

Table des matières

Sommaire:	1
Abreviations:	2
Tableaux:	4
Figures:	5
Introduction:	7
I. La Spondylarthrite Ankylosante	9
A. Définition	9
B. Épidémiologie	11
C. Étiologie	13
1. Facteurs génétiques	13
2. Facteurs environnementaux	15
D. Physiopathologie	16
1. Articulation normale	16
2. Articulation atteinte.....	18
E. Clinique	24
1. Atteinte axiale	24
2. Atteinte périphérique	27
3. Atteinte extra-articulaire	27
F. Diagnostic	30
1. Critères	30
2. En pratique.....	35
3. Spondylarthrite axiale non radiographique	39
G. Évolution	40
1. Suivi	40
2. Pronostic	43
3. Mortalité	44
II. Traitements	45
A. Traitements médicamenteux	45
1. Traitements symptomatiques	47
2. Traitements de fond.....	52
B. Traitements non-médicamenteux	66
1. Rééducation	66
2. Chirurgie.....	70
III. Prise en charge à l'officine : rôle du pharmacien	71
A. Éducation thérapeutique	71
B. Conseils hygiéno-diététiques	76
Conclusion	78
Annexe	79
Bibliographie	84

Abréviations :

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASAS: *Assessment of SpondyloArthritis international Society*

ASDAS: *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

BASFI: *Bath Ankylosing Spondylitis Functionnal Index*

BMPs : *Bone Morphogenetic Proteins*

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

COX : Cyclo-oxygénase

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes

DAMPs : *Damage Associated Molecular Patterns*

HLA : *Human Leukocyte Antigen*

IL : Inter-Leukine

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

PNN : PolyNucléaire Neutrophile

RE : Réticulum Endoplasmique

RANK : *Receptor Activator of NFκB*

SPA : Spondylarthrite ankylosante

SpaAx : Spondylarthrite axiale

Syndrome SAPHO : Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose et Ostéite

TGF-β : *Transforming Growth Factor-β*

TLR : *Tool Like Receptor*

TNF : *Tumor Necrosis Factor*, Facteur de Nécrose Tumoral

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Tableaux

Tableau 1 : Prévalence du gène HLA-B27 dans le monde

Tableau 2 : Prévalence des principales atteintes extra-articulaire de la spondylarthrite

Tableau 3 : Critères de New York modifiés

Tableau 4 : Critères de classification ASAS pour la spondylarthrite axiale

Tableau 5 : Critères d'Amor

Tableau 6 : Critères de classification de l'ESSG

Tableau 7 : Stades de la sacro-illite selon la classification de New-York

Tableau 8 : Paliers de l'OMS des antalgiques

Tableau 9 : Liste des différentes classes médicamenteuses utilisées dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante

FIGURES

Figure 1 : Les spondylarthropathies

Figure 2 : Schéma de liaison de deux vertèbres

Figure 3 : Les quatre stades de la spondylarthrite ankylosante

Figure 4 : Les deux hypothèses du processus inflammatoire au niveau de l'enthèse

Figure 5 : Mécanisme inflammatoire et destruction osseuse au stade II de la spondylarthrite ankylosante.

Figure 6 : Colonne vertébrale en aspect de bambou

Figure 7 : Schéma d'une atteinte inflammatoire sacro-iliaque

Figure 8 : Évolution de la cyphose d'un patient atteint de spondylarthrite ankylosante

Figure 9 : Schéma de l'atteinte thoracique de la spondylarthrite ankylosante

Figure 10 : Orteil atteint de dactylite

Figure 11 : Ankylose sacro-iliaque bilatérale, effacement des interlignes articulaires à la radiographie

Figure 12 : Lésion structurale sévère à l'IRM (érosion)

Figure 13 : Anticorps monoclonaux antiTNF α à usage thérapeutique

Figure 14 : Représentation schématique de la structure de l'éta nercept

Figure 15 : Exemples d'exercices à exercer à domicile pour un patient atteint de spondylarthrite ankylosante

Introduction

La spondylarthrite ankylosante est une maladie auto-immune rhumatismale. Relativement rare, elle n'en reste pas moins la deuxième maladie inflammatoire chronique rhumatismale après la polyarthrite rhumatoïde.

Elle a une forte prévalence masculine, et touche le plus souvent des jeunes individus. Le diagnostic se fait principalement sur l'examen clinique, mais aussi par la biologie, l'imagerie ainsi que sur des critères de diagnostics.

On ne sait pas à quoi est liée l'apparition de la maladie mais elle est probablement due à des facteurs génétiques comme la présence du gène HLA B27 chez plus de 90% des malades, ainsi qu'à des facteurs extérieurs comme des infections pouvant déclencher la maladie.

Elle se caractérise par une atteinte principalement de la colonne vertébrale, avec une inflammation de l'articulation sacro-iliaque (sacro-illite), entraînant un raidissement et des douleurs au niveau du bas du dos, une atteinte des ligaments et tendons au niveau de l'insertion avec l'os (enthèses). Si l'inflammation n'est pas prise en charge ou correctement traitée, une ossification des articulations peut survenir pouvant aboutir à une ankylose et à la fusion de vertèbres ou de certains os tels que le sacrum avec les os du bassin.

Des atteintes périphériques peuvent survenir, telle que des uvéites, des atteintes cutanées, pulmonaires, cardiaques ou encore intestinales.

Même si elle n'entraîne pas de mise en danger immédiat de la vie du malade, elle peut être handicapante, notamment le matin avec un lever pouvant être très difficile.

La prise en charge peut être médicamenteuse ou non. Des exercices de kinésithérapie sont très utiles pour ralentir le raidissement et diminuer

les douleurs. Les AINS sont les médicaments de première intention, suivi par les corticoïdes s'ils ne sont pas assez efficaces.

Depuis le début des années 2000, une nouvelle classe de médicaments, les anti-TNF α , issue de biothérapies, ont révolutionné la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante en ayant une bien meilleure efficacité et améliorant le confort de vie pour le patient.

Il sera question de la place du pharmacien dans la prise en charge de la maladie, ainsi que des bienfaits de l'éducation thérapeutique pour le patient, et de son rôle dans l'avenir.

I La spondylarthrite

ankylosante

A. Définition :

La spondylarthrite ankylosante (SPA) également connue sous le nom de pelvispondylite rhumatismale est une maladie rhumatismale auto-immune, la deuxième par sa fréquence après la polyarthrite rhumatoïde. Elle touche majoritairement les sujets jeunes et masculins. Elle atteint principalement les entèses de la colonne vertébrale et du bassin mais peut aussi avoir des atteintes périphériques(1).

Spondylarthrite vient de l'association de deux mots grecs « *spondylos* » et « *arthros* », le premier signifiant vertèbre et le deuxième articulation. Ankylosante provient quant à lui du mot grec « *ankulos* » et veut dire courbé, qui est une des conséquences au long terme de cette maladie(2).

C'est une maladie qui est apparue certainement avec le début de l'humanité ; en effet des exhumations de squelettes datant de la préhistoire et de l'antiquité présentaient déjà des soudures des os de la colonne vertébrale. L'étude de la momie du pharaon Ramsès II a pu mettre en évidence qu'il souffrait de spondylarthrite ankylosante(3).

Il faudra attendre le XIXème siècle pour avoir une description précise de la maladie avec les travaux de Vladimir Bechtereff qui donna son nom à cette affection, « maladie de Bechtereff » étant peu utilisé en France mais répandu partout ailleurs dans le monde(4).

La spondylarthrite ankylosante fait partie d'un groupe plus large appelé spondylarthropathies présentant un ensemble de caractéristiques communes :

- Un terrain génétique : présence de l'allèle HLA B27.
- Un début de maladie généralement jeune, avant 35 ans.
- Une atteinte axiale : atteinte rachidienne et sacro-ilienne.
- Une atteinte enthésopathique.
- Une atteinte articulaire périphérique.
- Une atteinte extra-articulaire : Psoriasis, diarrhée, entéro-colopathie inflammatoire.

Les spondyloarthropathies comprennent la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les manifestations articulaires associées aux maladies inflammatoires chroniques intestinales (Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), le syndrome SAPHO...

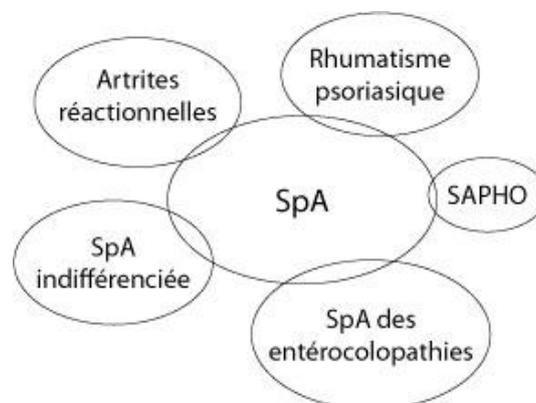


Figure 1 : Les spondylarthropathies (d'après <http://campus.cerimes.fr>)

La prévalence des spondyloarthropathies est de l'ordre de 0,35% de la population française, la spondylarthrite ankylosante représente la moitié de ces spondyloarthropathies. Le diagnostic de la spondylarthrite ankylosante se fait sur des critères cliniques et radiologiques bien précis qui permettent de la distinguer des différentes spondyloarthropathies(5).

B. Épidémiologie :

La spondylarthrite ankylosante occupe par sa fréquence la deuxième place des maladies rhumatismales chroniques en France. On estime qu'environ 130 000 à 200 000 personnes sont atteintes de spondylarthrite ankylosante en France, soit entre 0,20 à 0,30% de la population française(6).

En règle générale, la spondylarthrite touche les hommes jeunes, et avec un début d'apparition des symptômes en moyenne vers 25 ans et 80% des déclenchements avant 30 ans. Elle peut très bien toucher les enfants, on parle de spondylarthrite juvénile. Moins de 5% des patients ont eu le début d'apparition des symptômes après 45 ans(7).

La prévalence de la SPA serait en corrélation avec la fréquence du gène HLA-B27. En France, environ 8% de la population serait HLA-B27 positif. La présence de l'allèle HLA-B27 dans la spondylarthrite ankylosante serait de 90 à 95%(8).

Parmi les porteurs de HLA-B27, on estime que 15% développeront une spondylarthrite ankylosante(9)(8).

Pays ou régions (ethnie)	Pourcentage de la population HLA B27 positif
Papouasie-nouvelle guinée (Pawaian)	53%
Norvège (Samis)	26%
Amérique du nord (Esquimaux)	25%
Europe (Caucasien)	4-13%
Chine (Han)	2-9%
Moyen orient (Arabe)	3%
Sud Africain	1%
Guatemala	0%

Tableau 1 : La prévalence du gène HLA-B27 dans le monde.

Certaines populations ont une fréquence de HLA-B27 très supérieure à la moyenne française, et au contraire elle est inférieure pour d'autres populations chez qui ce gène est inexistant. Les populations avec la plus forte fréquence sont des ethnies ayant vécu le plus souvent dans des coins reculés sans brassage de populations.

Il existe un gradient nord/sud au niveau mondial de la prévalence de cet allèle, les populations proches de l'équateur ont cet allèle quasi-inexistant dans leurs populations. Une hypothèse est que l'HLA-B27 confèrerait un désavantage au porteur dans l'infection au paludisme, ce qui expliquerai sa rareté en Afrique subsaharienne(10).

C. Étiologie :

La cause précise de la spondylarthrite ankylosante reste encore inconnue à l'heure actuelle, néanmoins plusieurs facteurs prédisposant ont été identifiés :

1) Les facteurs génétiques :

Les antigènes d'histocompatibilité : Le terrain génétique dans le cadre de la spondylarthrite ankylosante repose en grande partie sur la présence de l'allèle HLA-B27 (entre 90 et 95% des malades en sont porteurs).

Le HLA est le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) chez l'humain, il permet la reconnaissance du soi et du non-soi pour l'immunité.

La théorie principale sur le rôle de cet allèle dans la maladie est la théorie du défaut de repliement (*misfolding*). En effet, contrairement aux autres molécules du CMH, le HLA-B27 a une prédisposition faisant qu'il met plus longtemps à se replier ou se replie mal. Cette particularité le ferait s'accumuler dans le réticulum endoplasmique (RE) durant une longue période de temps. Cette accumulation induirait un stress dans le RE : l'UPR (*Unfolded Protein Response*). Cet UPR entraîne une autophagie, freine la traduction des protéines et déclenche la voie de signalisation IL-17/IL-23 qui active la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-23, IL-1). Cette cascade de réaction pourrait être responsable de la spondylarthrite ankylosante.

Il existe un très grand nombre de sous type d'allèle B27, et seulement certains sont associés à la spondylarthrite ankylosante notamment le B*2705 et B*2702 chez les caucasiens, et le B*2704 chez les asiatiques(11).

Les formes familiales : Elles représentent environ 10% des cas notamment chez les parents des spondylarthrites ankylosantes féminines. Des études ont été réalisées sur les populations de jumeaux atteints de spondylarthrite ankylosante scandinaves, toutes indiquent une plus forte prévalence de la maladie chez des jumeaux monozygotes (« vrai-jumeaux » génétiquement identiques) que chez des jumeaux dizygotes (« faux-jumeaux » ayant un patrimoine génétique différent l'un de l'autre).

Le taux de concordance est respectivement de 50 et 20% chez ces jumeaux porteurs de l'allèle HLA-B27, ce qui laisse entrevoir une cause génétique certes, mais aussi une cause environnementale, sinon ce taux serait de 100% chez des jumeaux monozygotes.

On observe aussi, chez certains jumeaux monozygotes une concordance de l'apparition, de l'évolution de la maladie ainsi que des sites atteints(12).

L'âge : C'est une pathologie où les formes juvéniles et tardives sont rares (âge moyen de déclenchement 26 ans).

Le sexe : La spondylarthrite ankylosante est plus souvent rencontrée chez l'homme avec un sexe ratio de 1 sur 3(13).

Autres gènes : Il existe d'autres gènes reconnus comme ayant une association certaine avec la spondylarthrite ankylosante. Le gène ARTS-1 code la protéine ERAP1 ou ARTS-1, cette protéine est une aminopeptidase, c'est une enzyme qui clive les peptides en fragments plus petits (acides aminés). ERAP1 a deux fonctions majeures dans le système immunitaire. La première est de cliver les récepteurs de cytokines à la surface des cellules. La deuxième est de couper des peptides antigeniques à la bonne taille dans le RE pour qu'ils puissent être chargés sur le CMH de classe I et présentés aux cellules de l'immunité pour être reconnus.

Les polymorphismes d'ERAP1 sont associés à une perte de leurs fonctions et favorisent le mauvais repliement de la molécule B27 ainsi que le phénomène d'UPR(14).

Les polymorphismes des récepteurs TNFSF15 et IL-23 amplifient la réponse inflammatoire liée à la spondylarthrite ankylosante.

L'interleukine IL-23 a été reconnue responsable de l'enthésite et de l'uvéïte, présentes dans la spondylarthrite ankylosante mais aussi de l'ossification des articulations(15) .

La protéine CARD9, codée par le gène du même nom, régule l'apoptose et la signalisation cellulaire. Des polymorphismes de cette protéine peuvent freiner l'apoptose et induire la production de TNF-alpha, d'IL-6 et d'IL-23 activant la voie Th17 responsable du processus inflammatoire néfaste dans la maladie (16)(17).

2) Facteurs environnementaux

Il est intéressant de noter que nombre de gènes impliqués (B27, IL23R, CARD9, ERAP1, TNFSF15. . .) codent pour des éléments qui interviennent dans la régulation de la réponse anti-infectieuse. L'environnement bactérien contribue donc au déclenchement de la maladie.

Arthrite réactionnelle : Il a été reconnu qu'une infection bactérienne intestinale respiratoire ou génitale pouvait entraîner une arthrite réactionnelle par translocation bactérienne intracellulaire depuis un site muqueux vers une articulation. La persistance de ces bactéries ou fragments intracellulaires déclenche et entretient une inflammation articulaire.

Les bactéries qui ont été reconnues impliquées dans les arthrites réactionnelles sont *Chlamidia trachomatis* pour le tractus génital, *C.pneumoniae* pour la sphère respiratoire, ainsi que *Yersinia Shigella* et *Campylobacter* pour le tractus digestif(16).

Microbiote intestinal : L'espèce *F.Prausnitzii*, espèce normalement présente naturellement dans l'intestin, possède des propriétés anti-inflammatoires. La disparition de cette bactérie du microbiote a été reconnue dans le développement de la maladie de Crohn. 20% des patients atteints d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique présentent des signes articulaires de spondylarthrite ankylosante. Des études endoscopiques systématiques de patients atteints de spondylarthrite ankylosante ont permis de s'apercevoir que plus de 60% d'entre eux avaient des signes histologiques de colite inflammatoire(16).

Tabac : Le tabac a été reconnu responsable d'une plus grande sévérité de la maladie, avec une progression clinique et radiographique plus agressive(16).

Vitamine D : Un lien a été démontré entre un taux sérique faible de vitamine D et une activité plus élevée de la maladie. Cela peut donc expliquer une action plus marquée de la maladie en hiver (16).

D. Physiopathologie :

1) Articulation normale :

Une articulation se définit comme une jonction entre deux os.

Il existe deux classifications, selon leurs mobilités (mobile, semi-mobile ou immobile) ou selon leurs compositions (synoviale, cartilagineuse ou fibreuse).

La colonne vertébrale est constituée d'un empilement de vertèbres unies entre elles par des articulations et des ligaments.

Les vertèbres sont unies par trois articulations :

Le disque intervertébral : C'est un fibrocartilage, il permet une mobilité et une stabilité au rachis et aussi de maintenir les vertèbres entre elles.

Il se compose d'un **anneau de cartilage fibreux** (*annulus fibrosus*) compartimenté en plusieurs couches concentriques de collagène, et est très solide. Il protège le **noyau pulpeux** (*nucleus pulposus*) composé lui de fibres en suspension dans un gel de mucoprotéines. Ce noyau sert à absorber les chocs de l'organisme pour ne pas les faire subir aux vertèbres.

Les deux articulations inter-apophysaires :

Elles sont de formes différentes selon la région de la colonne pour permettre une mobilité différente. Elles permettent la flexion et l'extension du rachis mais presque pas de mouvement latéraux ou rotatifs (18).

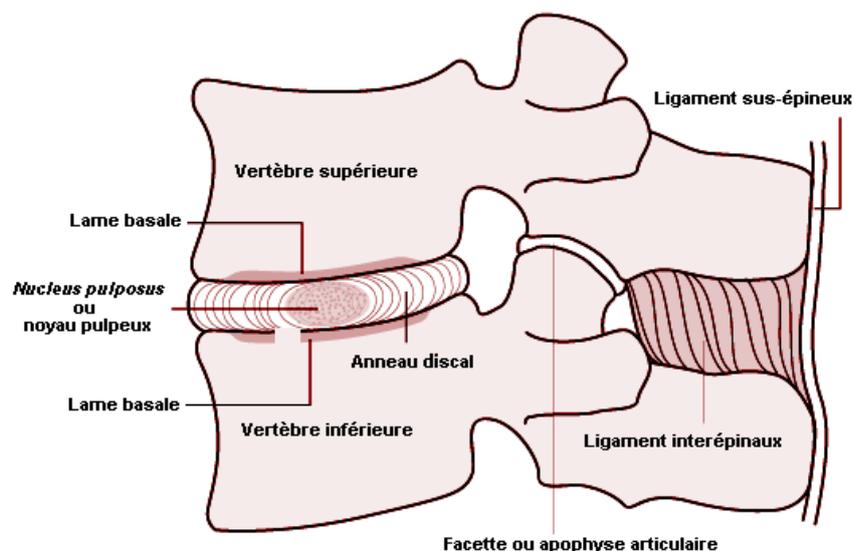


Figure 2 : Schéma de liaison de deux vertèbres (*d'après l'encyclopédie de sécurité et de santé au travail*).

2) Articulation atteinte

La spondylarthrite ankylosante a une atteinte axiale, sur la colonne vertébrale et le bassin, mais a aussi une atteinte périphérique des articulations. Les principaux mécanismes de la maladie sont : l'enthésite (inflammation des enthèses), la destruction et l'ossification des articulations et enfin l'ankylose (perte de mouvement de l'articulation et fusion des vertèbres).

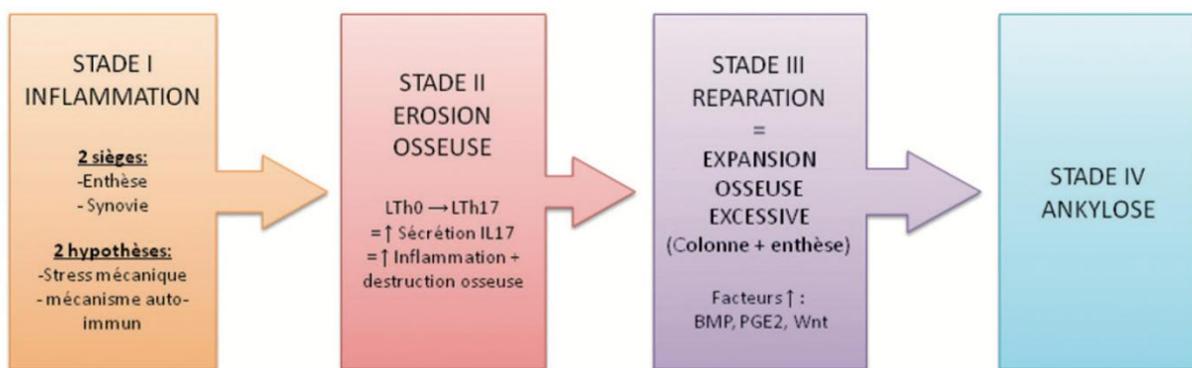


Figure 3 : Les 4 stades de la spondylarthrite ankylosante

Stade I :

Les processus inflammatoires articulaires se produisent principalement au niveau de deux tissus : l'enthèse et le tissu synovial. Deux hypothèses sont les plus probables pour expliquer le déclenchement des processus inflammatoires au niveau de l'enthèse :

La première hypothèse est celle d'un stress mécanique subit par l'enthèse, provoquant des microtraumatismes responsables d'une hausse de la vascularisation locale entraînant un dépôt d'antigènes bactériens et une activation des macrophages.

Les *Toll Like Receptor* (TLR), des récepteurs agissant dans la réponse inflammatoire et la défense contre des organismes pathogènes ; reconnaissent ces antigènes bactériens. La stimulation de ces récepteurs permet l'activation des cellules de l'immunité innée et la production de cytokines pro-inflammatoires : le *Transforming Growth Factor- α* (TGF- α), le *Tumor Necrosis Factor α* (TNF α), l'IL-1 et l'IL-6. Les macrophages CD163 présents dans les enthèses sont un type de macrophages produisant en grande quantité le TNF α .

Les microtraumatismes peuvent aussi provoquer la libération de *Damage Associated Molecular Patterns* (DAMPs) par des cellules nécrotiques, favorisant la persistance de l'inflammation (19).

La deuxième hypothèse est un mécanisme auto-immun, avec une production d'anticorps dirigés contre le domaine G1 de l'aggrécane. L'aggrécane est un protéoglycane majeur du cartilage articulaire, son domaine G1 est retrouvé sur les sites des atteintes majeures de la spondylarthrite ankylosante (colonne vertébrale, uvée...).

L'inflammation dans la spondylarthrite ankylosante touche principalement les tissus proches des enthèses comme la membrane synoviale. La membrane sécrète le liquide synovial pour permettre un glissement des articulations.

L'analyse de ce liquide synovial chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante révèle un taux élevé de macrophages CD163 (19)(20).

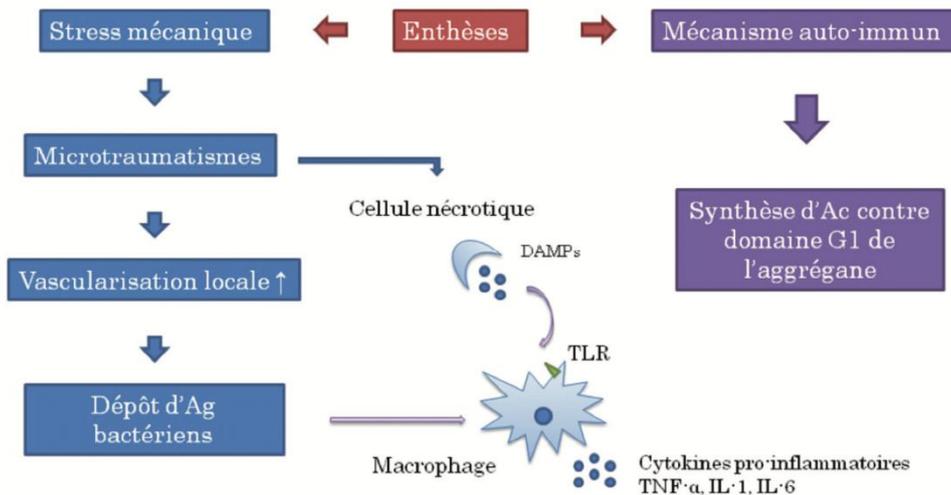


Figure 4 : Les deux hypothèses du processus inflammatoire au niveau de l'enthèse

Stade II :

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) ; activées par les TLR, présentent l'antigène aux LTh0 (lymphocytes indifférenciés), elles sécrètent ensuite de l'IL-6 et de l'IL-1 α permettant la différenciation du LTh0 en lymphocyte T-helper 17 (LTh17).

Une fois cette différenciation réalisée, la CPA produit de l'IL-23 permettant la stabilisation et l'expansion de la lignée Th17 et la sécrétion de cytokines entraînant le recrutement, l'activation et la migration de polynucléaires neutrophiles (PNN) et des macrophages vers les sites inflammatoires. Ces cytokines provoquent par ces mêmes cellules, la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires IL-1 α , IL-6 et de TNF α .

L'IL-1 et l'IL-6 induisent la production d'IL-23 par les monocytes et les cellules dendritiques, ce qui provoque une surproduction d'IL-17 par les LTh17.

Cette interleukine favorise la sécrétion de métalloprotéinases (MMP) et de monoxyde d'azote (NO) par les cellules dendritiques, les macrophages et les chondrocytes ; ces molécules sécrétées entraînent une dégradation cartilagineuse.

L'IL-17 provoque aussi l'érosion osseuse (ostéoclastogénèse) en augmentant l'expression du *facteur Receptor Activator of NFκB* (RANK) présent à la surface des ostéoclastes et interagissant avec son ligand RANKL, lui présent à la surface de certains LTH17.

Le TNFα entraîne la prolifération des synoviocytes et le recrutement de cellules inflammatoires déclenchant le processus de destruction articulaire (19)(21).

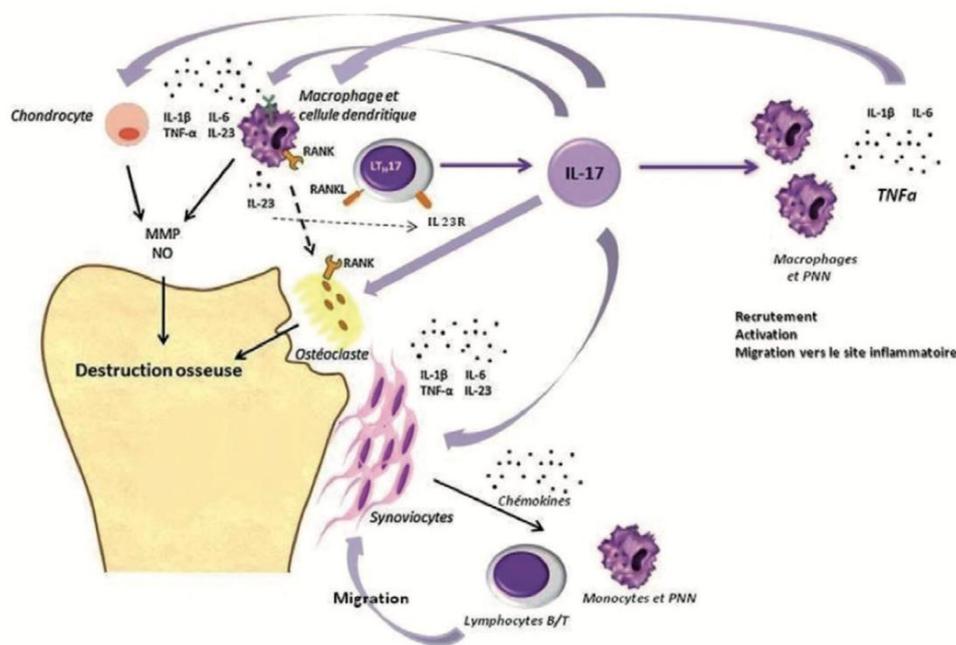


Figure 5 : Mécanisme inflammatoire et destruction osseuse au stade II de la spondylarthrite ankylosante (*d'après la revue de médecine interne 2011*).

Stade III :

Le stade III est une phase de cicatrisation du tissu osseux endommagé. Elle se passe en deux temps, l'un consiste en la création d'un tissu fibreux et l'autre en une phase d'ossification.

Les cellules responsables de l'expansion osseuse sont les ostéoblastes, et plusieurs mécanismes entrent en jeu dans la régulation de leur action :

- **La voie de signalisation d'ostéof ormation Wnt** permet la différenciation ostéoblastique, elle possède deux inhibiteurs, la sclérotine et le *Dickkopf Related Protein-1* (DKK). Chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, ce système d'inhibition ne fonctionnerait pas correctement entraînant une différenciation excessive des ostéoblastes.
- **Les facteurs de croissance *Bone Morphogenetic Proteins* (BMPs)** qui eux régulent la différenciation des chondrocytes. Ces chondrocytes produisent le cartilage et, sous l'action des BMPs, s'hypertrophient et entrent en apoptose (et sont remplacés par des pré-ostéoblastes se différenciant en ostéoblastes) ou peuvent se différencier en ostéoblastes directement.

Ces protéines ont un antagoniste naturel, la protéine *Noggin*. Une carence de cette protéine produit une synthèse osseuse excessive(22)(23).

Stade IV :

Lorsque l'ossification est à un stade très avancé, il y a formation de syndesmophytes, du tissu osseux d'orientation verticale réalise un pont et comble les espaces intervertébraux. Les articulations vertébrales se soudent entre elles et reviennent à former un seul os rigide. Ces formations donnent à la colonne vertébrale un aspect de bambou.

Le patient est alors atteint d'ankylose, c'est-à-dire une perte partielle ou totale du mouvement de l'articulation.

Pour parler d'ankylose, il faut que plusieurs vertèbres soient soudées car si seulement deux vertèbres sont soudées cela ne conduit pas à une raideur(22).

Cette ankylose peut s'avérer mortelle en cas de traumatisme, même mineur. Le rachis n'effectuant plus son rôle d'absorber les chocs, il peut se fracturer et être fatal(24).



Figure 6 : Colonne vertébrale en aspect de bambou (*d'après le collègue français des enseignants en rhumatologie*).

E. Clinique

1) Atteinte axiale :

La principale atteinte est la sacro-illite (inflammation de l'articulation reliant le sacrum et l'os iliaque), elle se retrouve dans plus de 2/3 des cas. Ces douleurs inflammatoires se font principalement ressentir au niveau de la hanche ou des fesses (pyalgies), et peuvent être unilatérales, bilatérales ou à « bascule » c'est-à-dire toucher tantôt le côté droit puis le côté gauche.

Elles apparaissent le plus souvent la nuit et sont responsable de réveils nocturnes, un enraidissement peut être provoqué, mettant parfois plus de 30 min à se déverrouiller. Ce raidissement peut réapparaître après une période d'immobilisation(25).

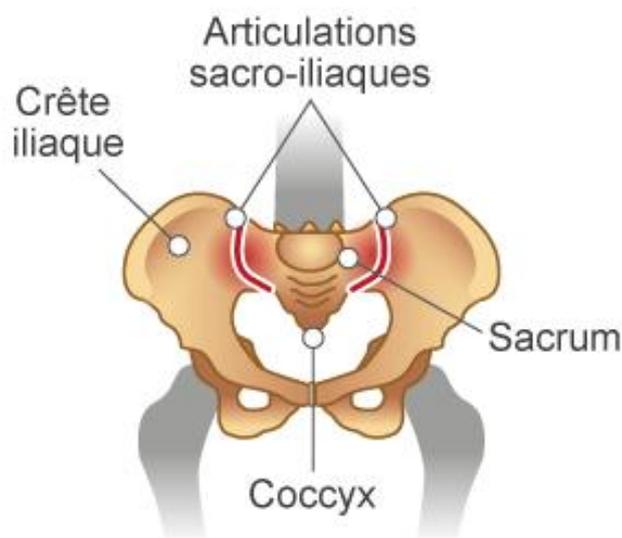


Figure 7 : Schéma d'une atteinte inflammatoire sacro-iliaque (*d'après <https://larhumatologie.fr>*)

La maladie touche aussi le rachis, sa progression est ascendante, elle part de la région lombaire pour atteindre le rachis cervical après plusieurs années d'évolution. Cliniquement, l'atteinte cervicale donne des symptômes ressemblant à des torticolis, couplé à un raidissement et des irradiations vers les trapèzes et omoplates.

Le schéma ci-dessous nous montre l'évolution de l'atteinte rachidienne et son impact sur la posture du patient. Il y a au départ une disparition de la courbure des reins (a), puis une cyphose dorsale (exagération de la courbure du dos) (b), puis l'ankylose du cou, empêchant de relever la tête (c) et enfin disparition de la courbure cervicale, le patient a son champ visuel limité, il n'arrive plus à regarder devant lui (d)(25)(26).

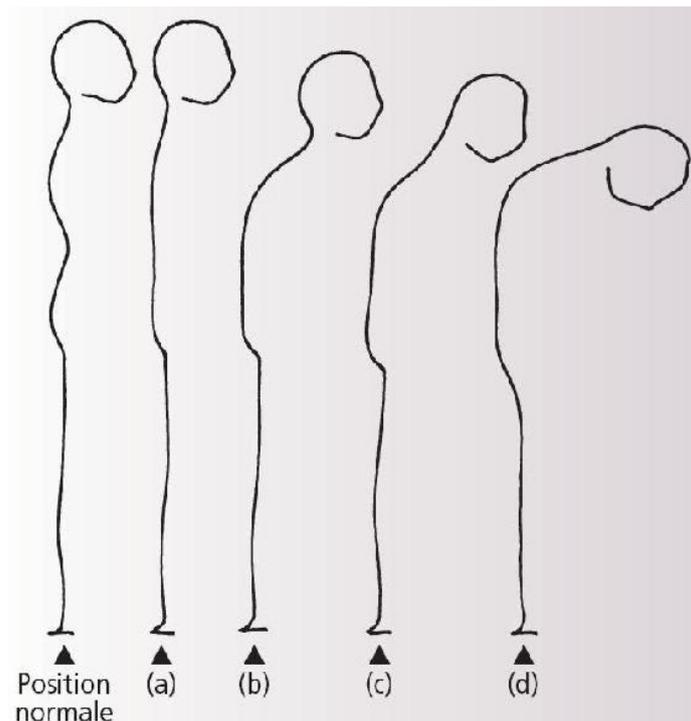


Figure 8 : Évolution de la cyphose d'un patient atteint de spondylarthrite ankylosante (*d'après <http://Rhumatisme.net>*)

Des atteintes thoraciques antérieures peuvent se faire ressentir, elles touchent les articulations autour du sternum et sont responsable de douleurs thoraciques à l'inspiration, d'une sensation d'oppression thoracique surtout nocturne et d'un syndrome restrictif (baisse de la capacité pulmonaire totale)(25).

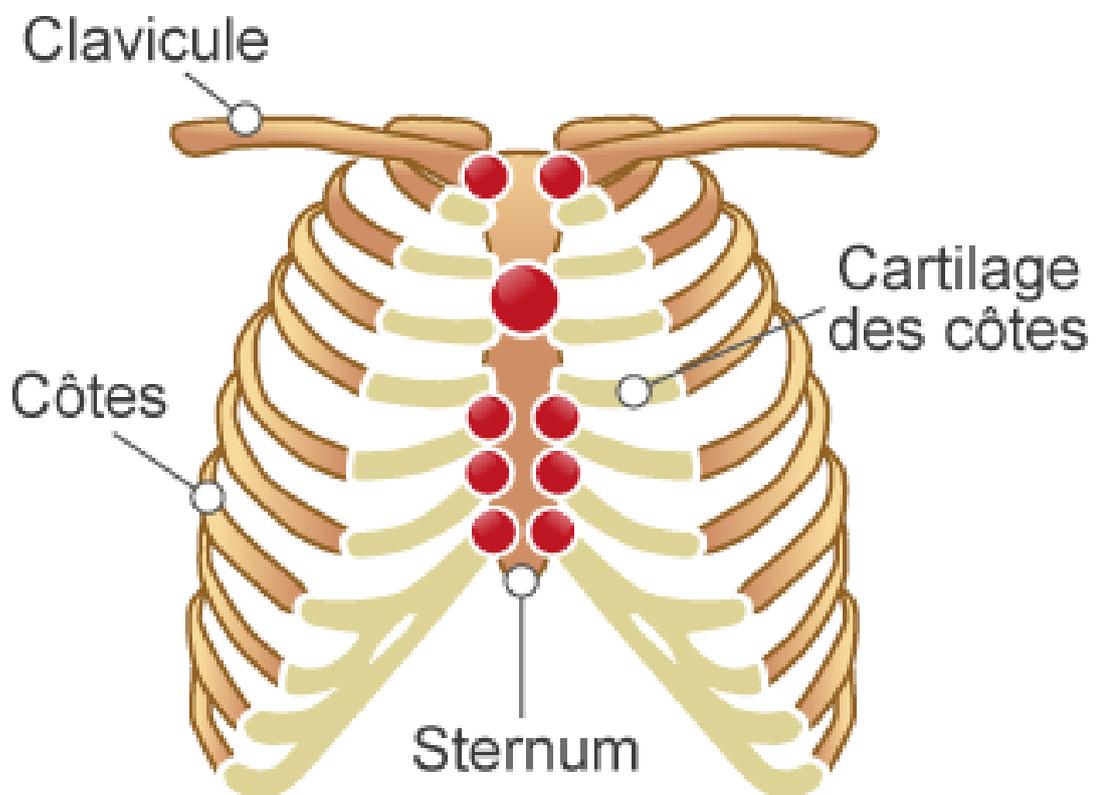


Figure 9 : Schéma de l'atteinte thoracique de la spondylarthrite ankylosante
(d'après <https://larhumatologie.fr>)

2) Atteinte périphérique :

L'atteinte peut aussi être périphérique et peut avoir pour cause :

Une arthrite, la membrane synoviale entourant l'articulation est inflammée et sécrète une grande quantité de liquide synovial, l'articulation est ainsi douloureuse et gonflée.

Elle touche surtout les grosses articulations des membres inférieurs (genou, hanche) mais peut aussi toucher les orteils ou les doigts (dactylite) on parle de doigt « en saucisse »(27).



Figure 10 : Orteil atteint de dactylite (*d'après la Haute Autorité de Santé*)

Une enthésite, l'inflammation est localisée sur le point d'insertion du tendon sur l'os. L'atteinte la plus caractéristique concerne surtout le talon (tatalgie), avec des douleurs au réveil, lors du premier pas, ou après un repos prolongé (27).

3) Extra articulaire :

La spondylarthrite ankylosante peut aussi causer des affections en dehors des sites enthésiques :

<u>Manifestations extra-articulaires</u>	<u>Prévalence en %</u>
Uvéite antérieure	<u>20 à 30%</u>
Troubles cardiaques	<u>10 à 30%</u>
Psoriasis	<u>10 à 25%</u>
Anomalie rénale	<u>10 à 35%</u>
Ostéoporose	<u>18%</u>

Tableau 2 : Prévalence des principales atteintes extra-articulaires de la spondylarthrite

Ophthalmique : L'uvéite est la manifestation extra articulaire la plus commune. L'uvéite est une inflammation de l'uvée, qui est la tunique vasculaire de l'œil, comprenant l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. On estime que les patients atteints de spondylarthrite ankylosante ont un risque de 20 à 30% de développer une uvéite au cours de leur maladie. Elle est dans 90% des cas antérieure, aigue et monolatérale. Cliniquement, l'uvéite entraîne une rougeur des yeux et de fortes douleurs, une sensibilité a la lumière (photophobie), un larmoiement important et une baisse de l'acuité visuelle (28).

Cutanée : Le rhumatisme psoriasique touche lui entre 10 et 25% des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Les patients sont atteints de psoriasis et présentent une atteinte articulaire plus agressive durant la maladie. Le psoriasis cause une inflammation du derme provoquant des lésions érythémateuse recouvertes de squames blanches.

Ces lésions se localisent principalement sur le bas du dos, le cuir chevelu, les coudes ou les genoux. La présence de rhumatismes psoriasiques est fortement liée au gène HLA-B27(28)(25)(26).

Intestinal : Le lien entre des maladies intestinales et spondylarthrite ankylosante a déjà été démontré, notamment la maladie de Crohn (entre 5 et 10% des patients) et l'inflammation histologique de l'intestin (environ 60%)(28)(26).

Osseuse : La production osseuse excessive et l'ankylose sont des composantes de la physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante. La maladie entraîne aussi une diminution de la densité minérale osseuse (DMO), qui conduit à une ostéoporose. La perte osseuse peut débiter à un stade précoce de la maladie et prédomine principalement au niveau du rachis lombaire. La cause exacte de cette ostéoporose n'est pas connue mais l'inflammation chronique, l'immobilisation prolongée due aux douleurs ou encore certains traitements en sont des facteurs. Le principal risque est la survenue de fractures vertébrales, dont le risque évolue en fonction de la sévérité de la maladie. L'ostéoporose toucherait 18% des malades (26)(28).

Cardiaque : La prévalence de pathologie cardiaque des malades atteints de spondylarthrite ankylosante est de l'ordre de 10 à 30%. On dénote chez ces patients une augmentation du nombre de troubles de la conduction, de cardiopathies valvulaires et de cardiomyopathies par rapport à la population normale (28).

Pulmonaire : La spondylarthrite ankylosante réduit la capacité respiratoire, cela est dû à l'ankylose progressive de la paroi thoracique. On retrouve aussi d'autres atteintes découvertes plus récemment depuis l'apparition de la tomodensitométrie de haute résolution, notamment une bronchectasie, un emphysème, un épaissement pleural ou une fibrose pulmonaire apicale (24)(28).

Rénal : Les atteintes rénales concernent 10 à 35% des malades et peuvent prendre plusieurs formes : amylose (présence de protéines insolubles dans les tissus), glomérulonéphrite ou encore lithiase rénale (25).

Musculaire : Le manque d'activité physique dû aux douleurs et la rigidité du tronc du malade entraînent une fatigabilité musculaire vertébrale (26).

F. Diagnostic :

Le diagnostic précoce de la spondylarthrite ankylosante est un enjeu important de la maladie, en effet il se passe en moyenne entre 5 et 8 ans entre les premiers symptômes et l'établissement du diagnostic de spondylarthrite ankylosante. La difficulté d'un diagnostic rapide réside dans le fait qu'il n'existe pas de signe pathognomonique de la maladie et que les débuts sont souvent insidieux.

Le diagnostic se fait en premier lieu par les symptômes ressentis par le patient qui emmène à pratiquer un interrogatoire plus approfondi, des examens biologiques et radiologiques.

Ces outils associés à des critères de diagnostics et de classifications permettent d'aider le médecin à conclure définitivement la maladie.

1) Les critères

Il faut distinguer d'une part les différentes atteintes de la spondylarthrite (axiale, périphérique, extra articulaire), des différentes spondylarthropathies (spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, arthrite réactionnelle...)(29).

Critères de Diagnostics :

Critères de New York modifié (1984), ils sont les plus utilisés pour le diagnostic de la spondylarthrite ankylosante.

<u>Critères cliniques</u>
Lombalgies avec raideur de plus de 3 mois, améliorées à l'effort, mais ne cédant pas au repos
Limitation des mouvements du rachis lombaire à la fois dans le plan frontal et sagittal
Limitation de l'amplitude thoracique par rapport aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe
<u>Critère radiologique</u>
Sacroiliite unilatérale de grade ≥ 3, ou sacroiliite bilatérale de grade ≥ 2

Tableau 3 : Critères de New York modifiés

La spondylarthrite ankylosante est diagnostiquée lorsque le critère radiologique est présent et associé à au moins un critère clinique. Le diagnostic de spondylarthrite ankylosante est probable lors de la présence des 3 critères cliniques ou du critère radiologique isolé.

Ces critères sont assez précis, néanmoins ils excluent les formes précoces de la maladie, en incluant un signe radiologique rarement présent au stade débutant de la maladie. Pour pallier cela, de nombreux médecins couplent ces critères de diagnostics à des critères de classification de la maladie (ASAS, Amor et ESSG) pour établir un diagnostic même si les recommandations officielles ne le préconisent pas(29)(30).

Critères de classification :

La classification Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) :

Il en existe une pour la spondylarthrite axiale (SpaAx) (tableau 4) et une pour les spondylarthrites périphériques (Annexe 1). Le critère de classification de la SpaAx a la particularité de séparer le bras clinique du bras imagerie, ainsi, un patient a un stade précoce de la maladie et n'ayant pas encore eu d'atteinte visible à l'imagerie pourra avoir un diagnostic positif s'il remplit d'autres critères. La sensibilité de ces critères est de 82,9 % et la spécificité de 84,4 % (30). Le point d'entrée est un patient âgé de moins de 45 ans, atteint de rachialgie chronique depuis plus de 3 mois(31).

<u>Bras imagerie</u>		<u>Bras clinique</u>
Sacroiliite + ≥1 critère de Spa	OU	Positivité de HLA-B27 + ≥2 critères de Spa
<u>Critères de Spa :</u> -Lombalgies -Arthrite -Enthésite -Uvéite -Dactylite -Psoriasis -Maladie de Crohn -Sensibilité aux AINS -Antécédent familial de spondylarthrites -Élévation de la CRP -Positivité du HLA-B27		

Tableau 4 : Critères de classification ASAS pour la spondylarthrite axiale

La classification d'Amor : La sensibilité de ce test est de 98%, la spécificité est quant à elle de 86% (32).

Paramètres (Score)

Signes cliniques ou antécédents

- Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale dorsale ou lombaire (1)
- Oligoarthritis asymétrique (2)
- Douleurs fessières uni- ou bilatérales (1)
- Douleurs fessières à bascule (2)
- Doigt ou orteil « en saucisse » (2)
- Tatalgie ou autre enthésopathie (2)
- Iritis (2)
- Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début de l'arthrite (1)
- Diarrhée moins d'un mois avant de début de l'arthrite (1)
- Présence ou antécédent de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entérocolopathie chronique (2)

Signe radiologique

- Sacro-iliite radiologique \geq stade 2 si bilatéral OU \geq 3 si unilatéral (3)

Terrain génétique

- Présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédent familial de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocolopathie chronique (2)

Sensibilité au traitement

- Amélioration en 48 heures des douleurs par anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou rechute rapide (48 heures) à leur arrêt (2)

Tableau 5 : Critères d'Amor

Lorsque le patient obtient un score supérieur ou égal à six, cela permet de le déclarer atteint de spondylarthropathies(29).

Critères de l'European Spondyloarthritis Study Group (ESSG):

Ce test permet aussi de classer le patient comme ayant une spondyloarthropathie, avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 87%.

Cette classification a la particularité d'avoir deux points d'entrée : Une rachialgie inflammatoire ou une synovite.

Critères majeurs

**Douleurs rachidiennes
inflammatoires**

(Douleurs du rachis lombaire,
dorsal ou cervical *avec au moins
trois des cinq critères suivants* :
début avant 45 ans, début
progressif, améliorées par
l'exercice, raideur matinale,
durant depuis plus de trois mois)

Ou

**Synovite asymétrique ou
prédominante** aux membres
inférieurs

Critères mineurs

-
- Antécédent familial de spondylarthropathies
 - Psoriasis
 - Urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë survenue dans le mois précédant l'arthrite
 - Entérocolopathie inflammatoire chronique
 - Douleurs fessières à bascule
 - Enthésopathie
 - Sacro-iliite radiologique (stade ≥ 2 si bilatéral, stade ≥ 3 si unilatéral)

Tableau 6 : Critères de classification de l'ESSG

La présence d'un facteur majeur ou d'un ou plusieurs critères mineurs permettent de classer le patient comme étant atteint d'une spondyloarthropathie (29).

2) Diagnostic en pratique :

Un clinicien se doit de penser à la spondylarthrite ankylosante lorsque son patient consulte de manière répétée pour des lombalgies inflammatoires, des douleurs fessières ou encore des tatalgies.

Ces symptômes doivent amener le médecin à interroger le patient pour rechercher d'autres indices quant à la probabilité d'une spondylarthrite : Douleurs nocturnes, blocage matinal, partant à l'effort, douleurs thoraciques, dactylites, atteinte extra-articulaire (psoriasis, uvéite...), antécédent de spondylarthrite ankylosante familiale, rachialgies soulagées par AINS rapidement et rechute à l'arrêt...

S'il estime ces faisceaux d'indices concordants, le médecin va demander un bilan biologique et d'imagerie au patient(27).

Bilan biologique :

- Typage sérologique de HLA-B27 : doit être analysé avec prudence, car 8% de la population française possède un allèle HLA-B27 sans forcément développer de spondyloarthropathie.
- Recherche d'un syndrome inflammatoire (Protéine C Réactive et Vitesse de sédimentation).
- Bilan immunitaire : Recherche d'anticorps anti-nucléaires et anti-CCP, il est utilisé uniquement pour un diagnostic différentiel(27).

Bilan d'imagerie :

Le diagnostic clinique étant difficile, l'imagerie à un rôle prépondérant dans le diagnostic de la maladie.

Différents examens peuvent être prescrits :

Radiographie :

C'est une technique d'imagerie reposant sur les rayons X. Les clichés du rachis cervical, thoracique, lombaire ainsi que du bassin sont demandés. La présence d'une sacro-iliite est essentielle pour pouvoir affirmer que le patient est porteur de la maladie selon les critères de New-York.

La sacro-iliite met un certain délai à être visible radiographiquement, cela entraîne donc un retard dans le diagnostic de la maladie.

Stade 0 :	Aspect normal
Stade I :	Élargissement et flou de l'interligne des Sacro-iliaques
Stade II :	Pseudo élargissement et sclérose
Stade III :	Érosion des berges, aspect en « timbre de poste »
Stade IV :	Ankylose : fusion et disparition des berges de l'interligne

Tableau 7 : Stades de la sacro-iliite selon la classification de New-York

Cette échelle permet aussi le suivi du patient, et ainsi savoir si la maladie est en progression (30)(33).



Figure 11 : Ankylose sacro-iliaque bilatérale, effacement des interlignes articulaires à la radiographie (stade 4) (*d'après le service d'orthopédie des cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles*)

IRM :

La technique de l'IRM repose sur la résonance magnétique nucléaire. Il faut arrêter les AINS dans la semaine précédant l'examen.

L'IRM permet de détecter des stades plus précoces de l'inflammation, ainsi que d'atteindre des secteurs ligamentaires et des enthèses de voisinage non visible à la radiographie.

C'est la seule à pouvoir mettre en évidence les lésions de type ostéite (ou œdème osseux), qui est la lésion inflammatoire avec la plus grande valeur diagnostique. L'œdème osseux permet de définir la sacro-iliite à l'IRM(33).



Figure 12 : Lésion structurale sévère à l'IRM (érosion) (d'après *La lettre du rhumatologue*)

Échographie :

L'échographie repose quant à elle sur des ultrasons. Elle permet de détecter des lésions inflammatoires des structures articulaires périphériques, des augmentations de l'épaisseur et des cicatrices de l'insertion tendineuse, ces atteintes sont beaucoup plus visibles par rapport aux autres techniques d'imagerie.

Cette méthode est très utile pour le diagnostic de patient ayant une radiographie normale, HLA-B27 négatif et possédant seulement quelques symptômes de spondylarthrite ankylosante.

L'échographie aide aussi à visualiser des tendinites ou encore des inflammations des bourses séreuses (bursites) en particulier au niveau du talon d'Achille(33)(30).

Le diagnostic de la spondylarthrite ankylosante repose donc sur l'anamnèse du patient, sur les indices cliniques et l'imagerie permettant de répondre aux différents critères de diagnostic et de classification.

3) Spondylarthrite axiale non radiologique

Le critère de classification de l'ASAS (tableau 4) ouvre la voie au diagnostic de spondylarthrites sans présence obligatoire de sacroiliite visible à la radiographie, la spondylarthrite ankylosante axiale non-radiographique. Ce diagnostic se fait grâce au bras clinique de l'ASAS.

Si l'activité de la maladie (selon les critères BASDAI), le nombre d'atteintes extra-articulaires, la fréquence de HLA-B27 et le retentissement sur la qualité de vie semble identiques selon les études entre les spondylarthrites radiographiques ou non, certaines différences ont aussi été détectées.

En effet, si une prédominance masculine existe dans la répartition par sexe de la spondylarthrite ankylosante, dans le cas de la spondylarthrite axiale non radiologique il y a un équilibre entre les genres.

Le niveau moyen de l'inflammation est aussi différent, il se trouve diminué dans les formes non radiographiques (notamment les taux de CRP).

Il y a très peu de données sur cette forme de spondylarthrite, son individualisation date de seulement 12 ans, mais on peut déjà la classer comme une forme précoce de la maladie, qui peut aussi évoluer vers une forme radiographique (environ 10% au bout 2 ans) (34).

G) Évolution

1) Suivi :

La spondylarthrite ankylosante agit le plus souvent par poussées intermittentes entrecoupées par des périodes de rémissions plus ou moins longues.

Ces poussées ne sont pas prévisibles, ce qui peut causer un stress important au patient qui peut avoir des difficultés à établir des projets pour son avenir.

L'évolution de la maladie est extrêmement variable selon les individus, certains peuvent avoir une forme très invalidante et d'autres n'avoir aucun retentissement sur la qualité de vie.

Le suivi du patient se fait aussi par l'évaluation de l'activité et de la progression de la maladie, en prenant soin de vérifier les atteintes :

Axiales : Par la mesure des courbures lombaires, la cyphose cervicale

Périphériques : Recherche du nombre d'articulations douloureuses et gonflées

Extra-articulaires : Recherche de psoriasis, de maladies inflammatoires, digestives, d'uvéites...

Des complications peuvent apparaître après des années de maladies, souvent non traitées telles que :

- Une amylose AA (présence de protéine insoluble dans les tissus due à une inflammation chronique)
- Un syndrome restrictif
- Une ostéoporose
- Une insuffisance aortique et des troubles de la conduction

- Syndrome dit de « la queue de cheval » dû à la compression des nerfs au niveau de la terminaison de la moelle épinière, qui entraîne des douleurs et des pertes de sensibilités des membres inférieurs, des pertes de mobilités des jambes et des orteils (35)...

L'ankylose est le stade final de la maladie, mais de moins en moins de patients l'atteignent du fait d'un diagnostic plus précoce qu'avant ainsi que de l'amélioration de la prise en charge de la maladie.

Un suivi biologique de la VS et de la CRP pour connaître le niveau de l'inflammation et un suivi radiologique du rachis cervical, lombaire et du bassin sont utiles pour déterminer la progression de la maladie. (11)

L'évaluation de l'évolution de la maladie se fait sur la base de critères d'activités. Ces questionnaires ont été conçus pour permettre de savoir quel était l'impact de la spondylarthrite ankylosante sur le quotidien du patient. Ils permettent aux médecins de savoir si un traitement mis en place a apporté une amélioration dans la perception de la maladie.

Le principal défaut de ces questionnaires étant la subjectivité du patient.

Indice Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI):

C'est l'indice de référence internationale (annexe 2), il est simple et reproductible, il recherche surtout le ressenti du patient, ses douleurs. Il est demandé aux patients d'évaluer sur une échelle numérique allant de 0 à 10, 5 domaines :

- Fatigue
- La rachialgie
- Les douleurs articulaires
- Les enthésites
- La raideur matinale

La moyenne de ces 5 domaines constitue le score BASDAI, il est compris entre 0 et 10. Un score de 4 permet de dire que le patient est en phase active de la maladie, et permet d'initier un traitement sous anti-TNF α (26).

Indice Bath Ankylosing Spondylitis Functionnal Index (BASFI):

Ce questionnaire (Annexe 2) recherche lui plutôt l'incapacité à effectuer 10 actions quotidiennes de la vie, allant sur une échelle numérique de 1 à 10. Le score final est donc compris entre 0 et 100 (31).

Indice Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS):

Cet indice a été créé pour prendre en compte l'inflammation biologique, absente des autres questionnaires.

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 > 3,5 pour une SA très active
- 2,1 < ASDAS < 3,5 pour une SA active ;
- 1,3 < ASDAS < 2,1 pour une SA modérée ;
- ASDAS < 1,3 pour une SA inactive

Le score prend en compte la douleur axiale, la durée de la raideur matinale, l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient et enfin le nombre d'articulations périphériques douloureuses ou gonflées.

A cela il faut rajouter la valeur de la C-réactive Protéine (CRP) (ASDAS C) ou de la vitesse de sédimentation (VS) (ASDAS B) si la CRP n'est pas disponible (31).

2) Pronostic :

Certains facteurs ont été identifiés pour établir un pronostic de la sévérité de la maladie :

- Un début avant 16 ans
- Une vitesse de sédimentation >30 mm
- Une coxite
- Dactylite
- Une mauvaise réponse aux AINS
- Oligoarthrite
- Une diminution de la mobilité lombaire

Les formes féminines de la maladie semblent moins agressives, ainsi que les formes HLA-B27 négatives.

3) Mortalité :

Il a été montré dans plusieurs études que la spondylarthrite ankylosante entraînait une augmentation de la mortalité. Mais d'anciens traitements, notamment la radiothérapie au radium 224 pourrait être responsables de nombreux cancers et de mortalité (36).

Il faudra encore attendre quelques années pour avoir un suivi des patients sous biothérapies, et voir l'influence de ces thérapies dans la mortalité. Plusieurs atteintes responsables de mortalité ont été décrites :

Cardiaque : Les pathologies cardiovasculaires apparaissent plus fréquemment chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante que dans la population générale. Le risque de développer un athérome est plus important, et peut-être lié à l'inflammation chronique.

Chirurgie : Le traitement chirurgical des déformations rachidiennes n'est pas sans risque comme toute opération chirurgicale, on estime son risque de décès de 2 à 4%.

Rénale : Le nombre de décès par atteinte rénale par rapport à la population générale est augmenté de 2,5 à 5,9 fois, notamment à cause de l'amylose.

Fractures : Le risque de décès dus à des fractures est 90 fois supérieur à la population générale (36).

II Traitements de la spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante est une maladie incurable, mais grâce aux progrès des méthodes de diagnostics, de prise en charge du patient, l'impact de la maladie sur la qualité de vie du patient est fortement diminué.

La prise en charge globale du patient repose sur un traitement non médicamenteux (séances de kinésithérapie, exercices de gymnastique et de rééducation réalisés par le patient, balnéothérapies, chirurgie, information et éducation thérapeutique...) et médicamenteux.

A) Traitements médicamenteux

L'objectif du traitement médicamenteux est de lutter contre l'inflammation et de limiter l'enraidissement et les complications, il se divise en deux catégories :

- Le traitement symptomatique qui agit sur les manifestations de la maladie, avec les AINS, les antalgiques et les corticoïdes.
- Le traitement de fond qui combat la maladie en elle-même, ils ne sont prescrits qu'après un échec des AINS. Il se compose des immunomodulateurs dit conventionnels et des biomédicaments.

Traitement	Utilisation	Commentaires
Antalgique	À tout moment lors de douleurs	Palier 1 ou 2, sauf en cas de fortes douleurs palier 3 (exceptionnel)
AINS	En 1 ^{ère} intention	Traitement de base de référence. Dose minimale efficace recherchée.
Corticoïde	En cas d'échec des AINS per os En cas de forte douleurs par infiltration dans les articulations	La corticothérapie doit être brève, pas en traitement au long cours
Sulfasalazine, Méthotrexate et Léflunomide	En 2 ^{ème} intention après échec des AINS	Hors AMM, pour les formes à prédominance périphérique de la maladie
Biomédicaments	En 2 ^{ème} intention après échec des AINS	Dispose d'AMM, pour les formes axiales de la maladie

Tableau 9 : Liste des différentes classes médicamenteuses utilisées dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante.

1) Traitement symptomatique :

a) AINS :

Ce sont les médicaments de première intention dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, ils ont pour but de combattre l'inflammation, de diminuer les douleurs et l'enraidissement matinal. Le patient peut gérer lui-même sa posologie, en choisissant quand prendre son médicament, lors de poussées inflammatoires douloureuses par exemple, tout en respectant la posologie maximale qui lui a été donnée par le médecin. Ils sont souvent rapidement efficaces, et leur efficacité est un critère de diagnostic de la spondylarthrite ankylosante (critère ASAS et critère d'AMOR).

Du fait d'effets secondaires gastriques, ils sont souvent prescrits avec des Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) ou des protecteurs gastriques(37). Ils ont une toxicité et une efficacité variables d'un individu à l'autre, c'est pourquoi plusieurs molécules pourront être testées jusqu'à trouver celle qui convient le mieux au patient. L'AINS est utilisé à dose maximale durant 2 à 4 semaines, s'il s'avère efficace, la dose minimale efficace sera recherchée, sinon un autre AINS sera prescrit (11). Le traitement doit être limité à la période symptomatique.

Le mécanisme d'action des AINS est d'inhiber les cyclo-oxygénases (COX) empêchant ainsi la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines, qui sont des médiateurs responsables de l'inflammation(38).

Il existe deux formes de COX :

COX-1 : Présente à l'état normal physiologique, dans la plupart des tissus de l'organisme. Elle joue un rôle important dans l'agrégation plaquettaire ou encore dans la protection de la muqueuse gastrique.

COX-2 : N'est pas exprimée en temps normal dans l'organisme, son expression est induite lors de processus inflammatoire.

La plupart des AINS inhibe simultanément COX-1 et COX-2. Depuis la fin des années 90, de nouveaux AINS dits de deuxième génération sont apparus ; les COXIBS, ils ciblent directement COX-2, ils n'ont pas d'effet sur la fonction plaquettaire et une meilleure tolérance gastrique(38).

Les AINS utilisés dans la spondylarthrite ankylosante sont (39):

L'acéclofénac (CARTREX®®)

L'acide niflumique (NIFLURIL®)

L'acide tiaprofénique (SURGAM®)

Le célécoxib (CELEBREX®)

Le diclofénac (VOLTARENE®)

L'étodolac (LODINE®)

Le flubiprofène (ANTADYS®)

L'Ibuprofène (ADVIL®)

Le kétoprofène (BI-PROFENID®, KETUM®, PROFENID®)

Le méloxicam (MOBIC®)

Le nabumétone (NABUCOX®)

Le naproxène (ANTALNOX®, APRANAX®)

Le piroxicam (BREXIN®, CYCLADOL®, FELDENE®)

Le sulindac (ARTHROCINE®)

Le tenoxicam (TILCOTIL®)

Le Célécoxib est le seul représentant des Coxibs. Les coxibs ont une efficacité identique à celle des AINS classiques. Les coxibs sont choisis si le patient est sous anticoagulant, au contraire ils sont contre-indiqués en cas de pathologies cardio-vasculaires.

Les AINS ont un effet anti-agrégant (pour les AINS classiques), ulcérogène, provoquent des saignements digestifs, entraînent la fermeture du canal artériel in utero et peuvent induire une hausse de la créatinémie et des problèmes cardiaques. Pour ces raisons ils sont contre-indiqués à partir du 5ème mois de grossesse, en cas d'insuffisance rénale, d'ulcère ou d'antécédent d'ulcère et de pathologies cardiovasculaires.

Tous ces risques dépendent de la molécule utilisée, de la dose et de la durée d'exposition.

Les AINS n'empêchent pas l'évolution de la maladie, il n'est donc pas recommandé de les prescrire à des patients asymptomatiques. Lorsque le patient a des douleurs et un raidissement, la prescription des AINS est adaptée car ils permettent de limiter l'inflammation et de garder une souplesse articulaire.

Le pic d'activité de la maladie survient surtout la nuit, avec un enraidissement au réveil, c'est pourquoi sont choisis des AINS à demi-vie longue et qu'il est conseillé au patient de prendre son médicament la nuit(40).

b) Antalgiques

Des médicaments anti-douleurs peuvent être utilisés en complément des AINS. Ils n'ont pas d'action sur l'inflammation. Leur utilisation résulte d'une action

insuffisante de l'AINS ; ils peuvent aussi être utilisés en association avec un traitement de fond si nécessaire.

Les antalgiques sont divisés en 3 paliers : Les antalgique non opioïdes (palier 1), les antalgiques opioïdes faibles (palier 2), les antalgiques opioïdes (palier 3).

	Médicaments
Palier 1	Paracétamol, Néfopam, Ibuprofène, Acide acétylsalicylique
Palier 2 (opioïdes faible)	Codéine ; Tramadol
Palier 3 (opioïdes fort)	Morphine ; Fentanyl ; Oxycodone

Tableau 8 : Palier des antalgiques selon l'OMS

Selon l'intensité de la douleur du patient, lui est proposé du paracétamol ou un opioïde faible, voire une association des deux. Le recours aux opioïdes forts est rare mais peut s'avérer nécessaire en cas de douleurs très intenses(37).

Il convient de ne pas associer d'ibuprofène ou d'acide acétylsalicylique avec les AINS en raison de l'augmentation du risque d'effets secondaires (ulcère ou hémorragie digestive).

Le patient doit être informé sur le risque de toxicité hépatique en cas de surdosage de paracétamol.

Les opioïdes faible ont comme effets indésirables fréquents des nausées, sédation et constipation.

Les antalgiques peuvent être utilisés à tous les stades de la maladie et en complément des autres traitements, si le besoin d'atténuer la douleur se fait ressentir.

c) Corticoïdes

Les corticoïdes ne sont pas recommandés en première intention dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante. Les corticoïdes sont de puissants anti-inflammatoires qui peuvent être administrés en systémique par voie orale ou en local par infiltration, par l'utilisation de collyre ou de crème.

Les corticoïdes se fixent au récepteur des glucocorticoïdes (GR), entraînant dans la cellule la production de protéines ayant des actions anti-inflammatoires, immunosuppressives et antiallergiques.

L'utilisation des corticoïdes par voie orale reste très rare dans l'indication de la spondylarthrite ankylosante, elle est utilisée lors de contre-indication aux AINS ou lors de poussées évolutives (37).

L'emploi des corticoïdes per os ne doit être que bref et aux doses minimales efficaces pour éviter une corticodépendance et des effets secondaires trop violents (diabète, hypertension...).

L'injection de corticoïdes par voie locale se fait en intra-articulaire ou péri-articulaire, elle est préférée à la voie générale car elle permet d'éviter les effets secondaires de la corticothérapie générale. L'infiltration se fait au site même de l'inflammation. Du fait de la difficulté d'atteinte, toutes les articulations ne peuvent pas subir d'infiltration.

Les infiltrations se déroulent principalement au niveau de l'articulation sacro-iliaque où elles sont d'une grande efficacité(37).

Les médicaments utilisés pour les infiltrations sont (39) :

Corticoïdes injectables à action immédiate	Corticoïdes injectables à action prolongée
Bétaméthasone (BETNESOL®, CELESTENE®)	Bétaméthasone (CELESTENE CHRONODOSE®, DIPROSTENE®) Méthylprednisolone (DEPO-MEDROL®) Triamcinolone acetonide (HEXATRIONE®) Prednisolone (HYDROCORTANCYL®) Triamcinolone acetonide (KENACORT RETARD®)

L'utilisation de corticoïdes permet aussi de traiter les manifestations extra-articulaires comme l'uvéite antérieure avec des collyres ou le psoriasis avec des crèmes(40).

2) Traitement de fond

Le traitement de fond est le traitement de seconde intention de la spondylarthrite ankylosante, il intervient après l'échec du traitement de première intention à ralentir la croissance de la maladie avec l'utilisation de trois AINS ou plus à leurs posologies maximales tolérées durant une période d'au moins 3 mois. Ce traitement nécessite une collaboration étroite entre le rhumatologue et le médecin généraliste.

Les traitements de fond incluent ceux dit conventionnels, utilisés sans Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), sans études adaptées sur leur efficacité (sauf pour la sulfasalazine)(41) et les biomédicaments arrivés à la fin des années 90 et ayant révolutionné la thérapeutique de la maladie.

A) Traitements conventionnels

1) Sulfasalazine

La sulfasalazine est une molécule utilisée depuis plusieurs dizaines d'années dans le traitement de maladies inflammatoires de l'intestin (rectocolite hémorragique et maladie de Crohn), et depuis quelques années dans la polyarthrite rhumatoïde.

Elle n'a pas d'utilité dans les formes axiales, mais peut-être envisagée dans les formes périphériques de la maladie (42).

La sulfasalazine est clivée en deux métabolites par des bactéries se trouvant dans le colon : la sulfapyridine et l'acide 5-aminosalicylique (5-AAS) (43)(44).

Ces métabolites ont des actions :

- Anti-inflammatoires : En inhibant la chimiotaxie, la dégranulation et la production de prostaglandines.
- Immunomodulatrices : En modulant l'activité des cellules Natural Killer (NK) et la prolifération des lymphocytes T.

La posologie est de 2 à 3 grammes par jour, soit 4 à 6 cachets de 500mg. La dose initiale est de 500mg par jour, avec une augmentation hebdomadaire de 500mg. La sulfasalazine met du temps à agir, il faut compter entre six et huit semaines pour voir les premiers effets.

Une numération sanguine est demandée avant l'instauration du traitement et régulièrement au cours du traitement, en raison de l'hématotoxicité de la molécule. (42).

Les effets indésirables peuvent être :

- Cutanés : Urticaire, photosensibilité, dermite exfoliative
- Gastroentérologiques : Douleurs abdominales, nausées, vomissements
- Hématologiques : Neutropénie, thrombopénie, leucopénie et anémie
- Carence en folates

Elle est souvent prescrite avec de l'acide folique pour en éviter la carence. Elle est contre-indiquée en cas de déficit en G6PD, ou d'allergie aux sulfamides. Elle diminue l'absorption de la digoxine(44).

Malgré son efficacité prouvée, la sulfasalazine n'a pas d'AMM concernant l'indication de spondylarthrite ankylosante.

2) Méthotrexate

Le méthotrexate est un anti-métabolite utilisé dans le traitement de certains cancers et maladies auto-immunes ; il est aussi utilisé dans le traitement de fond de la spondylarthrite ankylosante, dans les formes périphériques. Son utilisation dans la spondylarthrite ankylosante est hors AMM, néanmoins il possède l'AMM pour le psoriasis rhumatismal. Son utilisation pour des atteintes axiales n'a démontré aucun intérêt (40).

Le méthotrexate agit comme un analogue et faux substrat de l'acide folique, il inhibe la *dihydrofolate réductase*, enzyme catalysant la formation de la forme active de l'acide folique. Ainsi, il empêche la synthèse des purines et de la thymidine et donc celle de l'ADN. Il agit plus spécifiquement sur les cellules à prolifération rapide, comme les cellules cancéreuses ou les molécules proliférant durant l'inflammation.

La posologie utilisée est de 7,5 à 25mg en prise unique hebdomadaire, le traitement débute par palier de 2,5 à 5mg par semaine. Le méthotrexate ne se prend qu'une fois par semaine pour limiter les effets indésirables pouvant être mortels. Une supplémentation en acide folique permet de réduire la toxicité

cellulaire du méthotrexate, il ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire du méthotrexate(42).

Les principaux effets indésirables peuvent être (45) :

- Hématologiques : Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie
- Rénaux : Créatinine augmentée, insuffisance rénale irréversible
- Gastro-intestinaux : Nausées, vomissements, douleurs abdominales
- Cutanés : Rash, alopecie, syndrome de Stevens-Johnson
- Respiratoires : Toux, pneumopathie interstitielle
- Hépatiques : Transaminases augmentées

Des analyses sanguines ainsi qu'un bilan des fonctions hépatiques et rénales sont effectués durant le traitement afin de surveiller l'apparition de ces effets indésirables.

Il est contre-indiqué aux femmes enceintes car il est tératogène, ainsi qu'aux femmes allaitantes. Il est donc conseillé aux femmes en âge de procréer de disposer d'un moyen de contraception efficace(46).

Il est contre-indiqué d'injecter un vaccin vivant atténué (BCG, fièvre jaune, varicelle...) aux personnes sous méthotrexate pour limiter le risque de déclencher la maladie infectieuse, néanmoins si la vaccination est absolument nécessaire il faudra attendre 3 mois après l'arrêt du méthotrexate pour le faire et attendre 4 semaines après la vaccination pour reprendre le traitement. En revanche, l'administration de vaccin inactivé (Hépatite B, Grippe saisonnière, pneumocoque...) est, elle, tout à fait possible (45).

3) Léflunomide

Le léflunomide est un médicament antirhumatismal immunomodulateur, il est utilisé dans les formes périphériques de la spondylarthrite ankylosante même s'il

n'en possède pas l'AMM. Il possède en revanche l'AMM pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ainsi que le psoriasis rhumatismal (47).

Le léflunomide est une prodrogue, dégradée immédiatement en un métabolite actif, le teriflunomide, qui est responsable de la quasi-totalité des effets pharmacologiques.

Il agit en inhibant l'enzyme mitochondriale dihydroorotate déshydrogénase, qui joue un rôle clef dans la synthèse de novo des pyrimidines, et empêche la formation d'ADN et d'ARN dans les cellules à croissance rapide. La prolifération de lymphocytes T se retrouve notamment fortement inhibée ainsi que l'inflammation qui en résulte (48).

La posologie est d'une dose de charge initiale de 100mg durant 3 jours puis une dose d'entretien de 10 à 20 mg par jour. L'effet thérapeutique commence habituellement après 4 à 6 semaines(47).

En raison de la longue demi-vie du teriflunomide (une à quatre semaines dans l'organisme), une procédure de washout sera effectuée en cas d'arrêt du leflunomide. Cette procédure consiste en l'administration de 8 grammes de colestyramine 3 fois par jour ou de 50 grammes de charbon actif 4 fois par jour pendant 11 jours.

Les principaux effets secondaires rapportés sont : hypertension artérielle, leucopénie, paresthésies, céphalées, diarrhées, nausées, vomissements, lésions de la muqueuse buccale (par exemple stomatite aphteuse ou aphtes buccaux), douleurs abdominales, alopecie, eczéma, prurit, sécheresse cutanée, ténosynovite et élévation des paramètres hépatiques.

Il est contre-indiqué aux personnes immunodéficientes, et aux insuffisants hépatiques. Un suivi des enzymes hépatiques et de la numération sanguine est demandé en début de traitement.

L'association avec le méthotrexate est déconseillée, en raison d'aggravation de la toxicité hépatique. L'association avec la wafarine ou un autre anticoagulant coumarinique doit faire l'objet d'un suivi renforcé de l'INR.

Comme pour le méthotrexate, il n'est pas possible d'injecter un vaccin vivant atténué aux personnes sous leflunomide, mais il est possible d'injecter un vaccin inactivé.

Le leflunomide est contre-indiqué durant la grossesse, les femmes en âge de procréer doivent avoir une contraception efficace durant le traitement et durant la procédure de washout. Les études expérimentales ont montré que le léflunomide ou ses métabolites peuvent passer la barrière placentaire et se retrouver dans le lait maternel, il est donc conseillé de ne pas allaiter lors de traitement au leflunomide (47).

B) Biomédicaments :

Ils sont apparus à la fin des années 1990 et ont révolutionné le traitement de la spondylarthrite ankylosante. Ils se composent de deux familles : les anti-TNF α et les anti-interleukine 17A (anti IL-17A). Ils sont utilisés en deuxième intention après un échec ou contre-indication aux AINS ou aux traitements de fond classiques pour les formes périphériques. Leur prescription est réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne, et la prescription initiale doit être hospitalière.

Pour débiter un traitement de biomédicaments, le patient doit répondre à 4 critères (49) :

- Avoir un diagnostic validé par un rhumatologue ou un interniste
- Avoir une maladie active ; un indice BASDAI >4, à 2 reprises, à au moins 3 mois d'intervalle

- Avoir une maladie considérée comme sévère par le médecin
- Échec d'au moins 3 AINS à la dose maximale tolérée ou recommandée

Si un des critères est absent, un traitement de fond classique sera proposé. Dans le cadre d'une spondylarthrite ankylosante à prédominance périphérique, le traitement de fond classique sera proposé avant le biomédicament.

L'efficacité des anti-IL17A étant moins importante et ayant moins de recul dans leur utilisation que les anti-TNF α , leur usage est réservé en cas d'échec des anti-TNF α .

1) Anti-TNF α :

Il existe 5 anti-TNF α ayant l'AMM pour la spondylarthrite ankylosante :

- L'adalimumab (HUMIRA®)
- Le certolizumab (CIMZIA®)
- L'etanercept (ENBREL®)
- Le golimumab (SIMPONI®)
- L'infliximab (REMICADE®)

Le TNF α est une cytokine impliquée dans l'inflammation systémique et dans la réaction de phase aiguë. Sa libération est stimulée lors d'infection ou de la présence de cellules tumorales. Son blocage permet un contrôle de l'inflammation et de limiter la progression de la spondylarthrite ankylosante.

Les anti-TNF α sont soit des anticorps monoclonaux (suffixe -mab) soit une protéine de fusion (seulement l'etanercept). Les anticorps monoclonaux sont des anticorps de type IgG1 en partie ou totalement humanisés, avec une région

constante humanisée (Fc), responsable de la cytotoxicité et une région de reconnaissance antigénique (Fab) dont l'humanisation est variable (totalement murine pour l'infliximab, totalement humaine pour l'adalimumab et le golimumab). Le certolizumab ne possède pas de fragment Fc, sa région Fab est couplée à des chaînes de polyéthylène glycol (PEG), qui permettent de prolonger la durée de demi-vie et de réduire son immunogénicité.

Les anticorps monoclonaux forment un complexe stable avec les formes solubles du $TNF\alpha$, ce qui inhibe l'activité du $TNF\alpha$ et bloque la cascade inflammatoire. Avec la forme transmembranaire du $TNF\alpha$, ils forment également un complexe provoquant ainsi la lyse de la cellule cible (50).

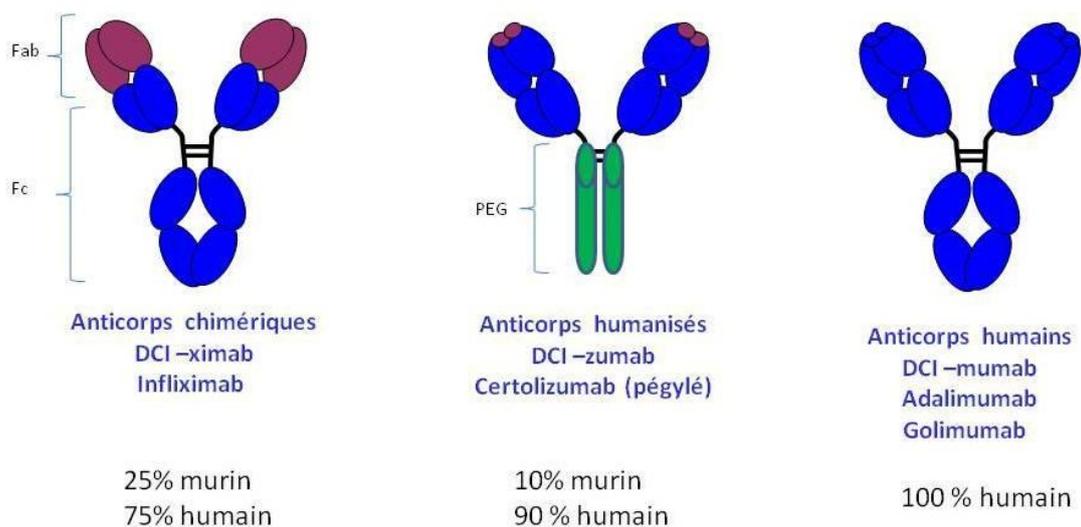


Figure 13 : Anticorps monoclonaux anti- $TNF\alpha$ à usage thérapeutique (d'après *pharmacomedicale.com*)

L'étanercept est un dimère composé du domaine de liaison du récepteur TNFR2 (p75) couplé au domaine Fc de l'IgG1 humaine. Il agit comme un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface (50).

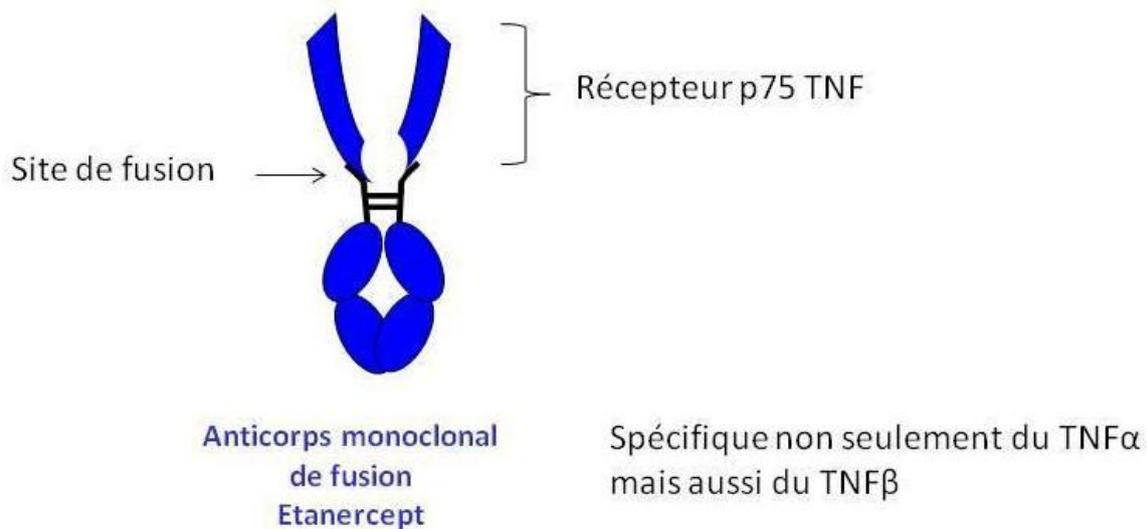


Figure 14 : Représentation schématique de la structure de l'éтанерcept (d'après *pharmacomédicale.com*)

Initiation :

Le spécialiste devra réaliser un bilan pré-thérapeutique se composant d'exams complémentaires à réaliser avant de débuter le traitement de biomédicaments (49):

- Un hémogramme
- Électrophorèse des protides sériques
- Transaminases
- Sérologies hépatites B et C
- Anticorps nucléaires
- Radiographie de thorax
- Contrôle et mise à jour des vaccinations

Il n'y a pas de hiérarchie dans l'efficacité entre les différentes molécules anti-TNF α , le choix se fait en fonction du mode d'administration, de l'observance attendue du patient ainsi que de ses antécédents et son avis. Le risque

infectieux existe pour tous mais l'étanercept semble provoquer moins de tuberculose.

Le suivi du patient se fait en association entre le médecin traitant et le rhumatologue, il consiste en un suivi clinique (évaluation globale de la maladie, douleur, mesure de mobilité rachidienne, BASDAI), biologique (vitesse de sédimentation, PCR, hémogramme, transaminases) et radiologique. Ce suivi s'opère tous les 3 à 6 mois.

L'infliximab est le premier anti-TNF α à avoir reçu l'AMM pour la spondylarthrite ankylosante en 2003. Il est commercialisé sous le nom de REMICADE®. C'est un anticorps chimérique, c'est-à-dire qu'il se compose d'une partie murine (25%) et d'une partie humaine (75%). C'est le seul anti-TNF α à s'administrer par voie intraveineuse et à l'hôpital. La présence d'une partie murine importante pourrait expliquer les réactions allergiques. Il est administré par voie intraveineuse durant une durée de 2 heures. Les patients doivent rester en observation pendant au moins 1 à 2 heures après la perfusion avec un équipement d'urgence (adrénaline, antihistaminique, corticoïdes, assistance respiratoire) compte tenu du risque allergique.

La posologie est de 5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivie par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 6 à 8 semaines. Si un patient ne répond pas après 2 doses, aucun traitement supplémentaire par l'infliximab ne doit être administré(51).

L'adalimumab est commercialisé depuis 2003 sous le nom d'HUMIRA®, il a reçu l'AMM pour la spondylarthrite ankylosante en juin 2006. C'est un anticorps totalement humanisé, les réactions allergiques sont donc beaucoup

moins nombreuses. La posologie est de 40 mg d'HUMIRA toutes les deux semaines, les effets cliniques se font ressentir autour de 12 semaines de traitement. L'administration se fait en sous cutanée, en milieu hospitalier ou en ambulatoire. Le patient peut se faire l'injection lui-même au moyen d'un stylo, après que le pharmacien ou le médecin lui ait bien expliqué le mode opératoire(52).

Le golimumab est quant à lui commercialisé depuis octobre 2009 sous le nom de SIMPONI®. Il est lui aussi complètement humanisé. La posologie est de 50mg une fois par mois, toujours à la même date. Pour les patients pesant plus de 100kg et n'ayant pas eu d'effets cliniques après 3 à 4 doses, il est possible d'augmenter la posologie à 100mg. La réponse clinique est habituellement obtenue après 12 à 14 semaines. L'administration se fait en sous cutanée et lorsque le patient a été formé à l'auto-injection il peut s'injecter lui-même le traitement(53).

Le certolizumab est commercialisé depuis 2009 sous le nom de CIMZIA®, il possède une petite partie murine (10%). Le traitement démarre par une dose de charge de 2x200mg aux semaines 0, 2 et 4, puis de 200mg toutes les 2 semaines. Les effets cliniques se font ressentir autour de 12 semaines. L'administration se fait en sous cutanée et par le patient après une formation à l'auto-injection(54).

L'etanacerp, commercialisé sous le nom d'ENBREL® depuis 2003. C'est le seul anti-TFN α à ne pas être un anticorps monoclonal. La posologie est de 25mg, deux fois par semaine ou 50mg en une fois par semaine, les effets cliniques sont obtenus à partir de 12 semaines. Comme les autres anti-TNF α

s'injectant par voie sous cutanée, le patient peut s'injecter lui-même le produit au moyen d'un stylo(55).

Les effets indésirables des anti-TNF α sont :

- Infections, le plus souvent des voies respiratoires ou urinaires, pouvant être virales ou bactériennes. Il peut y avoir un risque de réactivation de tuberculose.
- Hépatites (réactivation de l'hépatite B)
- Syndromes démyélinisants
- Tumeurs solides et lymphomes
- Réaction au site d'injection, c'est pour cela que la première injection d'anti-TNF α se fait à l'hôpital en présence du rhumatologue.
- Anémie, leucopénie, thrombopénie

Les antiTNF α sont contre-indiqués en cas de :

- Présence d'une infection active ou opportuniste
- Tuberculose
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère
- Maladie démyélinisante
- Néoplasie récente (moins de 5 ans)
- Grossesse ou allaitement

2) *Anti IL-17*

L'interleukine 17 est une cytokine jouant un rôle important dans l'inflammation et participant à la défense de l'organisme contre les infections bactériennes et fongiques.

Elle intervient dans plusieurs maladies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique.

L'IL-17 est produit par les lymphocytes Th17 et entraîne une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes (notamment TNF α , IL-1, IL-6), du recrutement de neutrophiles et de lymphocyte Th17. La présence prolongée de ces médiateurs inflammatoires provoque la chronicité de l'inflammation. L'IL-17 agit en synergie avec le TNF α , d'où utilité des anti-IL-17 lorsque les patients ne répondent pas aux anti-TNF α .

L'IL-17 joue un rôle dans le contrôle des infections, l'action des anti-IL-17 entraîne donc un risque infectieux accru(56).

Les anti-IL-17 sont au nombre de deux : l'ixékizumab (TALTZ®) et le sécukinumab (COSENTYX®)

Ce sont des anticorps monoclonaux, humanisé pour l'ixézumab et totalement humain pour le sécukinumab. Leur mécanisme d'action est de cibler précisément l'interleukine 17, et d'ainsi freiner la production de cytokines et le recrutement des cellules pro-inflammatoires.

La posologie de l'ixézumab est de 160 mg à la semaine 0, puis de 80mg toutes les quatre semaines. L'injection se fait en sous cutanée, le patient peut se l'injecter lui-même si le médecin estime cela approprié (57).

La posologie du sécukinumab est de 150 mg en semaine 0, 1, 2, 3 et 4 puis tous les mois en traitement d'entretien. La posologie peut être augmentée à 300 mg si la réponse clinique n'est pas assez satisfaisante. L'injection se fait aussi en sous cutanée et peut être réalisé par le patient lui-même (58).

Les antiIL-17 sont contre-indiqués en cas d'infection évolutive et grave.

Les effets indésirables sont : Infections (principalement des voies respiratoires hautes), céphalée, réaction au point d'injection, rhinorrhée pour le sécukinumab et douleurs oropharyngées pour l'ixézumab (57)(58).

C) Anti-JAK

C'est une nouvelle classe de médicaments, ayant reçu l'AMM en 2021 pour la spondylarthrite ankylosante, son utilisation n'est pas encore répandue en raison du manque de recul dans la maladie. L'anti-JAK upadacitinib peut être prescrit en 3eme ligne par échec des AINS et d'au moins deux biomédicaments. Janus Kinase (JAK) est une famille de tyrosine kinases intracellulaires permettant la transduction des signaux d'une cytokine via le système JAK-STAT.

Lorsqu'une cytokine s'associe avec son récepteur, celui-ci change de conformation provoquant la phosphorylation de deux JAK, permettant d'activer les facteurs de transcriptions STAT qui vont eux réguler l'expression de gènes impliqué dans l'inflammation chronique (ils régulent la prolifération, la différenciation de nombreuses cellules impliquées dans l'inflammation) ou encore le développement de certaines tumeurs(59)(60).

Les anti-JAK permettent donc de bloquer plusieurs cytokines et voies de l'inflammation, au contraire des biothérapies qui elles n'ont qu'une cible unique.

Le **RINVOQ® (upadacitinib)** est le seul représentant de cette classe médicamenteuse pour lutter contre la spondylarthrite ankylosante, il a reçu l'AMM le 5/5/2021. Il est soumis à prescription initiale hospitalière et réservé aux spécialistes en rhumatologie, médecine interne ou dermatologie. La posologie est de 15 mg une fois par jour, en comprimé. Les premiers effets positifs sur la maladie interviennent au bout de 2 semaines de traitement avec un maximum d'efficacité à 12 semaines. L'association avec d'autre immunosuppresseurs est fortement déconseillée.

La surveillance des paramètres biologiques, hématologiques et lipidiques est nécessaire avant et pendant le traitement (60).

Le traitement ne doit pas être instauré ou arrêté chez les patients présentant :

- Un nombre de lymphocytes < 500 cellules/mm³,
- Un nombre de neutrophiles < 1000 cellules/mm³,
- Ou dont les taux d'hémoglobine sont < 8 g/dL.

Les principaux effets indésirables de l'upatinib sont (60) :

- Infections des voies aériennes supérieures
- Zona, herpes
- Neutropénie
- Hypercholestérolémie
- Acné
- Augmentation des ALAT, ASAL et de la créatine phosphokinase dans le sang

B) Traitement non-médicamenteux

A) Rééducation

La rééducation est tout aussi importante que le traitement médicamenteux. Elle s'adresse à tous les patients dès le début de la maladie. Son but est de conserver ou d'améliorer la mobilité (surtout éviter l'enraidissement de la colonne vertébrale) et la forme physique du patient, ainsi que de prévenir ou de réduire les déformations. La rééducation fait surtout appel à la kinésithérapie.

Plusieurs techniques sont possibles(61) : kinésithérapie individuelle, de groupe, l'autoprogramme ou encore le port d'orthèses.

La kinésithérapie individuelle se fait en présence d'un kinésithérapeute, elle a pour but de faire apprendre et de contrôler la réalisation d'exercices personnalisés. Une fois ses exercices maîtrisés, le patient pourra les réaliser seul chez lui dans des séances dites d'autoprogramme. Elles durent 30 minutes et sont à réaliser 5 fois par semaine, le patient continue de faire des séances avec son kinésithérapeute. Le principal frein de cette technique est la motivation, difficile à garder au cours du temps lorsque l'on est seul. Pour pallier cela, la thérapie de groupe est possible, seule ou en complément d'une kinésithérapie individuelle.

Les orthèses sont des appareillages orthopédiques que l'on place sur une partie du corps d'afin de soutenir une fonction déficiente. Dans le cadre de la spondylarthrite ankylosante, sont utilisés des corsets de swaim (orthèse rigide avec 3 points d'appui, en annexe 3) ou des attelles de postures afin d'améliorer le positionnement du dos et corriger une cyphose dorsale. Des attèles plantaires sont aussi indiquées en cas de tatalgies.

Les séances de kinésithérapie ne sont pas les mêmes selon les phases ou encore aux différents stades de la maladie(40)(61) :

- Lors de crise, le praticien utilise de la physiothérapie pour atténuer la douleur, il informe le patient sur les risques d'adopter une mauvaise posture lorsque l'on a mal.
- Lors de période de rémission, sont employés principalement le renforcement musculaire et l'assouplissement. Le kinésithérapeute montre au patient les positions à privilégier pour éviter une déformation des articulations.

- Au stade initial de la maladie, l'enraidissement n'est pas encore présent, la kinésithérapie a donc un rôle préventif de l'enraidissement, l'ankylose ou les déformations. 1 séance individuelle par semaine est recommandée, en complément d'exercice à domicile.

- A un stade plus avancé, la prévention des sites non touchés sera recherchée, ainsi que l'entretien de la mobilité des zones touchées. Des séances plusieurs fois par semaine sont recommandées. Lorsqu'une déformation est détectée, des exercices axés sur la courbure seront réalisés, s'ils ne sont pas suffisants, le port d'orthèses durant 6 à 12 mois sera préconisé.

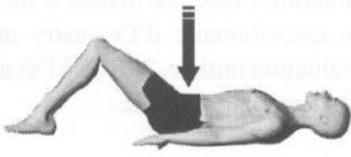
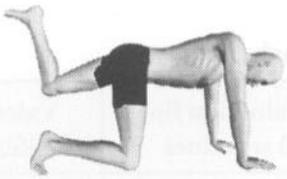
Exercices	Semaine 1-4	Semaine 6-10
<p>Renforcement abdominal</p> 	<p>2 séries de 15 répétitions tous les jours</p>	<p>3 séries de 15 répétitions tous les jours</p>
<p>Renforcement des extenseurs de la hanche</p> 	<p>2 séries de 15 répétitions tous les jours</p>	<p>3 séries de 15 répétitions tous les jours</p>
<p>Renforcement des érecteurs du rachis</p> 	<p>2 séries de 10 répétitions tous les jours</p>	<p>3 séries de 10 répétitions tous les jours</p>
<p>Extensibilité des érecteurs du rachis</p> 	<p>3 étirements d'une durée de 10 secondes (deux fois par jour)</p>	<p>3 étirements d'une durée de 10 secondes (deux fois par jour)</p>
<p>Mobilité en flexion latérale</p> 	<p>3 étirements d'une durée de 10 secondes (deux fois par jour)</p>	<p>3 étirements d'une durée de 10 secondes (deux fois par jour)</p>

Figure 15 : Exemples d'exercices à réaliser à domicile pour un patient atteint de spondylarthrite ankylosante. *(D'après le journal de l'association chiropratique canadienne)*

B) Chirurgie

La chirurgie est utilisée en cas de dernier recours pour les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, elle est utilisée dans le cadre de déformations très invalidantes pour la marche ou la vision (si le patient n'arrive plus à relever la tête). La chirurgie permet de restaurer la capacité fonctionnelle de l'articulation, et ainsi la qualité de vie du patient (62).

Après une destruction articulaire trop importante due à l'inflammation chronique, la mise en place d'une prothèse de hanche ou de genou est possible. C'est un geste de faible complexité présentant peu de risque.

Une chirurgie rachidienne peut être envisagée, en prenant en compte la morbidité d'un tel acte (risque de perforer un vaisseau, compression de nerfs intervertébraux). Elle reste donc indiquée dans des cas précis :

- La déformation en cyphose
- Fracture du rachis avec ankylose
- Atteinte de la charnière occipito-cervicale

Une chirurgie réussie est très bénéfique pour le patient, pouvant restaurer un confort de vie, la fonction et l'autonomie (62).

III Prise en charge à l'officine :

Rôle du pharmacien

A) Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique aide les patients à mieux gérer leur vie avec la maladie. Le pharmacien peut utiliser un questionnaire éducatif pour s'assurer que le patient comprend bien la spondylarthrite ankylosante et ses enjeux.

Voici une liste de questions et de réponses possible concernant la maladie et son traitement (63) :

- *Connaissez-vous le nom de votre pathologie ?*

La spondylarthrite ankylosante

- *Savez-vous si vous pouvez pratiquer une activité physique même en souffrant de votre maladie ?*

Oui, cela est conseillé à raison d'une demi-heure par jour

- *Tous les sports sont -ils autorisés ?*

Non, pas les sports de contact. La pratique de certains sports n'est possible que si le malade les pratiquait déjà auparavant

- *Connaissez-vous les bénéfices et les risques d'une pratique sportive ?*

Une pratique sportive permet de réduire la progression de la maladie, de garder une mobilité rachidienne, de diminuer la douleur et la raideur.

- *Savez-vous ce que vous pouvez faire pour limiter la douleur et l'évolution de votre maladie ?*

Des séances de kinésithérapie et de balnéothérapie sont utiles pour réduire l'évolution de la maladie et la douleur.

- *Votre entourage comprend-il votre maladie et vos plaintes ?*

On peut conseiller au patient de consulter un spécialiste comme un psychologue, ou de se rapprocher d'association de patient (*Association France spondylarthrite (AFS) : www.spondylarthrite.org ou Association française de lutte antirhumatismale (AFLAR)1 : www.aflar.org*).

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

Il faut laisser au patient énumérer la liste de son traitement

Pour les anti-TNF :

Rappeler au patient les bénéfices (atténuation de l'inflammation, de la douleur et de la raideur) et les risques de son traitement (surtout infectieux) (63).

En cas d'infection, il doit prévenir son médecin, qui peut s'il estime nécessaire retarder le moment de l'injection. Les anti-TNF sont à conserver au réfrigérateur, entre +2 et +8C°. Il ne faut pas les mettre dans la porte du réfrigérateur, car les températures y sont plus fluctuantes(64).

Les vaccins vivants sont contre indiqués pendant la durée du traitement. Il est possible de partir en voyage avec son traitement, à condition de bien respecter la chaîne du froid.

Les vaccins autorisés sont : méningocoque, pneumocoque, fièvre typhoïde, hépatique A et B, DTPCa, grippe saisonnière et H1N1.

Les vaccins non autorisés sont : ROR, BCG, fièvre jaune, varicelle.

Lors d'opérations à risque infectieux (opération chirurgicale, extraction dentaire...), le patient doit prévenir le dentiste ou le chirurgien qu'il est sous traitement anti-TNF α en présentant la carte de suivi du traitement, ils conviendront avec le spécialiste qui suit le patient du délai d'arrêt du traitement. Les soins usuels dentaires comme le traitement des caries n'imposent pas l'arrêt de l'anti-TNF α .

Une femme doit prendre une contraception efficace. Si la patiente désire un enfant, elle doit d'abord en parler à son rhumatologue.

Bien que les anti-TNF α ne soit pas recommandés durant la grossesse, leur maintien est largement répandu, avec notamment un arrêt au deuxième ou troisième trimestre si la maladie est contrôlée.

La rareté de la documentation sur l'allaitement sous anti-TNF α incite à ne pas le recommander. Cela ne pose généralement pas de problème car les patientes auront déjà arrêté le traitement depuis plusieurs mois, l'allaitement peut débuter, et lors de la fin de la période d'allaitement, le traitement pourra recommencer.

Conseils d'injection de l'anti-TNF α (64)

- Sortir l'anti-TNF α du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection, pour éviter que l'injection ne provoque une douleur due à la température du produit, vérifier la date de péremption, ne pas s'injecter le produit si la date de péremption est dépassée.
- Se préparer un plan de travail propre, se laver les mains avec du savon
- Choisir un site d'injection (cuisse ou abdomen), à au moins 3 centimètres de la zone de la dernière injection, sans plaie, ni veines apparentes. Ne pas s'injecter à travers un vêtement.
- Mettre une poche de gel réfrigérée ou des glaçons dans un gant de toilette sur la zone d'injection afin de désensibiliser la peau.
- Désinfecter la zone d'injection avec un antiseptique en faisant des mouvements circulaires et attendre que la peau sèche
- Retirer les deux capuchons du stylo injecteur, pincer la peau du site d'injection, tenir le style en angle droit, appuyer fermement sur le bouton du stylo pré rempli durant 15 secondes. Un grand "clic" signalera le début de l'injection.
- Lorsque l'injection est terminée, retirer doucement le stylo pré rempli de la peau, la présence d'une petite quantité de liquide au niveau du site d'injection est normale.
- Jeter le matériel d'injection dans un collecteur de déchet (DASTRI) et surtout pas dans des poubelles pour ordures ménagères.

Pour les AINS :

Les prendre au milieu des repas pour éviter les risques de brûlures d'estomac, bien respecter les heures de prises et posologies.

Ils risquent d'aggraver une infection débutante, car les AINS suppriment un mécanisme de défense de l'organisme, et cela retarde la prise en charge et favorise les infections.

Les AINS ont aussi un risque de maladie cardiaque et de réaction allergique, ils ne sont donc pas bénins.

Pour le traitement de fond conventionnel (Leflunomide, Méthotrexate et Sulfalazine) :

Ces médicaments sont immunosuppresseurs, le risque principal est donc le risque d'infection, en cas de fièvre ou de suspicion d'infection, le patient doit téléphoner à son médecin le plus vite possible.

Lui rappeler de faire des bilans sanguins régulièrement, pour surveiller les fonctions rénales et hépatiques, ainsi que la numération sanguine, qui peuvent être altérés par ces traitements.

Ce sont des médicaments tératogènes, une grossesse ne peut avoir lieu sous ces traitements, il faut bien préciser à la patiente d'avoir une contraception efficace durant toute la durée du traitement.

B) Règles hygiéno-diététiques

Le pharmacien doit rappeler au patient atteint de spondylarthrite ankylosante de nombreuses règles hygiéno-diététique afin de l'aider au mieux à ralentir la progression de la maladie et améliorer son état général.

- **Pratiquer une activité physique** régulièrement, lors de phase de rémissions. L'activité physique permet au patient de garder sa mobilité rachidienne, diminuer la raideur et la douleur. Les sports entraînant des traumatismes comme les sports de combat (boxe, judo) et ceux avec impact (rugby, parachutisme) sont à éviter. Si le patient pratiquait déjà cette activité physique, il peut la garder tant que sa maladie n'est pas à un stade avancé. Sont conseillés la marche et randonnée, le vélo ou encore la natation
- **Le tabac** est associé à une activité plus importante de la maladie, avec des lésions radiographiques plus marqué(65). De plus, le tabac augmente le risque de maladie cardiovasculaire, tout comme la spondylarthrite ankylosante, il convient donc de discuter d'un arrêt du tabac avec le patient. Étant un facteur modifiable des habitudes de vie d'un patient, il est donc une cible de choix pour contrôler la maladie. Le pharmacien peut proposer à son patient de consulter un spécialiste, ou des substituts nicotiques avec diminution progressives de la dose de nicotine. Il peut encourager son patient à participer au mois sans tabac se déroulant tout au long du mois de novembre, qui consiste à soutenir le patient à arrêter de fumer durant 30 jours dans un effort collectif. Il peut fournir au patient un kit d'aide à l'arrêt (agenda de 30 jours, dépliant avec exercices de relaxation, une roue des économies réalisé depuis le début du mois).
- En cas de tatalgies, avoir recours à des semelles orthopédiques pour soulager la douleur

- Le port d'une ceinture lombaire en période de crises ou lors d'efforts physique
- La nutrition du patient doit être discutée. En cas de traitement à base de cortisone, il est conseillé de suivre un régime peu salé, pauvre en matières grasses animales, riche en calcium et protéine. Il est préconisé de suivre une nutrition dites « anti-inflammatoire », se rapprochant du régime méditerranéen, avec une réduction de produit ultra-transformé, une augmentation de consommation d'antioxydant (contenue dans les fruits et légumes) ainsi que d'oméga 3 (poisson gras, oléagineux).

Voici une liste d'aliments à conseiller aux patients :

- Tomates
- Huile d'olive
- Saumon, maquereaux
- Orange, pomme, fraise
- Noix amandes

Une liste d'aliments à déconseiller aux patients :

- Aliments frits
- Viandes rouges et transformées
- Produits laitiers et graisses animales

Le patient atteint de spondylarthrite ankylosante doit faire attention à son poids, car être en surcharge pondérale augmente la sollicitation des articulations.

CONCLUSION :

La spondylarthrite ankylosante a longtemps été une pathologie sous-évaluée du fait de la difficulté du diagnostic, du manque d'information des praticiens et de la population générale. En effet un patient peut avoir un mal de dos durant de nombreuses années sans penser à consulter pour cela, entraînant un retard dans le diagnostic et dans la prise en charge de la maladie.

La maladie est maintenant plus connue et mieux diagnostiquée, la plaçant même à la deuxième place des maladies rhumatismales. On ne connaît toujours pas précisément son origine, mais plusieurs facteurs ont été identifiés (génétiques, environnementaux). La prise en charge de la spondylarthrite ankylosante a connu un formidable bon en avant à la fin des années 1990 avec l'arrivée des biomédicaments notamment les anti-TNF α . Ciblant mieux les causes de la maladie, ils permettent, avec une administration moins contraignante pouvant être réalisé soi-même à domicile, d'améliorer la qualité de vie des patients.

Le pharmacien, étant le professionnel de santé avec lequel le patient va le plus être en contact a un rôle déterminant dans l'écoute et le conseil à propos de la maladie. La mise en place d'entretiens thérapeutiques avec le patient pourrait l'aider à mieux comprendre sa maladie et son traitement médicamenteux, à faire face aux situations de crise et à adapter ses comportements quotidiens pour éviter des complications de la maladie et des traitements.

ANNEXES :

Annexe 1 : Critères de l'ASAS pour les spondylarthrites à forme périphérique

Annexe 2 : Questionnaire BAFSI et BASDAI

Annexe 3 : Corset de swaim

Critères ASAS

Pour les spondyloarthrites à forme périphérique

Arthrite ou enthésite ou dactylite

+

≥ 1 critère

- Uvéite
- Psoriasis
- MICI
- Infection (4 semaines précédentes)
- HLA-B27
- Sacro-iliite

≥ 2 critères

- Arthrite
- Enthésite
- Dactylite
- Rachialgie inflammatoire (permanente)
- ATCD familiaux de spondylarthrite

Sensibilité 75%, Spécificité 82,2%

Annexe 2 : Questionnaire BAFSI et BASDAI

BASFI

Nom et prénom:

Date /_/_/ /_/_/ /20/_/_/

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 les chaussettes) ?

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible

Valeur: /_/_/_/_/

2. Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un moyen extérieur ?

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible

Valeur: /_/_/_/_/

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

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible

Valeur: /_/_/_/_/

4. Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accouoir sans utiliser vos mains ou tout autre aide ?

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible

Valeur: /_/_/_/_/

5. Pouvez-vous vous relever de la position « couché sur le dos », sans aide ?

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible

Valeur: /_/_/_/_/

6. Pouvez-vous rester debout sans soutien pendant 10 minutes sans ressentir de gêne ?

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible

Valeur: /_/_/_/_/

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

Valeur: /_/_/_/_/

8. Pouvez-vous regarder par-dessus votre épaule sans vous retourner ?

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible

Valeur: /_/_/_/_/

9. Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique (ex : mouvements de kinésithérapie, jardinage ou sports)

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible

Valeur: /_/_/_/_/

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

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible

Valeur: /_/_/_/

BASFI : /_/_/_/

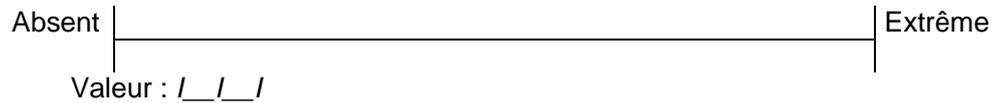
Nom et prénom :
20/ / /

Date / / / / / /

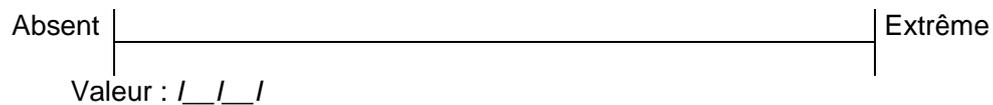
BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

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

1. Où situeriez-vous votre degré global de fatigue ?



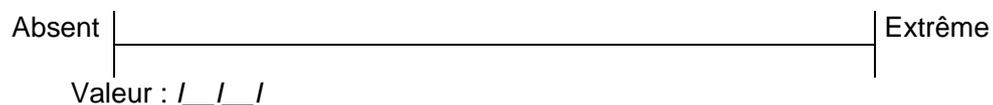
2. Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?



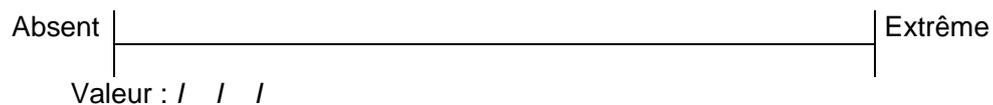
3. Où situeriez-vous votre degré global de douleur/gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches ?



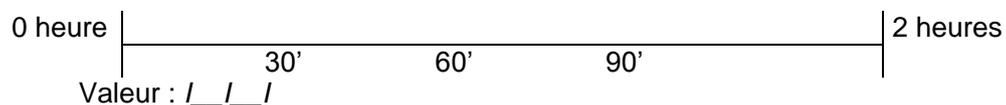
4. Où situeriez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou à la pression ?



5. Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil ?



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



➤ Mode de calcul

- En premier lieu, calculer la moyenne aux réponses 5 et 6.
- Puis, calculer la moyenne des 5 valeurs (la valeur moyenne des réponses 5 et 6 et la valeur des réponses aux 4 premières questions)

Le score va donc de 0 à 10.

Valeur BASDAI :

/ / /

Annexe 3 : Corset de Swaim (anti-cyphose)



Bibliographie :

1. Arthrolink. Spondylarthrite ankylosante : Inflammation de la colonne vertébrale – [Internet]. Arthrolink. 2020 [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.arthrolink.com/fr/ne-pas-confondre/rhumatismes-inflammatoires-chroniques/la-spondylarthrite-ankylosante>
2. Robert Nathalie. Spondyloarthrite [Internet]. Spondyl(O)action. 2020 [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://spondyloaction.fr/spondyloarthrite-2>
3. R.J Lichtenberg, A.C Thuiliez. Sur quelques aspects insolites de la radiologie de Ramsès II. Bull Mém Société Anthr Paris. 1981;8(3):323-30.
4. Kahn M-F. Histoire de la spondylarthrite ankylosante. Rev Rhum Monogr. sept 2014;81(4):216-7.
5. College francais des enseignant en Rhumatologie. Concept de spondylarthropathie [Internet]. 2011 [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato35/site/html/1.html#1>
6. Quel est le profil " type " d'un patient souffrant de spondylarthrite ? - Spondyloarthrite en 100 questions [Internet]. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=365
7. Jurgen braun, Joachim Sieper. Ankylosing Spodylitis. the lancet. 2007;369:1378-90.
8. Anne-Christine Rat. Epidemiologie de la spondylarthrite au XXIeme siecle. Soc Francaise Rhumatol. 2014;81(1878-6227):225-9.
9. Haute Autorité de Santé. Diagnostic des spondylarthrites. 2008.
10. Jan Tore Gran, Gunnar Husby. The Epidemiology of Ankylosing Spondylitis. Semin Arthritis Rheum. 1993;22(5):319-34.
11. College francais des enseignant en rhumatologie. Item 282 : Spondylarthrite ankylosante. 2011.
12. Nathalie C. Lambert. How twin studies help to understand inflammatory joint disease. Joint Bone Spine. 6 janv 2016;83:637-43.
13. Pr Meyer, CHU Bichat. Spondylarthrite Ankylosante (Pelvispondylite Rhumatismale). In 2011. p. 2; 3.
14. Wei Z, Xuxia H, Kaiyuan C, Linje Z, Di C, Xiao W, et al. Ankylosing Spondylitis : etiology, pathogenesis, and treatments. Bone Res [Internet]. 2019;7(22). Disponible sur: www.nature.com/boneres

15. Joachim Siper, Denis Poddubnyy, Pierre Miossec. The IL-23 IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis. *Natl Rev Rheumatol.* déc 2019;12(15):747-57.
16. Thierry Schaefferbeke, Marie-Elise Truchetet, Christophe Richez. Role des facteurs d'environnement dans les spondyloarthrites. *Rev Rhum Monogr.* 22 janv 2015;82:3-6.
17. Daniel Wendling. Implication de la voie Th17 dans la physiopathologie des spondylarthrites. *Bull Acad Natl Médecine.* 27 oct 2015;199(7):1177-85.
18. Estelle BASEI. Les lombalgies chez l'adulte : Physiopathologie, signes fonctionnels, traitement médicamenteux et orthopédique [Science pharmaceutique]. Nancy; 2005.
19. frederique ASTIER, Xavier GUILLOT, Jeanne COOK-MOREAU. La spondylarthrite ankylosante : Un rhumatisme inflammatoire chronique. *Actual Pharm.* 2e trimestre 2013;Supplement formation(527):1-5.
20. Judith A. Smith, Elisabeth Marker-Hermann, Robert A. Colbert. Pathogenesis of ankylosing spondylitis : Current concept. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(3):571-91.
21. M.Samson, D.Lakomy, S.Audia, B.Bonnotte. Les lymphocyte Th17 : différenciation, phénotype, fonctions et implications en pathologie et thérapeutique humaine. *Rev Med Interne.* 2011;32:292-301.
22. Daniel Wendling, Pascal Claudepierre. L'ossification dans les spondylarthrites axiales. *Rev Rhum.* 2013;80(4):357-62.
23. Georg Schett, Martin Rudwaleit. Can we stop progression of ankylosing spondylitis ? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24:363-71.
24. Mehmet Gazi Boyaci, Kamil Tunay, Usame Rakip, Mustafa Karademir. La spondylarthrite ankylosante peut être une cause de décès après un traumatisme mineur. *Rev Rhum.* 2017;84:177.
25. Bourriaud C. La spondylarthrite ankylosante à propos d'un cas : Diagnostic, prise en charge thérapeutiques et évolution de la pathologie au cours d'une vie. Poitiers; 2014.
26. Frederique A, Xavier G, Christine B. Manifestation cliniques et diagnostic de la spondylarthrite ankylosante. *Actual Pharm.* 2013;52(527):6-9.
27. Sibilia J, Pham T, Sordet C, Jaulhac B, Claudepierre P. Spondylarthrite ankylosante et autres spondylarthropathies. *EMC-Med.* 2005;2:488-511.
28. Abdellah El Magraoui. Extra-Articular manifestations of ankylosing spondylitis : Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Meicine.* 2011;22:554-60.
29. Wendling D, Prati C, Toussirot E, Ornetti P. Spondylarthrite, spondylarthropathies : critères de diagnostic et de classification. *Rev Rhum Monogr.* 2010;77:43-7.

30. Pertuiset E. Diagnostic précoce des spondylarthropathies. Rev Med Interne. 2008;29:596-605.
31. Kemta Lekpa F, Farrenq V, Claudepierre P. Critères de réponse dans les spondylarthropathies : définition d'un repondeur. Rev Rhum Monogr. 2010;77:52-8.
32. Pertuiset - 2008 - Diagnostic précoce des spondylarthropathies.pdf.
33. D'Agostino M-A, Loeuille D. Imagerie de la spondylarthrite. Lett Rhumatol. 2011;370(Supplement 4).
34. Toussirot E. Spondylarthrites non-radiographiques. Rhumatos. févr 2018;15(132).
35. L'évolution et les complications de la spondylarthrite [Internet]. VIDAL. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
36. Prati C, Claudepierre P, Pham T, Wendling D. Mortalité dans la spondylarthrite. Rev Rhum. 2011;78:324.
37. Haute Autorité de Santé. Spondylarthrite Grave. Haute Autorité de Santé; 2008 p. 13-25. (Guide Affection de longue durée).
38. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens>
39. Les médicaments prescrits contre la spondylarthrite [Internet]. VIDAL. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/spondylarthrite/medicaments.html>
40. Emilie S. La spondylarthrite ankylosante : les traitements actuels et la prise en charge globale des patients [Science pharmaceutique]. hal-01738779; 2010.
41. J Braun. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. 2006;65(9):1147-53.
42. ASTIER F, GUILLOT X. Les traitements de la spondylarthrite ankylosante. Actual Pharm. 2013;527(Supplement Formation).
43. Société Suisse De Rhumatologie. Recommandations pour les traitements de base avec Sulfasalazine. 2019.
44. Pfizer C. Monographie de Salazopyrin. 2020.
45. IMETH 2,5 mg cp [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/imeth-2-5-mg-cp-90762.html>
46. Pfizer Canada. Monographie méthotrexate. 2019.

47. ARAVA 10 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/arava-10-mg-cp-pellic-1249.html>
48. B. C. Le léflunomide, nouveau traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. *Lett Rhumatol.* mars 2000;260.
49. Thao Phama, Bruno Fautrelb, Emmanuelle Dernisc, Philippe Goupilled, Francis Guillemine, Xavier Le Loëtf, Philippe Ravaudg, Pascal Claudepierreh, Corinne Miceli-Richardi, Michel De Bandtj, Maxime Brebank, Jean-François Maillefertl, Charles Massonm, Alain Sarauxn, Thierry Schaevebekeo, Daniel Wendlingp, Xavier Mariettei, Bernard Combeq. Recommandations de la société française de rhumatologie pour l'utilisation des agents anti-TNF dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique. *Rev Rhum.* 2007;74:1312-22.
50. Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Anti-TNF alpha [Internet]. [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
51. REMICADE 100 mg pdre p sol diluer p perf [Internet]. VIDAL. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/remicade-100-mg-pdre-p-sol-diluer-p-perf-14286.html>
52. HUMIRA 40 mg/0,4 ml sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/humira-40-mg-0-4-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-169160.html>
53. SIMPONI 100 mg sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/simponi-100-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-133694.html>
54. CIMZIA 200 mg sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cimzia-200-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-178996.html>
55. ENBREL 25 mg sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/enbrel-25-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-188151.html>
56. Moissec P. Interleukine 17 et l'inflammation chronique : de la découverte au ciblage thérapeutique. *Bull Acad Natl Médecine.* 24 mai 2016;200(4-5):933-42.
57. TALTZ 80 mg sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/taltz-80-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-170370.html>
58. COSENTYX 150 mg sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cosentyx-150-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-151263.html>

59. Les anti-JAK : mécanisme d'action, délai d'action, molécules disponibles et bénéfiques [Internet]. Les anti-JAK : mécanisme d'action, délai d'action, molécules disponibles et bénéfiques | Univadis. [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/les-anti-jak-mecanisme-d-action-delai-d-action-molecules-disponibles-et-benefices-684316>
60. RINVOQ 15 mg cp LP [Internet]. VIDAL. [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/rinvoq-15-mg-cp-lp-208584.html>
61. Traitement de la spondylarthrite ankylosante [Internet]. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/spondylarthrite-ankylosante/traitement-medical>
62. Jean-Marc Vitala, Louis Boissière, Ibrahim Obeida, Mehdi Boudissaa, Elliot Pascala, Khader Hadrrib, Olivier Gillea. Chirurgie du rachis et spondylarthrite. Rev Rhum Monogr. 2015;82:48-54.
63. L'accompagnement du patient souffrant de spa.
64. ANDAR. Notice utilisation HUMIRA. 2011.
65. Ciurea A, Finckh A. Tabac et spondylarthrite. Rev Rhum. 2013;80:201-3.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.