SC tous les 8 jours.

HUMIRA[®] et ENBREL[®] sont à conserver au réfrigérateur entre +2 et +8 °C.

Les traitements anti-TNF α

Egalement appelés « biothérapies », ils dérivent de molécules biologiques naturelles et bloquent le TNF α .

Réduit : inflammation, douleur, gonflements, raideur, manifestations extra-articulaires cutanées, intestinales et oculaires.

En bloquant le TNF α , ils réduisent l'action du système immunitaire d'où **risque infectieux augmenté.**

Toute suspicion d'infection ou blessures à risque infectieux nécessitent la suspension de votre traitement pendant la durée de l'infection !

L'injection est différée après la guérison de l'infection

TNF α , qu'est-ce que c'est ?

Le TNF α est une molécule naturellement présente dans l'organisme. Libéré par des cellules du système immunitaire, il intervient notamment dans les processus inflammatoires.

Au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite anky-losante...), un **taux élevé de TNF α** est anormalement libéré, entraînant une **inflammation articulaire et parfois extra-articulaire** (œil, intestins, peau...). L'organisme est dépassé et n'arrive pas à réguler le taux de TNF α et à bloquer son action néfaste.

Quels médicaments peuvent- être associés ?

Des antalgiques (paracétamol), des anti-inflammatoires, de la cortisone, un traitement de fond (léflunomide, méthotrexate...).

Vaccination et anti-TNF α

Avant la mise en place du traitement, le rhumatologue vérifie que vos vaccinations sont à jour et que vous ayez été vacciné contre la tuberculose (BCG).

Si vous êtes amené à vous faire vacciner pendant la durée de votre traitement, sachez que certains vaccins sont interdits.

Vaccins autorisés (inactivés) : grippe saisonnière et H₁N₁, DTPCa, hépatite A et B, méningocoque, pneumocoque, fièvre typhoïde.

Vaccins non autorisés (vivants) : BCG, ROR, fièvre jaune, varicelle.

Annexe 4: Carnet de suivi des maladies rhumatismales



Introduction

Vous avez une polyarthrite rhumatoïde. Il est nécessaire de consulter régulièrement votre rhumatologue pour le suivi de votre polyarthrite rhumatoïde et de votre traitement par anti-TNF alpha (biméranie). Lors de la consultation, vous allez devoir préciser à votre rhumatologue votre état de santé, l'évolution de votre maladie, et les possibles effets indésirables de vos traitements.

Il est important de ne pas oublier de lui signaler les événements importants depuis la dernière consultation.

L'évaluation régulière de l'activité de votre maladie est un élément important de votre suivi afin de mieux contrôler votre maladie, l'objectif à atteindre est obtenir ce que l'on appelle le contrôle serré de votre polyarthrite rhumatoïde, c'est-à-dire l'absence de symptômes que l'on appelle la rémission clinique, ou l'activité la plus faible de la maladie.

Nous vous proposons de mieux préparer vos consultations de suivi de votre traitement par anti-TNF alpha et de vous aider à évaluer régulièrement et objectivement votre rhumatisme.

Grâce à ce carnet, vous pourrez noter les injections de votre traitement et suivre très facilement l'évolution de votre maladie, votre santé physique et psychologique sous la forme d'un graphique analysable en un seul coup d'œil.

Il vous permettra également d'aborder avec votre médecin certains sujets, comme votre vie sociale, affective, votre équilibre psychologique...

Pour construire ce carnet, nous sommes partis de vos attentes (en organisant des réunions avec des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde), mais aussi des attentes des rhumatologues.

Ce carnet a pour but de faciliter le suivi et la gestion de votre rhumatisme et nous vous proposons de l'utiliser en vous appropriant au quotidien les différents items proposés.

DELVAUSENT-BLANCHE

et collab. de l'ARLAR

Clinique Universitaire de Rhumatologie

Hospices-Sal - CHU Grenoble

Ma maladie et ma vie médicale

Il est utile pour votre médication et votre équipe soignante de pouvoir, d'un coup d'œil, avoir une vision de votre historique de santé, que cela concerne votre maladie rhumatologique ou tous vos autres antécédents.



Date d'apparition de mes premiers symptômes de polyarthrite rhumatoïde

Date du diagnostic

Mes autres maladies

Depuis quand? _____
 Depuis quand? _____
 Depuis quand? _____
 Depuis quand? _____
 Depuis quand? _____

Mes interventions chirurgicales

Quand? _____
 Quand? _____
 Quand? _____
 Quand? _____
 Quand? _____

Mes allergies

Mes professionnels de santé



Médecin traitant/Généraliste

Nom: _____
 Coordonnées: _____

Pharmacie

Nom: _____
 Coordonnées: _____

Infirmière

Nom: _____
 Coordonnées: _____

Autre 1

Nom: _____
 Coordonnées: _____

Autre 2

Nom: _____
 Coordonnées: _____

Autre 3

Nom: _____
 Coordonnées: _____

Références des sites Internet Santé qui m'intéressent:

Site: _____
 Site: _____
 Site: _____
 Site: _____
 Site: _____



Mes traitements

Pour avoir d'un coup d'œil l'historique de votre prise en charge thérapeutique.

Mes traitements

Douleur (antalgiques)

Date de début
Date de fin

Date de début
Date de fin

Date de début
Date de fin

Inflammation (anti-inflammatoires) : AINS/Corticoïdes

Date de début Dose:
Date de fin

Date de début Dose:
Date de fin

Date de début Dose:
Date de fin

Traitements de fond (DMARDS)

Date de début
Date de fin

Date de début
Date de fin

Date de début
Date de fin

Biothérapie

Date de début
Date de fin

Date de début
Date de fin

Date de début
Date de fin

Autres (y compris pour d'autres maladies)

Date de début
Date de fin

Date de début
Date de fin

Date de début
Date de fin



Mes injections

Les injections doivent être réalisées avec une périodicité fixe. Mais il arrive parfois que le calendrier prévu ne soit pas respecté (oubli, impossibilité, problème médical...) il est important que votre médecin puisse le visualiser.

Mes injections

Date de l'injection	Site de l'injection (cf. page suivante)	Commentaires
<input type="checkbox"/> Date prévue		
<input type="checkbox"/> Date réelle		
<input type="checkbox"/> Date prévue		
<input type="checkbox"/> Date réelle		
<input type="checkbox"/> Date prévue		
<input type="checkbox"/> Date réelle		
<input type="checkbox"/> Date prévue		
<input type="checkbox"/> Date réelle		
<input type="checkbox"/> Date prévue		
<input type="checkbox"/> Date réelle		
<input type="checkbox"/> Date prévue		
<input type="checkbox"/> Date réelle		

Check-list

- ✓ Vérifier l'absence de fièvre, infection ou ébourgeon
- ✓ Vérifier l'absence de programmes
- ✓ Vérifier l'absence de l'embolisme, la date de péremption, la température du produit
- ✓ Choisir le site d'injection (veine, cuisse) et vérifier qu'il soit sain et sans lésions

Date de l'injection	Site de l'injection (cf. page suivante)	Commentaires
<input type="checkbox"/> Date prévue		
<input type="checkbox"/> Date réelle		
<input type="checkbox"/> Date prévue		
<input type="checkbox"/> Date réelle		
<input type="checkbox"/> Date prévue		
<input type="checkbox"/> Date réelle		
<input type="checkbox"/> Date prévue		
<input type="checkbox"/> Date réelle		
<input type="checkbox"/> Date prévue		
<input type="checkbox"/> Date réelle		
<input type="checkbox"/> Date prévue		
<input type="checkbox"/> Date réelle		

Check-list

- ✓ Vérifier l'absence de fièvre, infection ou ébourgeon
- ✓ Vérifier l'absence de programmes
- ✓ Vérifier l'absence de l'embolisme, la date de péremption, la température du produit
- ✓ Choisir le site d'injection (veine, cuisse) et vérifier qu'il soit sain et sans lésions

Check-list

- ✓ Vérifier l'absence de fièvre, infection ou ébourgeon
- ✓ Vérifier l'absence de programmes
- ✓ Vérifier l'absence de l'embolisme, la date de péremption, la température du produit
- ✓ Choisir le site d'injection (veine, cuisse) et vérifier qu'il soit sain et sans lésions

Check-list

- ✓ Vérifier l'absence de fièvre, infection ou ébourgeon
- ✓ Vérifier l'absence de programmes
- ✓ Vérifier l'absence de l'embolisme, la date de péremption, la température du produit
- ✓ Choisir le site d'injection (veine, cuisse) et vérifier qu'il soit sain et sans lésions



L'évolution de ma maladie : auto-évaluation

Pour avoir un traitement optimal, et au plus près de l'évolution de l'activité de votre maladie, il est important de vous auto-évaluer très régulièrement. La fréquence de ces évaluations est à déterminer avec votre médecin. Vous pouvez relier les points pour suivre l'évolution de votre maladie.

DATE	Jour	Mois	Année																	
À remplir tous les jours (à discuter avec votre médecin)				<input type="checkbox"/>																
				<input type="checkbox"/>																
				<input type="checkbox"/>																
				<input type="checkbox"/>																
				<input type="checkbox"/>																
Réveil nocturne Durant les 4 ou 5 derniers jours, combien de fois la douleur a-t-elle réveillé en la nuit ?				<input type="checkbox"/>																
				<input type="checkbox"/>																
				<input type="checkbox"/>																
				<input type="checkbox"/>																
Dérouillage matinal Combien de temps mettez-vous le matin pour atteindre votre rythme habituel ?				<input type="checkbox"/>																
				<input type="checkbox"/>																
				<input type="checkbox"/>																
				<input type="checkbox"/>																
Fatigue Comment estimez-vous votre fatigue ?				<input type="checkbox"/>																
				<input type="checkbox"/>																
				<input type="checkbox"/>																
				<input type="checkbox"/>																
Douleur Comment estimez-vous votre douleur ?				<input type="checkbox"/>																
				<input type="checkbox"/>																
				<input type="checkbox"/>																
				<input type="checkbox"/>																



Ma santé : autres événements

Il est important pour votre équipe médicale de connaître votre état de santé en dehors de votre polyarthrite rhumatoïde

Date: Professionnel de santé:
 Ce qui s'est passé:
 Les examens réalisés:
 La décision/conclusion:

Date: Professionnel de santé:
 Ce qui s'est passé:
 Les examens réalisés:
 La décision/conclusion:

Date: Professionnel de santé:
 Ce qui s'est passé:
 Les examens réalisés:
 La décision/conclusion:

Date: Professionnel de santé:
 Ce qui s'est passé:
 Les examens réalisés:
 La décision/conclusion:

Date: Professionnel de santé:
 Ce qui s'est passé:
 Les examens réalisés:
 La décision/conclusion:

Date: Professionnel de santé:
 Ce qui s'est passé:
 Les examens réalisés:
 La décision/conclusion:

Nom- Prénom : BOSSARD Sophie

Titre de la thèse : La spondylarthrite ankylosante : Conseils officinaux

Résumé de la thèse : La spondylarthrite ankylosante est un rhumatisme inflammatoire chronique appartenant au groupe des spondylarthropathies. C'est une maladie touchant préférentiellement le sujet jeune. Elle évolue par poussées et touche principalement le rachis et les articulations sacro-iliaques. Sa physiopathologie, encore méconnue, ferait intervenir des facteurs génétiques, comme le HLA-B27, dont le rôle n'a pas été élucidé, et des facteurs environnementaux. Le délai de diagnostic, compris entre 5 et 11 ans, ne permet pas, à l'heure actuelle une prise en charge précoce du patient. C'est pourquoi de nouveaux critères de diagnostic ont été définis. La prise en charge non médicamenteuse, avec notamment la rééducation fonctionnelle, est indissociable du traitement médicamenteux. Les principaux traitements utilisés sont les AINS, considérés comme le traitement de première intention, ainsi que les traitements de fond, avec le méthotrexate, la sulfasalazine ou le léflunomide. L'émergence des biothérapies a permis l'utilisation des anti-TNF α dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante. Le pharmacien d'officine a une place importante dans le conseil au patient, de par ses connaissances et compétences pharmaceutiques. La loi HPST du 21 juillet 2009 a défini de nouvelles missions au pharmacien, avec notamment la participation à l'éducation thérapeutique ainsi qu'aux actions d'accompagnement des patients. La mise en place des entretiens pharmaceutiques dans les officines depuis le début de l'année (uniquement pour les patients sous anticoagulants pour le moment) permet d'apporter une aide au patient, dans la compréhension et la prise de leur traitement.

MOTS CLES : spondylarthrite, HLA-B27, anti-TNF α , rééducation, pharmacien d'officine, éducation thérapeutique

JURY

PRESIDENT : Mr ROBERT Jean Michel, Professeurs des Universités de chimie thérapeutique
ASSESEURS : Mme BOBIN-DUBIGEON Christine, Maître de Conférences des Universités de pharmacologie
Mme THOBY Françoise, Pharmacien d'officine

Adresse de l'auteur : 44300 NANTES