

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -

UNIVERSITE
SAAD DAHLAB - BLIDA
FACULTE DE MEDECINE



FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Adalimumab dans la Spondylarthrite Ankylosante

Thèse de fin d'étude

Présentée en vue de l'obtention du titre de docteur en pharmacie

Session : Octobre 2021

Présentée par :

- TURKMAN Younes

Devant le jury :

- Président de jury : Pr Ben Mhamed Abdelhalim, Professeur en Pharmacie clinique
- Examinateur : Pr Boudjella Lotfi, Professeur en Immunologie
- Directeur : Pr BOUKARA Zouhir, Professeur en Réadaptation et médecine physique

EXCLU DU PRET

Remerciements

Je remercie Allah de m'avoir donné le courage de poursuivre mes études, ainsi que ma mère qui s'est sacrifiée pour ma réussite.

Je tiens à adresser mes sincères remerciements avec un grand respect au promoteur Pr. Boukara, pour sa disponibilité, sa compréhension, ses conseils judicieux et son savoir-faire.

Un grand merci est adressé à tous nos professeurs qui m'ont suivie et donné autant de connaissances tout au long de mon cursus en Pharmacie.

Je remercie également tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes chères : mère et grande mère, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

A l' âme de mon père , qui était présente tout le temps pendant mon cursus ..

A mes chères sœurs pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

A mon frère , pour son appui et son encouragement,

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,

Merci d'être toujours là pour moi.

Sommaire:

Intriduction	04
--------------------	----

Partie théorique:

I - Le TNF	07
I.1 - Histoire du TNF	07
I.2 - Définition	07
I.3 - Structure et lieu de production	07
I.4 - Mécanisme d'action	08
I.5 - Implication dans les pathologies	11
II - Les anti-TNF	16
II.1 - Les médicaments	16
II - 1 . 1 Adalimumab	18
II - 1 . 1 . 1 La molécule	18
II - 1 . 1 . 2 Efficacité dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante	19
II - 1 . 1 . 3 Les effets indésirables	20
II - 1 . 1 . 4 La prescription	20
II.2 - Oubli d'une dose	21
II.4 - Les effets indésirables	22
II.3 - Conservation et modalités d'administration	22
II.5 - Les contre-indications	28

I - QU'EST-CE QUE LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE ET QUELLE EST SON ORIGINE ?30

I - 1 Définition de la maladie	30
I - 2 Epidémiologie	30
I - 3 Clinique	31
I - 4 Physiopathologie	33

II - LES MANIFESTATIONS CLINIQUES 37 |

II - 1 Les manifestations rhumatismales	37
II - 1.1 Les atteintes axiales :	37
II - 1.2 Les atteintes périphériques	43
II - 2 Les manifestations extra-articulaires	45
II - 2.1 Les atteintes oculaires	45
II - 2.2 Les atteintes cutanées	46
II - 2.3 Les atteintes intestinales	47
II - 2.4 Les atteintes cardiaques	47
II - 2.5 Les atteintes pulmonaires	47
II - 2.6 Les atteintes génitales	47
II - 2.7 Le retentissement osseux	48

III - DIAGNOSTIC 49 |

III - . 1 Délai de diagnostic	49
-------------------------------------	----

III - .2 Les critères de classification des spondylarthropathies	50
III - .2.1 Les critères d'Amor :	51
III - .2.2 Les critères de l'ESSG	52
III - .3 Critères de classification de la spondylarthrite ankylosante ..	53
III - .4 L'examen clinique.....	53
III - .5 Les bilans sanguins	54
III - .6 La radiologie	54
III - .7 La démarche du diagnostic	57
IV - PRONOSTIC	57
V - EVOLUTION	58
V - .1 La sévérité	59
V - .2 Indices d'évolution	59
V - .3 Le suivi	65
V - .3.1 Le suivi clinique	65
V - .3.2 Le suivi biologique	65
V - .3.3 Le suivi radiologique	66
VI - LES TRAITEMENTS	68
VI - .1 LES MEDICAMENTS SYMPTOMATIQUES	68
VI - .1.1 Les AINS et les COX	68
VI - .1.1.1 Recommandations des experts	68
VI - .1.2 Les antalgiques	69
VI - .1.3 Les corticoïdes	71
VI - .1.3.4 Place des corticoïdes dans la thérapeutique	72
VI - .2 LES TRAITEMENTS DE FOND CLASSIQUES	73
VI - .2.1 La sulfasalazine (SalazopyrineR)	74
VI - .2.2 Le Méthotrexate.....	74
VI - .2.3 L'azathioprine	75
VI - .2.4 Le pamidronate intraveineux	75
VI - .2.5 Le thalidomide	76
I - Place des anti-TNF α dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante ..	78
I - .1 Efficacité clinique à court terme	78
I - .2 Efficacité à moyen terme	79
I - .3 Effets sur les principales manifestations extra-articulaires associées.	80
I - .4 Impact sur la progression structurale	80
II - études montrants l'efficacité des anti TNF dans la SPA ...	81

Partie pratique :

I - Introduction	84
II - Matériels et methods.....	85
III - Analyse et résultat.....	90
III - 1 Basdai.....	90
III - 2 CRP.....	92
III - 3 VS	94
III - 4 Satisfaction du malade.....	96
III - 5 Raideur matinal	97
III - 6 Effet secondaire	97
IV - Discussions+conclusion.....	98

Introduction :

La spondylarthrite ankylosante (SA) est une maladie rhumatismale chronique qui affecte fréquemment le squelette axial, les articulations périphériques et les enthèses. La SA est le sous-type majeur des spondylarthrites (SpA), un groupe de troubles interdépendants qui partagent des caractéristiques, notamment les douleurs dorsales inflammatoires, l'oligoarthrite asymétrique des membres inférieurs, l'enthésite qui conduit parfois à l'ankylose et l'atteinte d'organes spécifiques (uvéite, intestin maladie, psoriasis, fibrose interstitielle pulmonaire, etc.). Le groupe est fortement lié génétiquement à la présence de l'antigène leucocytaire humain B27 (HLA-B27). Vers le milieu des années 1990, il a été montré que le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α , une cytokine pro-inflammatoire, était surexprimé dans les articulations sacro-iliaques des patients atteints de SA. La connaissance du rôle du TNF a fourni une solide justification pour la conception et l'utilisation de médicaments anti-TNF dans la SA. Les inhibiteurs du TNF ont gravi les échelons du traitement de la SpA principalement parce qu'ils peuvent contrôler l'inflammation axiale, ainsi que le large éventail de manifestations dans d'autres domaines, notamment la peau, les articulations périphériques, les enthèses, les tendons, les yeux et l'intestin. L'objectif principal du traitement est la rémission de la maladie ou, au moins, si cela n'est pas possible, un état de faible activité de la maladie, améliorant les symptômes et prévenant les dommages structurels.

L'évaluation de la SpondyloArthritis International Society (ASAS) recommande l'utilisation du TNF inhibiteurs chez les patients atteints de SA, s'ils ont une maladie active et ne se sont pas améliorés avec le traitement conventionnel. Cinq agents anti-TNF sont actuellement approuvés pour la spondylarthrite, dont quatre anticorps monoclonaux (c.-à-d. infliximab, adalimumab, certolizumab pegol et golimumab) et un récepteur soluble du TNF, étanercept.⁴⁻⁶ L'adalimumab (Humira® ; Abbott Laboratories, Abbot Park, IL, USA), un anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie au TNF et le neutralise, est approuvé pour le traitement de la SA, du rhumatisme psoriasique, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis, de l'arthrite juvénile idiopathique et de la maladie de Crohn. maladie dans de nombreux pays. Des essais cliniques à grande échelle, randomisés et contrôlés par placebo chez des patients atteints de SA ont montré des améliorations impressionnantes à court terme de la douleur rachidienne, de la fonction et des marqueurs inflammatoires avec l'adalimumab, lorsqu'il est auto-administré par voie sous-cutanée toutes les deux semaines. Des études à long terme ont démontré l'efficacité durable de l'adalimumab, avec un profil de sécurité comparable à celui des autres agents anti-TNF.

Dans cette étude, nous discutons des résultats des fiches des malades de SPA sous traitement de l'adalimumab

Partie theorique

Chapitre 1 : Les anti-INE

I - LE TNF

I.1 - Histoire du TNF

En 1975, Lloyd Old et ses collègues isolent un facteur capable d'induire la nécrose hémorragique des tumeurs de souris. Ce phénomène avait originellement été étudié en 1893 par le Dr Coley qui avait introduit chez des patients cancéreux des extraits de bactéries nommées « toxines de Coley ». Cette préparation conduisait à la remission de cancers mais les effets secondaires, trop nombreux, avaient conduits à l'abandon des traitements. (1)

En 1985, l'équipe d'Anthony Cerami réalise des travaux et isole une substance : la cachectine. Son équipe démontre qu'elle intervient dans l'inhibition de la lipoprotéine lipase et donc dans la survenue de la cachexie. La protéine isolée s'avère être le TNF.(1)

I.2 - Définition

Le TNF (ou tumor necrosis factor) appartient à la famille des cytokines proinflammatoires.

Les cytokines sont des glycoprotéines qui permettent la communication entre les cellules du système immunitaire, elles sont médiatrices de l'immunité.

Le TNF est sécrété par les monocytes, les macrophages, les lymphocytes T et B, les mastocytes, les cellules natural killer (cellules NK), les polynucléaires, les chondrocytes, les astrocytes, les cellules gliales, les cellules musculaires lisses, les fibroblastes, les kératinocytes, les cellules endothéliales activées et épithéliales digestives. (2)

I.3 - Structure et lieu de production

a) Mécanisme d'action

Le TNF est une protéine transmembranaire synthétisée sous la forme d'un précurseur de 26 kDa composé de 233 acides aminés. Son clivage entre l'alanine 76 et la valine 77 par une métalloprotéase : la tumor necrosis factor convertase enzyme (TACE) qui est une enzyme de conversion du TNF donne naissance à sa forme soluble de 17 kDa 16 contenant 157 acides aminés. (1) Ce polypeptide est une protéine secondairement oligomérisée pour former un homotrimer composé de trois sous-unités identiques. (2) (3) (4)

Les formes membranaires (TNFm) et solubles (TNFs) sont actives et peuvent être reconnues par deux types de récepteurs cellulaires mais avec des affinités différentes.

La forme soluble se fixe préférentiellement sur le tumor necrosis factor receptor de type 1 (TNFR1) alors que la forme membranaire reconnaît avec une meilleure affinité le récepteur de type 2 (TNFR2). Le TNFR1 est présent sur la majorité des types cellulaires alors que le TNFR2 est principalement retrouvé à la surface des cellules du système immunitaire. (2)

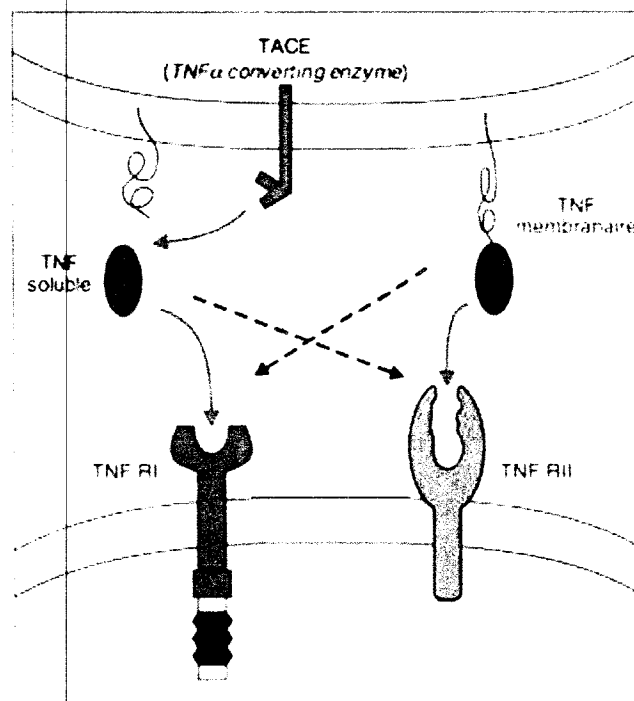


figure 1 : Spécificité de la reconnaissance des formes soluble et membranaire du TNF par les récepteurs TNF de type 1 et 2. (5)

b) Rôle du TNF

Il a de nombreux effets sur l'hématopoïèse, la résorption osseuse, l'angiogenèse, la protection infectieuse et la surveillance immunitaire. Il a également des effets anorexigènes, pyogènes, métaboliques et pro-inflammatoires. (6)

1) Hématopoïèse

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes impliqués dans la production des cellules du sang. Chez l'homme, elle se situe dans la moelle osseuse.

Le TNF possède des actions complexes sur l'hématopoïèse.

En l'absence de stem cell factor (SCF), facteur de croissance qui intervient notamment dans la survie et la mise en cycle, le TNF stimule la prolifération des cellules primitives.

A forte concentration, il inhibe les effets du SCF. En présence de granulocytemacrophage colony stimulating factor (GM-CSF), facteur de croissance ayant une action importante sur la lignée monocyttaire, il induit la différenciation des cellules dendritiques. Le TNF est également capable d'induire l'apoptose des progéniteurs hématopoïétiques. (7)

2) Résorption osseuse

Le TNF stimule l'activité ostéoclastique par un effet direct sur les précurseurs de l'ostéoclastogenèse et par le biais de sa stimulation du RANK-L. (8) (9) (10)

3) Angiogenèse

L'angiogenèse est un processus qui conduit à la formation des vaisseaux sanguins.

Le TNF est un facteur angiogénique : il active des cellules endothéliales, ce qui conduit à la néoangiogenèse. (11) (12)

4) Surveillance immunitaire

Il joue un rôle dans l'activation et la différenciation des macrophages, dans la formation des phagosomes, dans l'élimination des pathogènes intracellulaires, dans les réponses immunitaires contre les virus. (13)

5) Défense anti-infectieuse

En cas d'infection par une bactérie, le lipopolysaccharide (LPS), les acides lipotéichoïques et les peptidoglycanes présents à sa surface reconnaissent le motif CD14 présent à la surface des monocytes et des macrophages, ce qui conduit à leur activation et à la sécrétion de cytokines dont le TNF. Il est produit en grande quantité et sa libération plasmatique s'accompagne de la sécrétion d'autres cytokines dont les cytokines IL-1 et IL-6.

Le TNF favorise l'expression de molécules d'adhésion dont l'ICAM-1 (Intercellular cell adhesion) qui favorise la migration des leucocytes circulants aux sites inflammatoires.

La fixation du TNF sur le TNFR1 induit l'activation des caspases 3 et 8 ce qui conduit à l'apoptose des cellules infectées.

Les cytokines pro-inflammatoires induisent l'activation de la voie de la NO synthase aboutissant à la production de monoxyde d'azote (NO) et celle de la cyclooxygénase synthase conduisant à la libération de prostaglandines.

La réaction inflammatoire doit être nuancée, c'est pourquoi il existe des antagonistes naturels au TNF : les récepteurs solubles p55 et p75. Les récepteurs p55 et p75 sous forme circulante sont considérés comme des inhibiteurs naturels au TNF car en se complexant avec lui, ils l'empêchent de stimuler les récepteurs membranaires. (14)

I.4 - Mécanisme d'action

Il agit en se fixant au niveau des récepteurs membranaires présents sur les cellules.

Cette fixation peut aboutir soit à l'activation des voies d'apoptose, soit à l'activation des voies de transcription de gènes impliqués dans l'immunité et l'inflammation. La fixation du TNF sur le TNFR1 (p55 ou CD120a) et le TNFR2 (p75 ou CD120b) va aboutir à l'activation de la voie nuclear factor – kappa B (NF- κ B), de la voie des mitogen activated protein kinase (MAPK) ou celle des caspases, impliquées dans l'inflammation, la prolifération cellulaire et l'apoptose respectivement. (2) (15)

Le TNFR2, en se liant au tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF2) va engendrer le recrutement de TRAF1 et va entraîner l'activation de la voie NF- κ B et de la voie des MAPK. (2)

Le TNFR1 recrute la protéine TNF receptor associated death domain (TRADD) qui se lie au facteur TRAF2 et recrute les protéines RIP1, RIP2 et RIP3. (2)

La mort cellulaire est principalement médiée par le récepteur TNFR1. Son activation permet le recrutement d'une molécule adaptatrice TRADD qui interagit avec une autre molécule adaptatrice Fas associated death domaine (FADD). La formation du complexe TRADD-FADD va conduire à l'activation de la voie de la caspase 8 qui aboutit à l'activation de la caspase 3 déclenchant la mort par apoptose. (2) (16) (17)

L'activation de la voie des MAPK et de la voie NF- κ B conduit à la transcription de nombreux gènes (les cytokines IL1, IL6, IL8, IL18, les sélectines, le transforming growth factor TGF β , le vascular cell adhesion molecule VCAM-1...) mais également le TNF. L'IL6, cytokine pro-inflammatoire, va permettre la synthèse de la protéine Créactive (CRP) qui intervient dans l'inflammation. Certaines molécules (dont les sélectines, IL8, VCAM-1) permettent le recrutement de cellules au niveau des sites inflammatoires. (2)

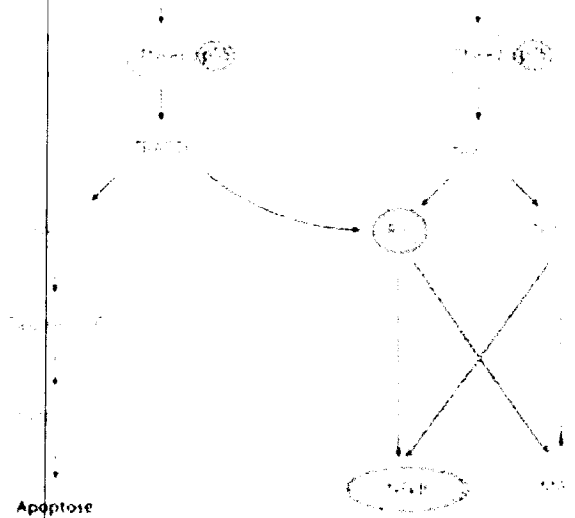


Figure 2 : Schéma récapitulatif du mécanisme d'action du TNF. (18)

1.5 - Implication dans les pathologies

De nombreuses maladies dites auto-immunes telles que les rhumatismes articulaires, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, les rhumatismes psoriasiques, l'arthrite juvénile et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique impliquent des processus inflammatoires dans lesquels il est observé une surproduction de TNF. (19)

L'origine de cette production non contrôlée n'est pas connue. (2)

Les anti-TNF sont donc proposés et utilisés afin de réduire les réactions inflammatoires à l'origine de la physio-pathologie de ces maladies. (13)

a) Atteintes articulaires et rhumatismales

1) Les arthrites juvéniles idiopathiques

L'arthrite juvénile idiopathique regroupe un ensemble d'affections ayant en commun la présence d'atteintes articulaires inflammatoires qui se manifestent chez l'enfant avant son 16ème anniversaire. (20) (21)

-polyarticulaire : Elle est définie par l'atteinte d'au moins cinq articulations. (22)

-de type arthrite liée à l'enthésite : Elle correspond à des rhumatismes inflammatoires qui surviennent le plus souvent chez le garçon. Les arthrites sont asymétriques et touchent fréquemment les articulations distales des membres inférieurs et des genoux. (23)

-de type arthrite psoriasique correspond à l'association de psoriasis et d'arthrites : elle est liée à la présence d'atteinte articulaire et d'atteinte cutanée. Généralement, l'arthrite touche de façon asymétrique les mains. (22)

-de type oligoarthrite extensive : Elle correspond à une arthrite qui affecte une à quatre articulations durant les six premiers mois de la maladie et qui touche cinq articulations et plus après ces six mois. (23)

-de type polyarthrite : Elle est définie par une arthrite qui touche au moins cinq articulations dès le début. Elle est associée ou non à la présence de facteurs rhumatoïdes. (24)

Les arthrites juvéniles idiopathiques ont une incidence de 0,01 à 0,02 pour 1000 enfants. (23)

2) Polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune qui se caractérise par l'inflammation de la synoviale responsable à plus long terme de la destruction articulaire souvent sévère et handicapante. (25)

Cette maladie concerne environ 0,5% de la population française soit près de 300 000 patients. Elle débute le plus souvent vers l'âge de 50 ans et touche plus fréquemment les femmes que les hommes. (26)

La physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde peut schématiquement se distinguer en trois phases : une phase d'initiation avec l'activation du système immunitaire, une phase de recrutement et d'inflammation au cours de laquelle certaines cellules présentatrices d'antigènes sont activées (dont les macrophages et les lymphocytes T) conduisant à un excès de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF. Cette perturbation de l'équilibre des cytokines va induire une phase au cours de laquelle il y aura une prolifération synoviale et une destruction cartilagineuse et osseuse. (27)

3) Spondylarthrite ankylosante active sévère

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire rhumatismale qui touche préférentiellement les enthèses, zones d'insertion ou d'ancrage des tendons, les ligaments ou les capsules sur l'os et les articulations axiales, rachis et sacro-iliaques.

Au cours de la maladie, d'autres manifestations peuvent survenir : oculaire, cardiaque, vasculaire, pulmonaire, rénale, osseuse, digestive, neuromusculaire. (28)

L'immunité innée est probablement impliquée dans la physiopathologie de la spondylarthrite. La participation des lymphocytes T CD4+ va stimuler la production du TNF, impliqué dans les lésions inflammatoires. (28)

4) Spondylarthrite axiale sans signe radiologique de SA

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire rhumatismale qui touche préférentiellement le rachis et les articulations sacro-iliaques. La spondylarthrite axiale sans signe radiologique signifie que la sacro-iliite n'est pas visible sur les radiographies. (29)

En France, la spondylarthrite toucherait environ 300 000 personnes soit 0,5% de la population. Elle peut se déclarer à tout âge mais les premiers symptômes se manifestent le plus souvent avant l'âge de 40 ans. (30)

5) Rhumatisme psoriasique actif

Le rhumatisme psoriasique correspond à l'association d'un rhumatisme inflammatoire associé à un psoriasis. L'atteinte articulaire est asymétrique et touché préférentiellement la région distale des doigts et des orteils, la région sacro-iliaque et la région cervico-dorsale. (31)

On estime entre 2 à 3% la prévalence du psoriasis en France, ce qui représente plusieurs millions de patients. La maladie peut survenir à tout âge. Il existe cependant deux pics de fréquence, le premier touche les jeunes adultes de 15 à 20 ans et l'autre pic concerne les adultes de 50 ans et plus. (32)

b) Atteintes cutanées

Le psoriasis en plaques est une maladie chronique de la peau caractérisée par des plaques rouges inflammatoires délimitées, surmontées de squames argentées se détachant pour former des « pellicules ». Ces squames sont dues à une hyperprolifération des kératinocytes. Les plaques sont souvent situées au niveau des zones de friction ou de traumatismes. Les localisations les plus caractéristiques sont les coudes, les genoux, la région lombo-sacrée, le cuir chevelu et les ongles. (33)

De nombreuses cellules cutanées sont capables de produire du TNF. Quelques patients génétiquement prédisposés au psoriasis vont développer des lymphocytes T spécifiques d'un antigène cutané, c'est ce qu'on appelle l'étape de sensibilisation.

Les lymphocytes T vont interagir avec les cellules présentatrices d'antigène qui vont alors produire de l'IL12 permettant la production de TNF. De plus, l'activation des lymphocytes T induit la synthèse de TNF.

Le TNF stimule la migration des cellules dendritiques de l'épiderme vers le derme puis vers les ganglions lymphatiques drainants la peau. Il augmente aussi l'expression des molécules d'adhérence ICAM-1 et VCAM-1 qui permettent le recrutement des leucocytes sanguins au niveau cutané et il induit la production de chimiokines attirant les neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes T spécifiques mémoires au niveau de l'épiderme. (34)

c) Atteintes digestives

1) Rectocolite hémorragique

C'est une maladie inflammatoire chronique - qui touche l'intestin et plus particulièrement le colon - au cours de laquelle alternent des périodes de poussée

et de rémission. Les périodes de poussée se caractérisent par une diarrhée, des douleurs abdominales et l'émission de glaires. (35)

L'incidence annuelle de la rectocolite hémorragique en France en 2005 était de 3,8 pour 100 000 habitants. La maladie peut apparaître à tout âge mais il semble y avoir deux pics d'incidence, l'un se situe entre 20 et 29 ans, l'autre chez les patients d'environ 60 ans. La plupart des études ne montre pas de différence de prévalence entre les deux sexes. (36) (37)

Lors de la rectocolite hémorragique, il y a une dérégulation de la réponse immunitaire avec l'implication des lymphocytes Natural Killer, l'augmentation de la production de l'IL5, IL13 et du TNF. (36)

2) Maladie de Crohn

C'est une maladie inflammatoire chronique du tube digestif qui associe généralement des signes digestifs (troubles du transit intestinal tels que diarrhée ou subocclusion, des douleurs abdominales, évacuation de glaires ou de sang, ...) à des signes extradiigestifs (altération de l'état général, sueurs nocturnes et parfois déminéralisation osseuse, lésions oculaires, cutanées, hépatiques ou oculaires). Elle peut toucher l'ensemble des segments de l'intestin, de la bouche à l'anus.

En France, elle a une incidence annuelle de 5 pour 100 000 habitants. L'âge de début de la maladie est très variable, néanmoins, il y a un pic de fréquence aux alentours de 20 ans. (38)

La maladie de Crohn résulte d'une réponse inflammatoire anormale au niveau de la muqueuse digestive. Il y a la prolifération des lymphocytes T qui contribue à l'augmentation de la production de l'IL2, l'IL6 et l'IL8 et la stimulation des macrophages, augmentant la production de l'IL1, l'IL12 et du TNF.

L'augmentation de la production du TNF va participer au recrutement des leucocytes circulants. (39) (40)

INDICATIONS	ANTI-TNF				
	Certolizumab CIMZIA ¹	Etanercept ENBREL ²	Adalimumab HUMIRA ³	Infliximab REMICADE ⁴	golimumab SIMPONI ⁵
Pathologies à atteintes articulaires et rhumastimales					
Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire		x	+/-mtx		
Arthrite juvénile idiopathique de type arthrite liée à l'entésite		x à partir de 12 ans	x à partir de 6 ans		
Arthrite juvénile idiopathique de type arthrite psoriasique		x à partir de 12 ans			
Arthrite juvénile idiopathique de type polyarthrite		x à partir de 2 ans			
Arthrite juvénile idiopathique de type oligoarthrite extensive		x à partir de 2 ans			
Polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère de l'adulte	+/-mtx	+/-mtx	+/-mtx	x	+/-mtx
Spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte	x	x	x	x	x
Spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de SA	x	x	x		
Rhumatisme psoriasique actif de l'adulte	+/-mtx	x	x	+/-mtx	+/-mtx
Pathologies à atteintes cutanées					
Psoriasis en plaques de l'enfant		x à partir de 6 ans			
Psoriasis en plaques		x	x	x	
Pathologies à atteintes digestives					
Rectocolite hémorragique				x à partir de 6 ans	x
Maladie de Crohn			x à partir de 6 ans	x à partir de 6 ans	

Tableau 1 - Récapitulatif des indications des anti-TNF

Légende : +/-mtx : médicament indiqué dans cette pathologie associé ou non au méthotrexate
 x : médicament indiqué dans cette pathologie

II - LES ANTI-TNF

II.1 - Les médicaments

Les médicaments à activité anti-TNF sont dérivés de molécules biologiques naturelles ciblant le TNF et appartiennent classiquement aux biothérapies. Deux stratégies ont été développées afin de neutraliser l'effet du TNF :

- des anticorps monoclonaux anti-TNF

Les anticorps monoclonaux sont produits à partir d'un clone de cellules spécialisées du système immunitaire : les plasmocytes. Ce sont des « copies » d'anticorps naturellement présents dans l'organisme, ciblant un antigène précis, ils vont agir sur le TNF soluble et membranaire. Comme tous les anticorps monoclonaux, leur dénomination commune internationale se termine par « mab ». Ils se lient au TNF et l'empêchent d'agir, ce qui entraîne la lyse des cellules inflammatoires et diminue la réaction inflammatoire. Il s'agit de l'adalimumab (Humira®), de l'infliximab (Remicade®), du golimumab (Simponi®) et du certolizumab pegol (Cimzia®). (19)

- une protéine recombinante mimant le récepteur TNFR2 soluble (41)

A l'heure actuelle, il n'existe qu'une protéine de fusion commercialisée : l'étanercept (Enbrel®). Elle est obtenue par combinaison de domaines d'une

molécule d'immunoglobuline IgG1 avec une partie du TNFR2. Elle fixe le TNF soluble et l'empêche de se fixer sur ses récepteurs membranaires. (19) □□

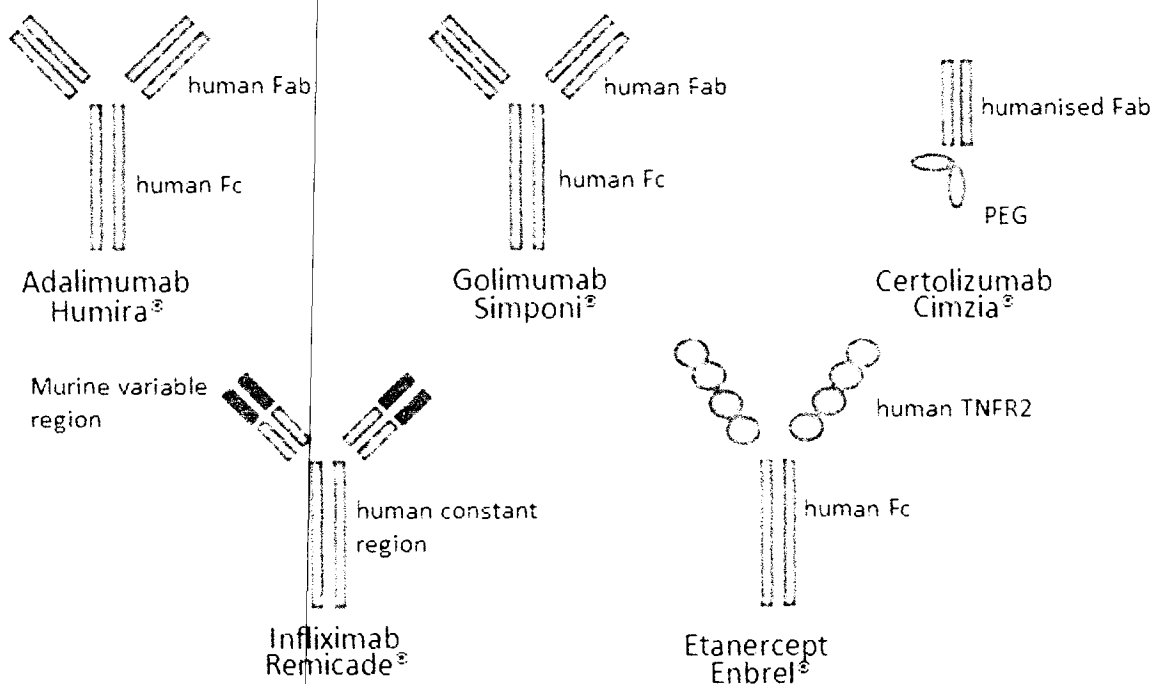


Figure 3 : Schéma des 5 anti-TNF. (42)

L'adalimumab et le golimumab sont des anticorps monoclonaux totalement humains composés des régions constante et variable d'une IgG1 humaine,

Le certolizumab est constitué d'un fragment antigen binding (Fab) humanisé conjugué au PEG,

L'infliximab est composé des régions variables Fab d'un anticorps d'origine murine et de la région constante Fc d'une immunoglobuline humaine,

L'étanercept est composé de deux domaines extracellulaires du récepteur p75 humain au TNF et du fragment Fc d'une IgG1 humaine.

La partie variable (Fab) des immunoglobulines contient les sites de liaison à l'antigène (activité anticorps).

La partie constante (Fc) des chaînes lourdes porte les fonctions effectrices des immunoglobulines

II – 1. 1 Adalimumab

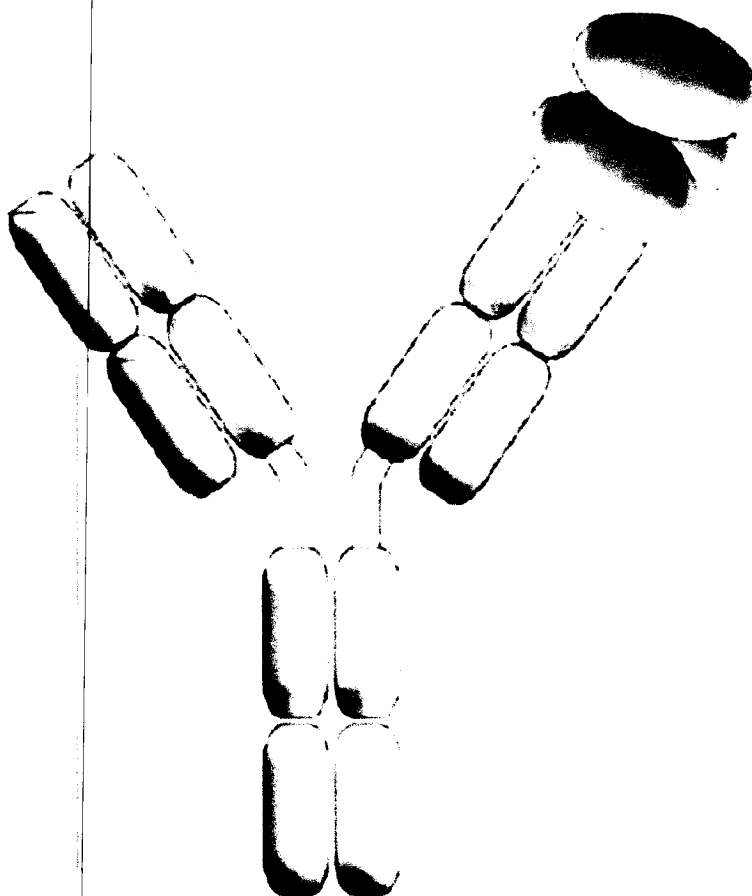


Fig 4: Représentation schématique de l'adalimumab (<http://www.med.univ-rennes1.fr>)

II – 1 . 1 .1 La molécule :

L'adalimumab est commercialisé sous le nom de Humira^R. Il s'agit du troisième agent anti-TNF α qui a reçu une AMM dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante en juin 2006. Il s'administre par voie sous-cutané.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal totalement humanisé, il s'agit d'une IgG1 humaine recombinante. Il est constitué de 100 % de séquence humaines, ce qui permet de limiter les réactions immunologiques (fig 4). Il est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois. L'adalimumab se lie au TNF α neutralisant ainsi sa fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs p55 et p75 situés à la surface cellulaire.

L'adalimumab a une demi-vie d'environ 14 jours. Il se présente sous forme d'une solution injectable. Il s'administre par voie sous-cutané en milieu hospitalier ou en ambulatoire, à la dose de 40 mg toutes les deux semaines. Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est obtenue habituellement en 12 semaines. Au bout de ce délai la poursuite du traitement devra être reconsidérée si le patient n'y a pas répondu. (72)

II – 1 . 1 . 2 Efficacité dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante:

Deux études ont évalué la dose de 40 mg d'Humira toutes les deux semaines chez des patients atteints (393 patients) de spondylarthrite ankylosante active (VIDAL). Ces deux études randomisées ont été réalisées en double aveugle contre placebo. La période en aveugle a été suivie par une période en ouvert chez laquelle les patients recevaient 40 mg d'HumiraR toutes les deux semaines en sous-cutané pendant 28 semaines supplémentaires.

Dans l'étude la plus importante comprenant 315 patients, les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative des signes et des symptômes de spondylarthrite ankylosante avec Humira (208 patients) et cela comparé au placebo (107 patients). La première réponse significative a été observée à la semaine deux et s'est maintenue pendant 24 semaines (fin de l'étude) (tableau 1). (72)

Réponse de la spondylarthrite ankylosante	Pourcentage de patients	
	Placebo (n=107)	Humira® (n=208)
ASAS20		
Semaine 2	16	42
Semaine 12	21	53
Semaine 24	19	51
ASAS50		
Semaine 2	3	16
Semaine 12	10	38
Semaine 24	11	35
ASAS70		
Semaine 2	0	7
Semaine 12	5	23
Semaine 24	6	24
BASDAI50		
Semaine 2	4	20
Semaine 12	16	45
Semaine 24	15	42

Tableau1 : Résultats de l'étude (VIDAL)

Des résultats semblant être comparables, ont été observés dans une étude moins importante randomisée en double aveugle contre placebo chez 82 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active.

II – 1 . 1 .3 Les effets indésirables :

Les principaux effets indésirables sont :

- ☐ Réactions liées à la perfusion : réactions au site d'injection : érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction

- ☐ Infections : infections des voies respiratoires supérieures, bronchites et infections urinaires, tuberculose, infections opportunistes invasives, infections graves

- ☐ Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs : dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développement de lymphomes ou autres maladies malignes chez les malades traités par adalimumab ne peut être exclue

- ☐ Affections démyélinisantes

- ☐ Allergie rare

- ☐ Rare :
 - o Palpitations et tachycardies, hypertensions

 - o Troubles sanguins : lymphopénies et anémies (qui sont fréquents), leucopénies, leucocytoses, neutropénies, thrombopénies... (72)

II – 1 . 1 .4 La prescription:

L'adalimumab fait partie de la liste I. Il répond à une prescription initiale hospitalière valable 1 an. La prescription est réservée aux médecins spécialistes en rhumatologie, en dermatologie, en médecine interne, en chirurgie digestive, et en gastro-entérologie. Le renouvellement peut se faire par un spécialiste sur une ordonnance d'exception, entre les renouvellements hospitaliers tous les ans.
(72)

II.2 - Oubli d'une dose

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

Enbrel® : Il faut recommander aux patients qui ont oublié une dose, d'injecter celle-ci dès qu'ils s'en aperçoivent sauf si la prochaine dose est programmée le jour suivant ou le jour même, auquel cas il ne faut pas administrer la dose oubliée. Les doses suivantes doivent être administrées aux jours habituels.

Simponi® : Il faut recommander aux patients qui ont oublié une dose, d'injecter celle-ci dès qu'ils s'en aperçoivent. Si cette dose oubliée est administrée avec moins de 2 semaines de retard, le patient s'injecte les doses suivantes aux dates initialement prévues. Si cette dose oubliée est administrée avec plus de 2 semaines de retard, un nouveau calendrier est établi avec les professionnels de santé afin de programmer les dates d'injections suivantes.

Remicade® : Si le patient oublie ou manque un rendez-vous, il doit prendre au plus vite un autre rendez-vous.

II.3 - Conservation et modalités d'administration

Les anti-TNF doivent être conservés au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) dans leur emballage et ne doivent pas être congelés.

Une demi-heure avant de réaliser l'injection, les médicaments doivent être sortis du réfrigérateur sans être secoués durant cette durée.

Une fois sortis du réfrigérateur, Enbrel® et Remicade® peuvent se conserver 4 semaines à température ambiante alors qu'Humira® se conserve 14 jours. Ils devront être jetés au delà de cette durée.

Les solutions doivent être limpides à légèrement opalescentes, incolores à légèrement jaunes et peuvent contenir quelques petites particules de protéines translucides ou blanches. Elles ne doivent pas être injectées si elles sont troubles, jaunies ou si elles contiennent des particules étrangères visibles.

Après avoir été formés à la technique d'injection SC et si leur médecin considère que cela est approprié, les patients traités par Cimzia®, Humira® ou Simponi® peuvent s'injecter eux-mêmes les produits sous le couvert d'un suivi médical approprié.

Les médicaments s'injectent au milieu des cuisses, sur la partie haute et extérieure du bras et au niveau de l'abdomen sauf dans la zone d'environ 5 cm directement en-dessous du nombril. Ils ne doivent pas être administrés sur une cicatrice, une vergeture, ou sur une peau rouge, sensible, squameuse, rigide ou présentant un hématome.

Une fois l'injection réalisée, les déchets doivent être éliminés selon la réglementation en vigueur.

II.5 - Les effets indésirables

L'utilisation des anti-TNF présente un sérieux risque d'infections opportunistes. (13)

Les agents infectieux responsables d'infections opportunistes ne sont pas (ou très peu) pathogènes chez les patients sains mais sont responsables d'infections chez ceux présentant un déficit immunitaire. (60)

Néanmoins d'autres facteurs peuvent aussi réduire l'immunité des patients et donc être en partie responsables d'infections opportunistes. Il s'agit notamment de la vieillesse, de la malnutrition, de la carence en oligo-éléments, du diabète, de l'alcoolisme et de la thérapie immunomodulatrice. (13)

a) Les infections liées à l'inhibition du TNF

Une infection opportuniste est une atteinte de l'organisme par un agent infectieux peu agressif chez un sujet sain mais pouvant provoquer une infection grave chez des patients présentant une altération des défenses immunitaires. (60)

Il existe différents facteurs qui prédisposent au risque d'infections chez les patients traités par anti-TNF : l'âge élevé, l'association à un traitement immunosuppresseur, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la corticothérapie à posologie élevée (>10 mg/jour), le diabète, l'emphysème, la lymphopénie, les maladies inflammatoires actives, la neutropénie, la pneumopathie infiltrante diffuse et le tabagisme. (61)

Mécanisme des déficits immunitaires sous anti-TNF

- différenciation et activation des macrophages

Le TNF augmente la capacité des macrophages à phagocyter, il stimule l'apoptose et il est nécessaire pour la formation et le maintien de granulomes.

Les anti-TNF augmentent donc la susceptibilité à l'infection par les agents pathogènes. (62)

- Neutropénies sous anti-TNF

Le TNF régule à la hausse la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-8, ainsi que le GM-CSF impliqué dans la différenciation et la maturation leucocytaire des cellules souches médullaires.

Son blocage inhibe donc la différenciation des cellules souches. Trois cas de neutropénie induite par les anti-TNF ont été décrits et suggèrent que la neutropénie a été provoquée par la consommation périphérique accrue. (63)

Mais d'autres chercheurs pensent que la neutropénie est due à une augmentation de l'apoptose des polynucléaires neutrophiles (PNN). En effet, il a été démontré que le TNF a un rôle complexe, en fonction de l'expression de médiateurs impliqués dans les voies de signalisation apoptotique, il augmente l'apoptose de certains neutrophiles alors qu'il prolonge la survie pour d'autres cellules de la même lignée. (63)

Voilà une synthèse des événements indésirables répertoriés chez des patients traités par anti-TNF. (44) (45) (64) (46) (47) (65) (48)

b) Les événements indésirables très fréquents et fréquents

- Affections hématologiques et du système lymphatique :

Troubles des éosinophiles, leucopénie (incluant neutropénie et lymphopénie), anémie, leucocytoses, lymphadénopathie, thrombocytopénie, thrombocytose, pancytopénie, splénomégalie, érythrocytose, purpura thrombopénique idiopathique, anomalies morphologiques des globules blancs.

- Troubles du métabolisme et de la nutrition :

(Ils sont principalement visibles chez les patients traités par Humira®), augmentation du taux de lipides, hypokaliémie, augmentation de l'acide urique,

taux anormal de sodium dans le sang, hypocalcémie, hyperglycémie, hypophosphatémie, déshydratation.

- Affections psychiatriques :

Anxiété et troubles de l'humeur (y compris symptômes associés), tentative de suicide, délire, altération mentale.

- Affections du système nerveux :

Céphalées (incluant les migraines), anomalies sensorielles, neuropathie périphérique, sensations vertigineuses, tremblements, convulsion, inflammation des nerfs crâniens, paresthésies (y compris hypoesthésie), compression des racines nerveuses, accident vasculaire cérébral, tremblements, altération de la coordination ou de l'équilibre, sclérose en plaques, syndrome de Guillain-Barré.

- Affections vasculaires :

Hypertension, hémorragie ou saignement (toute localisation), bouffées de chaleur, hématomes, hypercoagulabilité (incluant thrombophlébite, embolie pulmonaire), syncope, oedème (incluant oedème périphérique, facial), ecchymoses (incluant hématome, pétéchies), accident vasculaire cérébral, anévrisme aortique, occlusion vasculaire, thrombophlébite, artériosclérose, phénomène de Raynaud, livedo réticulaire, télangiectasie.

- Affections gastro-intestinales :

Nausées, ascite, ulcération et perforation gastro-intestinale, inflammation du tractus digestif (toute localisation), stomatite, dyspepsie, distension abdominale, douleurs abdominales, vomissements, sécheresse oropharyngée, odynophagie, pancréatite, perforation intestinale, dysphagie, hypermotilité, syndrome de Gougerot-Sjögren.

- Affections hépatobiliaires :

Hépatite (incluant élévation des enzymes hépatiques), hépatopathie (incluant cirrhose), cholestase, hyperbilirubinémie, cholélithiasc, cholécystite et lithiasc biliaire, stéatose hépatique, insuffisance hépatique.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Eruption, prurit, alopecie, nouvelle poussée ou aggravation de psoriasis (incluant psoriasis palmoplantaire pustuleux) et manifestations apparentées, angioedème,

dermatite et eczéma, affection des glandes sudoripares, sueurs nocturnes, cicatrice, ulcère cutané, photosensibilité, acné, décoloration de la peau, sécheresse de la peau, des ongles et affections du lit unguéal, exfoliation et desquamation cutanées, affections bulleuses, anomalie de la texture des cheveux.

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Pyrexie, douleur (toute localisation), asthénie, prurit (toute localisation), réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement), frissons, syndrome pseudogrippal, altération de la perception de la température, sueurs nocturnes, bouffées vasomotrices, fistule (toute localisation).

- Certaines infections virales

Gastroentérite virale, herpès

c) Les événements indésirables peu fréquents et rares

- Affections cardiaques :

Cardiomyopathie (incluant insuffisance cardiaque), coronaropathie ischémique, arythmie (incluant fibrillation auriculaire), palpitations, péricardite, bloc auriculoventriculaire.

- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

Cancers du sang et du système lymphatique (incluant lymphome et leucémie), tumeurs solides, cancer de la peau (y compris carcinome basocellulaire et carcinoma malpighien spino-cellulaire), lésions précancéreuses (incluant leucoplasie orale, naevus mélanocytaire), lymphome, tumeurs des organes solides (y compris cancer du sein, du poumon et de la thyroïde), mélanome, tumeurs bénignes et kystes (incluant papillome cutané), tumeur gastro-intestinale, leucémie.

- Affections du système immunitaire :

Vasculite, lupus érythémateux, hypersensibilité médicamenteuse (incluant choc anaphylactique), manifestations allergiques, auto-anticorps, oedème angioneurotique, sarcoïdose, maladie sérique, panniculite (incluant érythème noueux), anaphylaxie.

- Affections endocriniennes :

Affections de la thyroïde.

- Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Déséquilibre électrolytique, dyslipidémie, troubles de l'appétit, modification du poids, hémossidérose.

- Affections oculaires :

Troubles visuels (incluant baisse de la vision), inflammation oculaire et palpébrale, troubles de la sécrétion lacrymale, oedème périorbital, orgelet.

- Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Acouphènes, vertiges.

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Asthme et symptômes apparentés, épanchement et symptômes pleuraux, congestion et inflammation des voies respiratoires, toux, pneumopathie interstitielle, pneumonie.

- Affections musculosquelettiques et systémiques :

Troubles musculaires, élévation de la créatine phosphokinase sérique, myalgie, arthralgie, dorsalgie, spasmes musculaires, rhabdomyolyse, lupus érythémateux disséminé.

- Affections du rein et des voies urinaires :

Insuffisance rénale, hématurie, symptômes vésicaux et urétraux, néphropathie (incluant néphrite), nycturie, infection du tractus urinaire.

- Affections des organes de reproduction et du sein :

Troubles du cycle menstruel et saignements utérins (incluant aménorrhée), symptômes mammaires, troubles de la fonction sexuelle, troubles de la fonction érectile, vaginite.

- Investigations :

Élévation des phosphatases alcalines sériques, allongement du temps de coagulation, troubles hémorragiques (incluant un allongement du temps de

céphaline activé), hyperuricémie, auto-anticorps positifs, augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase.

- Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

Lésions cutanées, retard à la cicatrisation.

- Certaines infections virales

Cytomégalovirus, méningite virale

- Infections bactériennes

Parmi les infections bactériennes, les patients traités par anti-TNF ont un risque plus élevé d'avoir une tuberculose. Cette infection est causée par *Mycobacterium tuberculosis* et se manifeste par une toux, de la fatigue, de la fièvre, une anorexie, une perte d'appétit, des sueurs nocturnes et des frissons.

Ce risque élevé d'infection fait l'objet de recommandations officielles sur la prévention et la prise en charge de la tuberculose survenant chez les patients.

Par ailleurs, ces patients peuvent aussi développer des infections à *Clostridium difficile*, à *Streptococcus pneumoniae*, à *Legionella pneumophila*, à *Listeria monocytogenes*, à *Salmonella enteridis* et à *nocardia spp.* (13) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73)

II.5 - Les contre-indications :

	Remicade [®]	Enbrel [®]	Humira [®]	Simponi [®]	Cimzia [®]
Absence de contraception féminine efficace	x	x	D	x	x
Allaitement	x	x	x	x	x
Enfant de moins de 2 ans		x	D		
Enfant de moins de 6 ans	x				
Enfant de moins de 18 ans				D	D
Grossesse	D	D	D	D	D
Hépatite alcoolique modérée à sévère		x			
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients	x	x	x	x	x
Infection sévère	x	x	x	x	x
Insuffisance cardiaque stade III ou IV	x		x	x	x
Intolérance au Fructose				D	
Septicémie ou risque de septicémie		x			
Tuberculose active	x		x	x	x

Tableau 2 : Tableau indiquant les contre-indications et les précautions d'emploi des anti-TNF. (6) (74) (75)
 X : médicament contre-indiqué, D : médicament déconseillé

Chapitre 2 : SPA

I - Qu'est-ce que la spondylarthrite ankylosante et quelle est son origine ?

I.1 Définition de la maladie :

La spondylarthrite ankylosante est une maladie rhumatismale. Cette maladie a connu plusieurs dénominations au cours du temps :

□ Pelvispondylite rhumatismale : car l'inflammation touche surtout les articulations du bassin et les ligaments qui entourent les vertèbres (spondylos).

□ Spondylarthrite ankylosante : pour l'atteinte de la colonne vertébrale, la maladie entraîne également des arthrites. Le terme ankylosante, dû à l'ankylose que l'on observait auparavant, n'était que l'effet d'une mauvaise prise en charge de la maladie. Mais l'ankylose est de moins en moins observée, c'est pourquoi le terme d'ankylose n'est plus nécessaire.

Le nom de pelvispondylite représente le mieux la maladie mais il est moins utilisé. La spondylarthrite est une affection provoquant des inflammations surtout au niveau du bassin (pelvis) et des ligaments qui entourent les vertèbres (spondylos). Les inflammations touchent moins les articulations du rachis (arthrite). Pour l'association française de rhumatologie : « La spondylarthrite est un rhumatisme inflammatoire douloureux qui se caractérise par sa localisation préférentielle à la colonne vertébrale et aux articulations sacro-iliaques du bassin, avec un risque au cours de l'évolution de la survenue d'un enraidissement progressif. Cette pathologie peut également atteindre les articulations périphériques (celles des membres inférieurs surtout) et d'autres organes comme la peau, l'oeil ou l'appareil digestif le plus souvent ».

La spondylarthrite ankylosante n'est pas une maladie mortelle. Le plus souvent l'espérance de vie d'un patient souffrant de spondylarthrite ankylosante est identique à celle de la population générale. (73)

I.2 Epidémiologie :

La spondylarthrite ankylosante est surtout une maladie de l'adulte jeune, chez la plupart (environ 90 % des malades) elle débute avant l'âge de 40-45 ans (pour la majorité des personnes, rhumatisme rime avec personnes âgées). La maladie débute vers 20-30 ans, mais le diagnostic est souvent réalisé plus tard (après une dizaine d'années).

La maladie peut débiter dans l'enfance, avant 16 ans (environ 10 % des malades). Dans ce cas, la fréquence des atteintes des articulations périphériques (pied, genoux, hanches) est augmentée par rapport aux autres malades atteints de spondylarthrite ankylosante. Mais le débat est ouvert pour savoir si les formes débutantes avant 16 ans sont plus graves que les formes classiques. Il ne semble pas nécessaire de faire la différence entre ces formes.

La maladie peut débuter après 60 ans (moins de 10 % des malades atteints de spondylarthrite). Mais il est très difficile de différencier ces malades aux malades qui ont eu des poussées très brèves avant 60 ans (passées inaperçues). Quelques particularités cliniques et biologiques semblent distinguer les formes débutantes après 60 ans. L'atteinte initiale est le plus souvent cervico-thoracique. Le malade manifeste souvent des oedèmes des membres inférieurs, des arthrites périphériques et un syndrome inflammatoire biologique marqué. Les AINS sont souvent inefficaces chez ces personnes. L'expression pelvi-rachidienne est fréquemment discrète ou passe inaperçue, du fait de l'intensité du syndrome général.

La prévalence de l'atteinte chez les femmes (0,29 %) est égale à celle des hommes (0,31 %) (SARAUX A., et *al.*, 2003). Les formes féminines sont peu différentes des formes masculines. Les arthrites périphériques sembleraient plus fréquentes chez les femmes que chez l'homme et l'atteinte axiale est plus longue à diagnostiquer car l'atteinte radiologique est plus tardive.

D'après Alain SARAUX, 2007, la prévalence des spondylarthropathies est la même que celle de la polyarthrite rhumatoïde : 0,3 % en France, alors que la spondylarthrite ankylosante a, elle, une prévalence de 0,08 %. Toujours selon les mêmes sources, la prévalence varie selon les pays : au nord de la Norvège elle est de 0,26 %. La prévalence est le nombre de personnes atteintes à un instant donné ou à une période donnée, sans que l'on fasse la distinction entre les nouveaux et les anciens cas. D'après l'assurance maladie, (<http://www.ameli.fr>) la prévalence au 31 octobre 2006 pour le régime général de l'ALD 27 intitulé "spondylarthrite ankylosante grave", a un effectif de 46 483 personnes en France. Mais il ne s'agit que des cas graves. La spondylarthrite ankylosante occupe par sa fréquence le deuxième rang des rhumatismes inflammatoires chroniques après la polyarthrite rhumatoïde. (73)

I . 3 Clinique :

Il existe trois principaux signes rhumatologiques :

☐ Atteintes axiales : manifestations cliniques en rapport avec une atteinte de l'axe du corps c'est-à-dire des atteintes des articulations sacro-iliaques, des atteintes des ligaments et/ou des articulations des vertèbres, des atteintes des articulations de la cage thoracique. Ce sont des douleurs inflammatoires.

☐ Atteintes articulaires périphériques : elles concernent les membres : épaules, coudes, mains, genoux, hanche... Il s'agit d'atteintes inflammatoires quand elles persistent, elles peuvent provoquer des douleurs avec parfois des inflammations de ces articulations. Dans ce cas elles se manifestent par une inflammation de la membrane synoviale (tissu qui recouvre l'articulation) qui

va anormalement sécréter du liquide qui s'accumule dans l'articulation (Fig 5). Cette dernière apparaît gonflée et douloureuse. Cette inflammation peut toucher une ou plusieurs articulations.

□ L'atteinte enthésiopathique : il s'agit des atteintes des enthèses (lieu d'insertion entre l'os et les tendons), c'est à ce niveau que débute l'inflammation. Les enthésites sont donc très fréquentes, ce qui la différencie de la polyarthrite rhumatoïde qui commence par une atteinte de la membrane synoviale. (73)

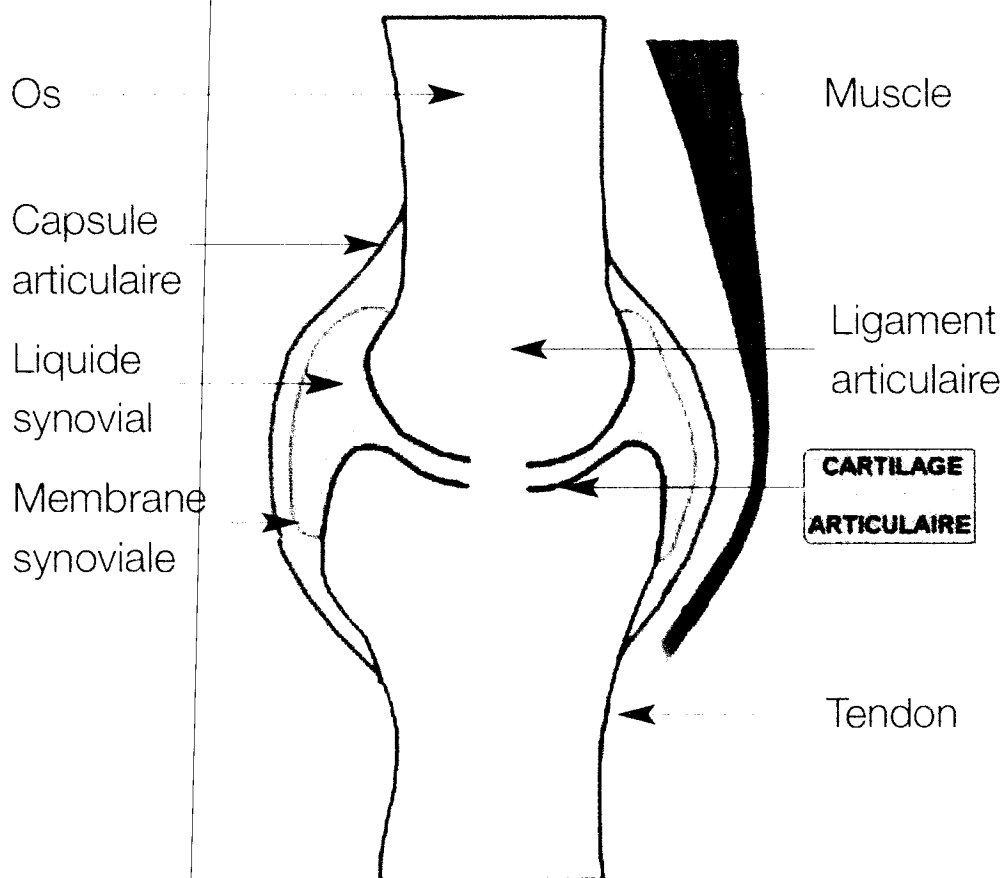


Fig 5 : Schéma d'une articulation mobile (d'après)

Et deux facteurs extra rhumatologiques :

□ Le terrain génétique ou familial : la présence du gène HLA B27 ou la présence de spondylarthropathies dans la famille.

□ Les manifestations cliniques extra articulaires avec notamment l'atteinte oculaire (uvéites ou iridocyclites), cutanée (psoriasis), ou digestive (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique).

La spondylarthrite ankylosante est une maladie très douloureuse. Il existe une grande différence entre la douleur supportée par le malade et les manifestations externes de la maladie. Les manifestations externes sont assez peu spectaculaires par rapport à la polyarthrite rhumatoïde où les déformations physiques sont très visibles. La spondylarthrite ankylosante provoque des déformations internes, et les formes très déformantes ou ankylosantes sont de plus en plus rares. Un des problèmes réside dans le fait que les signes ne sont pas visibles. C'est une maladie déstabilisante pour le patient mais aussi pour son entourage. (73)

I .4 Physiopathologie :

La physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante est une des énigmes de la rhumatologie. Cependant l'association de la maladie, avec le gène HLA-B27 est connue depuis le début des années 70 (ARMSTRONG R. D., *et al.*, 1983). Dans cette étude, la fréquence du gène HLA-B27 chez les malades est de 81,8 % ce qui était très différent de la population normale (11,8 %). Mais la présence de ce gène n'est pas cruciale. 80 à 90 % des malades caucasiens atteints de spondylarthrite possèdent la protéine HLA-B27, il s'agit de la maladie la plus fortement liée à cet antigène. Mais il existe de nombreux patients atteints de cette maladie qui ne possèdent pas le gène HLA-B27. Environ 8 % de la population est HLA-B27, la plupart des personnes ne développent pas la maladie. Le gène HLA-B27 est un facteur de risque d'apparition de la spondylarthrite ankylosante.

La survenue de plusieurs cas au sein d'une même famille est plus fréquente que ne voudrait le hasard. La plupart des études sur ce domaine ont démontré que le risque de spondylarthrite ankylosante était de 8,2 % chez les germains (frères et sœurs) de malades atteints de spondylarthrite ankylosante et de 7,9 % chez leurs parents. Quand on rapporte ces risques à la fréquence de la maladie dans la population générale, cela permet de quantifier le risque génétique à 8 pour les germains et leurs parents. En revanche, le risque chez la famille du 2^{ème} degré est de 1 %, beaucoup plus faible que pour les germains et leur parent, qui pourrait s'expliquer par une maladie polygénique. Le risque de développer une spondylarthropathie est 40 à 60 fois plus grand quand un apparenté en est atteint. Une discordance a été observée entre des jumeaux monozygotes et des jumeaux dizygotes, le taux de concordance observé entre les jumeaux HLA-B27+ est de 23 % pour les dizygotes et de 63% pour les monozygotes, ce qui expliquerait que la maladie soit polygénique et non monogénique (PHAM T., 2008).

Le gène HLA-B27 a un effet prédominant dans l'apparition de la spondylarthrite ankylosante, mais d'autres gènes à l'heure actuelle inconnus, favoriseraient une prédisposition à la maladie. Le mécanisme de l'implication de ce gène dans la maladie reste aussi inconnu. De ce fait la preuve formelle de son implication manque toujours (BREBAN M., *et al.*, 2006).

D'après l'étude de FREESTON J., *et al.*, 2007 réalisée sur 82 patients ; il semblerait que les malades HLA-B27 aient une maladie plus ancienne que les patients qui n'ont pas le HLA-B27 (HLA-B27-). Les patients HLA-B27+ avaient des marqueurs d'activité plus élevés, un statut fonctionnel moins bon, une qualité de vie inférieure à ceux des malades HLA-B27-. Les patients HLA-B27+ de l'étude bénéficiaient plutôt d'un traitement par biothérapie. Ce ne sont que les résultats d'une seule étude qui ne porte que sur 82 patients.

Le gène HLA-B27 fait partie du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I, son rôle est de présenter des peptides antigéniques de 9 acides aminés à des lymphocytes T CD8+ (fig 6). Plusieurs théories circulent sur le rôle du gène HLA-B27 dans les spondylarthropathies. (74)

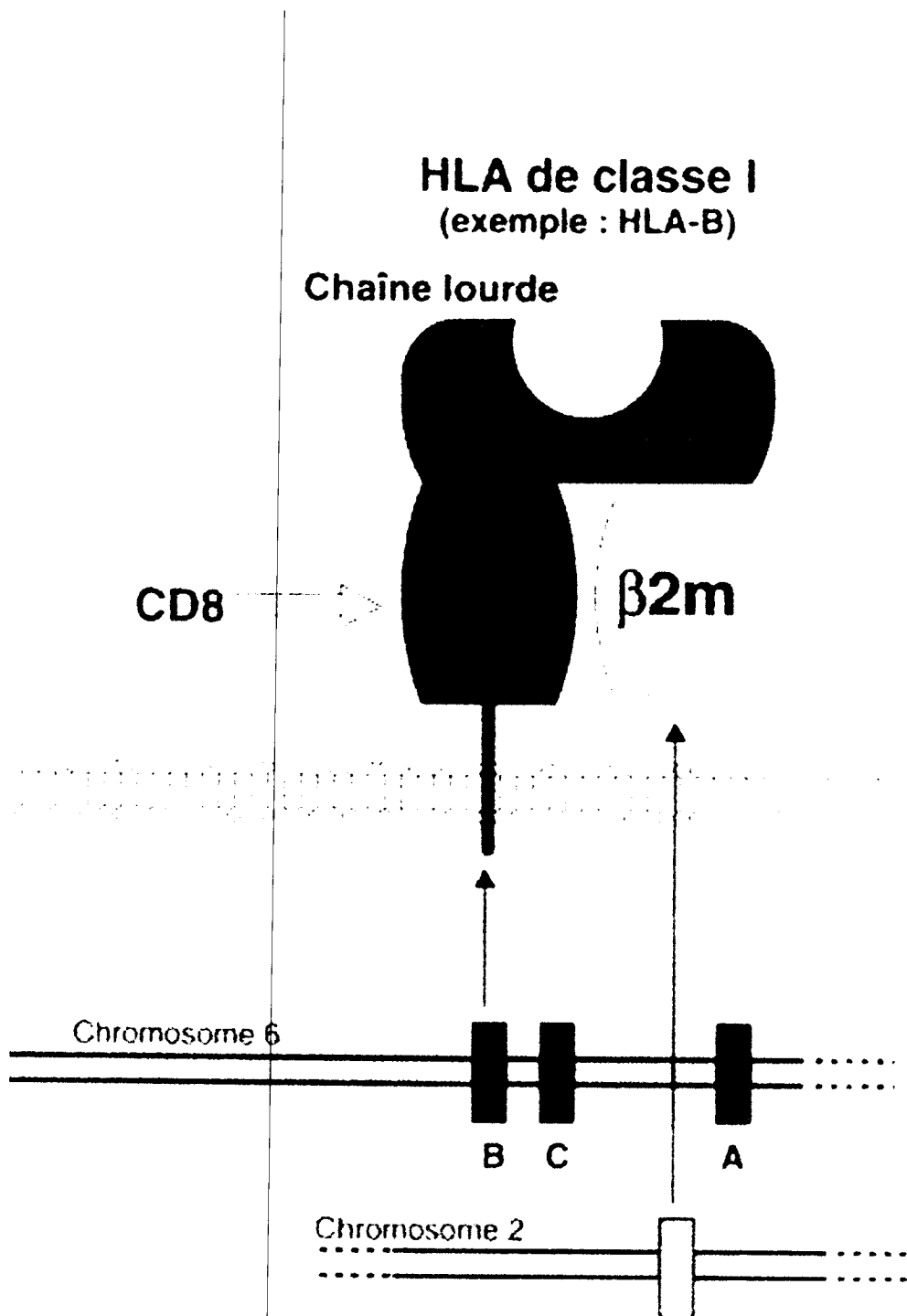


Fig 6 : Structure d'un CMII de classe I (d'après FINANCE C., données personnelles)

Les théories spécifiques de l'antigène découlent de la présentation par le peptide HLA-B27 d'un peptide du soi dérivant d'un antigène exprimé dans les cellules cibles (articulations, enthèses). Cette présentation provoquerait une activation d'une population de lymphocytes T CD8+ auto réactifs, provoquant la pathologie inflammatoire, il y aurait donc une réaction croisée entre un antigène bactérien et un antigène du soi présenté par HLA-B27.

La deuxième théorie est indépendante de l'antigène. Elle est fondée sur des particularités biochimiques de la molécule HLA-B27 et les conséquences sur la

réponse immunitaire. La vitesse de repliement de la molécule HLA-B27 est ralentie dans le réticulum endoplasmique, ce qui permet de former des dimères de chaîne lourde de β 2-microglobuline (β 2m). Les conséquences possibles sont l'induction d'un stress du réticulum endoplasmique par accumulation de dimères, la présentation anormale d'autoantigènes par les dimères aux lymphocytes T CD4+ conduisant à une réponse autoréactive des lymphocytes T, ou à la reconnaissance des dimères par des récepteurs de type natural Killer (cellules de défense de l'organisme) (HACQUARD-BOUDER C., *et al.*, 2006). Aucune de ces hypothèses ne prévaut à ce jour.

Des études sur modèles animaux transgéniques de spondylarthropathies ont été réalisées sur des rats et sur des souris HLA-B27+. Ces modèles d'animaux transgéniques HLA-B27+ ont permis de montrer que la molécule HLA-B27 est directement impliquée dans la pathogénie de la spondylarthrite, et que le développement de la maladie dépend de l'expression de HLA-B27 dans les cellules hématopoïétiques, de la présence de lymphocytes T CD4+ et de la flore bactérienne commensale. HACQUARD-BOUDER C., *et al.*, 2006.

Des rats surexprimant le transgène B27 développent spontanément entre la 6ème et la 10ème semaine une maladie inflammatoire proche de la spondylarthropathie humaine : une pathologie inflammatoire digestive, des arthrites des pattes arrières associées à des lésions périodales inflammatoires, des atteintes cutanées. Le transgène serait impliqué dans la pathogénicité chez le rat. Il a été démontré que les lymphocytes T jouent un rôle important dans la maladie, car les rats qui n'ont pas de lymphocytes T sont protégés de la maladie. Mais ces lymphocytes ne sont pas suffisants pour développer la maladie, d'autres cellules hématopoïétiques seraient impliquées dans le déclenchement de la maladie. Par ailleurs, les chercheurs ont observé que les arthrites et l'inflammation intestinale ne surviennent pas chez les rats élevés dans des incubateurs stériles, ce qui prouverait que la flore intestinale soit impliquée dans le développement de la maladie.

Les souris transgéniques HLA-B27+ (la souris ANKENT) développent spontanément une atteinte enthésique progressive du tarse et de la cheville qui évolue vers l'ankylose. La présence du transgène HLA-B2702 chez ces souris provoque une augmentation de la fréquence de ces atteintes. Il a été démontré, chez la souris, que les chaînes lourdes de HLA-B27 sont impliquées dans la pathogénicité.

La spondylarthrite ankylosante serait une maladie polygénique, d'autres gènes seraient en cause. Une association entre spondylarthropathie et HLA-DR4 (HLA de classe II) a été décrite dans une étude familiale française, cette association multiplierait le risque de développement d'une spondylarthropathie d'un facteur de 2,8 chez les apparentés HLA-B27 d'un patient, SAID NAHAL R., *et al.*, 2002.

Plusieurs études ont été réalisées sur des gènes candidats en dehors du locus CMH, elles portent sur le cluster de l'interleukine 1 et sur le cytochrome 2D6

mais ces études ne portent que sur un petit nombre de malades. Pour l'instant on ne peut pas déclarer avec certitude que ces gènes aient un rapport avec le développement de la maladie (73)

II - Les manifestations cliniques:

II .1 Les manifestations rhumatismales :

Les manifestations rhumatismales de la spondylarthrite sont :

- Des atteintes axiales avec atteintes pelvirachidiennes, et atteintes de la paroi thoracique

- Des atteintes périphériques avec des arthérites et des enthésopathies inflammatoires.

Ces manifestations varient aussi bien d'un individu à un autre que chez un même patient. (73)

II – 1 .1 Les atteintes axiales :

II - 1 .1 .1 Les atteintes rachidiennes

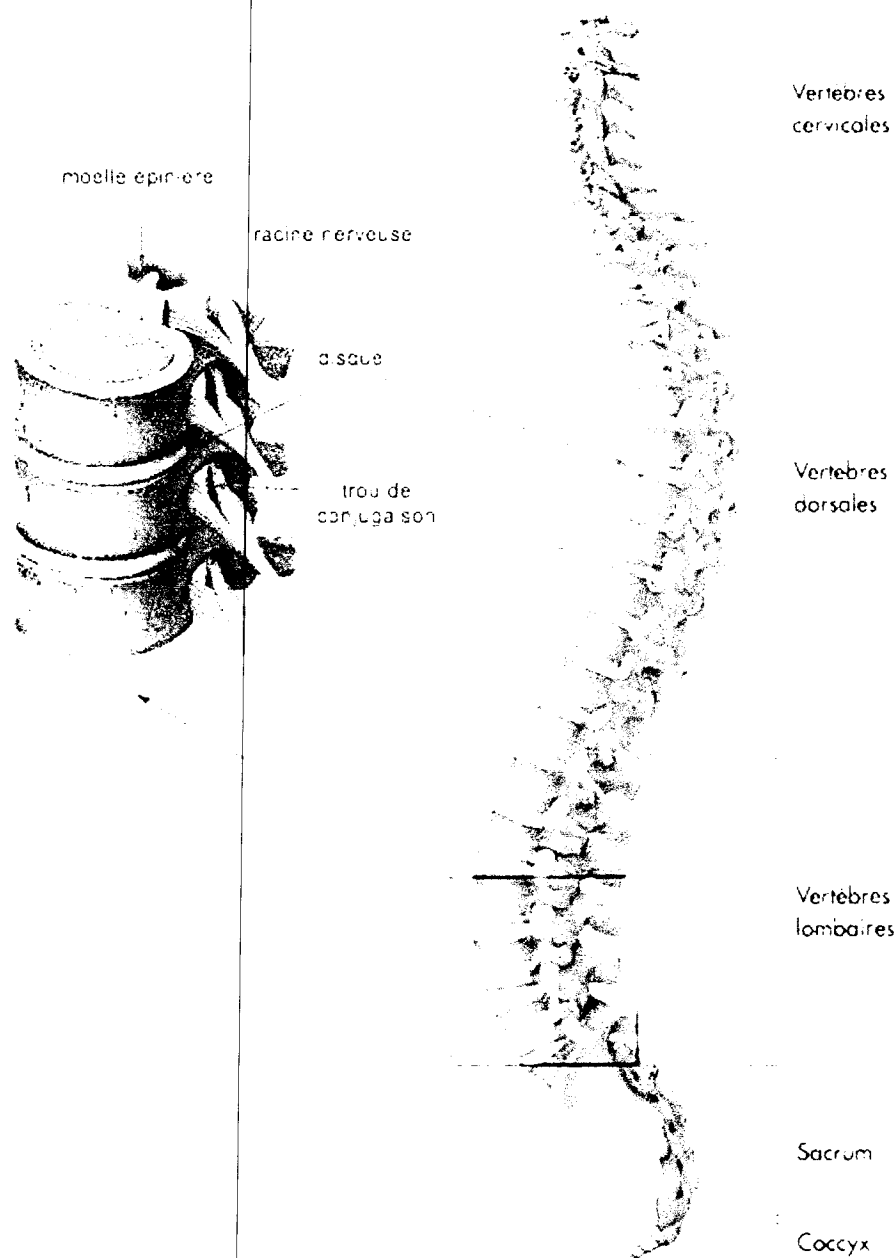


Fig 7 : Anatomie du rachis (d'après www.medecine-et-sante.com)

Le symptôme principal de la spondylarthrite ankylosante est l'atteinte de la colonne vertébrale ou rachis au niveau cervical, dorsal ou lombaire (fig 7). On retrouve les vertèbres, les disques intervertébraux, les ligaments et les petites articulations à l'arrière des vertèbres. Des douleurs inflammatoires vont y apparaître, du fait de l'inflammation des ligaments et des articulations. Ces douleurs provoquent un sommeil entrecoupé de réveils brefs dans la deuxième partie de la nuit. Elles sont très fortes le matin au réveil et elles s'estompent progressivement dans la journée grâce à la mobilisation et à l'activité matinale. Mais certaines personnes peuvent ne pas ressentir de douleur alors que

l'inflammation est présente. L'inflammation au niveau du rachis peut disparaître sans traitement et ne laisser aucune séquelle, ou persister avec des poussées plus au moins fortes mais sans évoluer vers l'ossification ou évoluer vers l'ankylose. L'évolution par poussées est une particularité de la maladie, elle évolue par crise. La crise peut durer plusieurs heures, jours puis disparaître et revenir après une période plus au moins longue chez une même personne. Les crises sont imprévisibles.

Les inflammations du rachis peuvent entraîner une ankylose (diminution subtotale voire impossibilité absolue des mouvements d'une articulation naturellement mobile) par une ossification des ligaments enflammés et des articulations entourant les vertèbres (fig 6). Les vertèbres fusionnent entre elles en position courbées en avant. Cette ankylose est caractéristique de la spondylarthrite d'où son nom. Elle peut conduire à une déformation de la colonne et à un enraidissement. L'ankylose est devenue rare aujourd'hui, on l'observe moins fréquemment qu'il y a 50 ans.

Les rachialgies inflammatoires touchent souvent le rachis lombaire haut et dorsal bas (la région dorso-lombaire). L'atteinte rachidienne suit souvent une progression ascendante des fesses vers le rachis dorsal. Elle s'accompagne d'une raideur vertébrale. L'atteinte rachidienne peut provoquer une perte de la lordose lombaire (perte de la courbure des reins) qui est annonciatrice de la cyphose dorsale évoluant plus tardivement vers l'ankylose dorsale et thoracique.

L'atteinte du rachis cervical est inconstante et ne survient le plus souvent qu'après l'atteinte des autres segments. Elle est rarement inaugurale (chez 4 à 5% des patients). Les douleurs cervicales s'accompagnent d'irradiations vers les trapèzes et les omoplates. Ces douleurs peuvent remonter le long du cuir chevelu et faire penser à des crises migraineuses. Ces douleurs peuvent être de courtes durées et faire penser à des épisodes de torticolis.

La cyphose et l'ankylose présentent dans les formes évoluées sont responsables de la projection de la tête en avant avec limitation du champ visuel et perte de la ligne horizontale. Une cyphose très importante tend à déplacer le centre de gravité vers l'avant ce que compense le patient en faisant un flessus (flexion articulaire irréductible) de hanche. Tout cela conduit à une perte de taille du patient.

L'atteinte du rachis peut évoluer vers l'ankylose. L'ankylose peut se faire parfois en position normale et parfois en position anormale (attitude vicieuse). L'ankylose se fait en attitude vicieuse car le malade lors de l'inflammation va se mettre dans une position qui le fait le moins souffrir. Cette position est la position foetale : recroquevillée sur soi-même. D'après ce qui est expliqué plus haut les attitudes anormales les plus souvent observées sont la perte de la lordose lombaire (a) (fig 8). Une position penchée en avant due à la cyphose dorsale (b) peut apparaître, puis une ankylose du cou qui empêche le malade à relever la tête (c). L'attitude vicieuse dans le cas les plus graves peut être telle que le malade n'arrive plus à voir droit devant lui (d). (74)

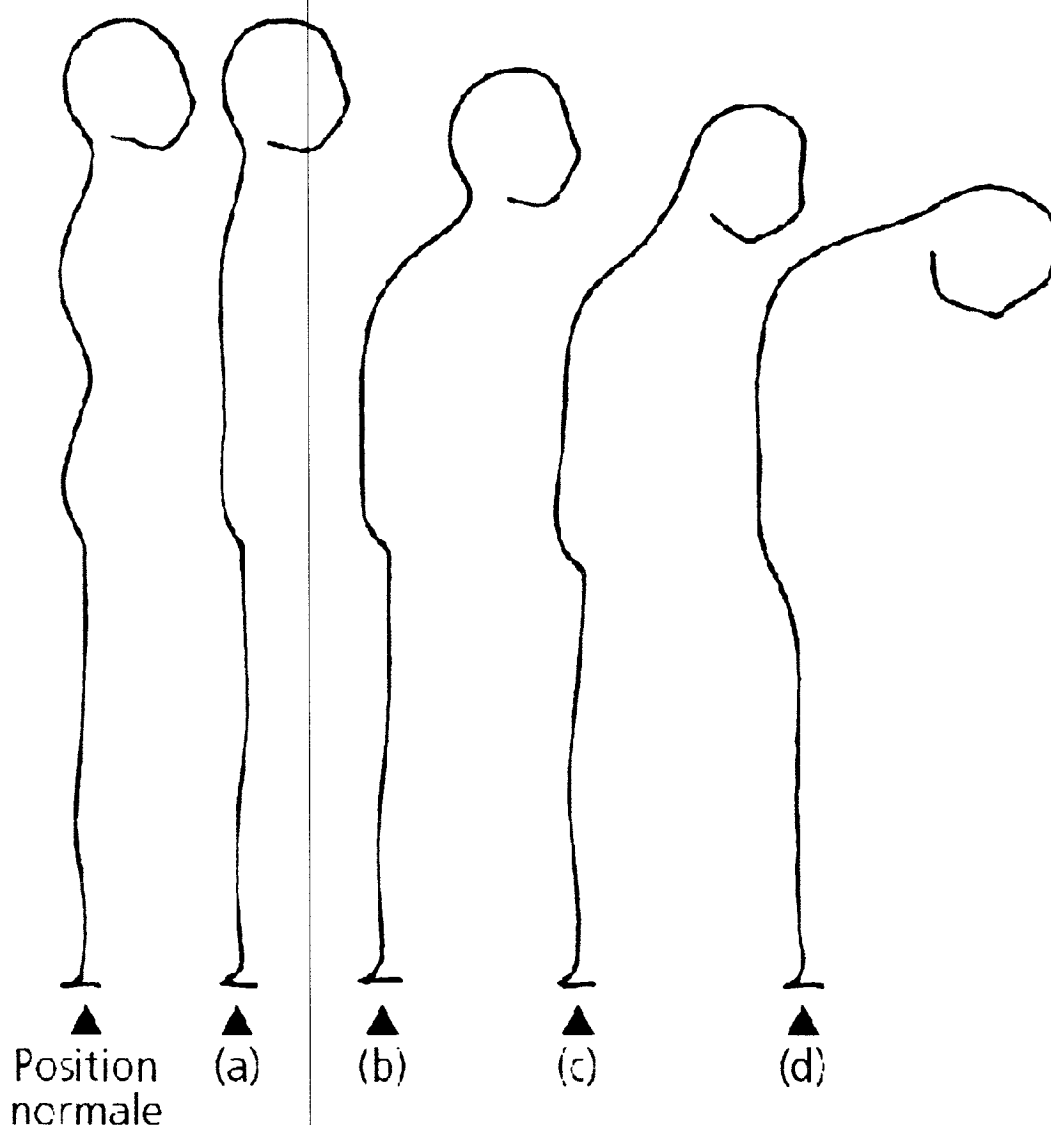


Fig 8 : Les différentes attitudes anormales observées dans la spondylarthrite ankylosante (74)

II – 1.1.2 Manifestations lombo-pelviennes

Les manifestations lombo-pelviennes inaugurent la maladie dans les deux tiers des cas.

Les douleurs fessières et lombaires ont un rythme inflammatoire, qui prédomine dans la deuxième partie de la nuit. Les douleurs réveillent en provoquant un sommeil entrecoupé de réveils brefs dans un premier temps, puis elles obligent le malade à se lever dans la nuit pour bouger et pour faire disparaître une sensation désagréable et pénible d'enraidissement. Ces douleurs obligent souvent le malade à se lever plus tôt qu'à son habitude, et à son réveil il éprouve souvent une sensation de raideur lombaire. Cette sensation dure au minimum 30

minutes et peut se prolonger pendant plusieurs heures. La sensation disparaît avec la mobilisation et les activités matinales, mais elle s'aggrave avec le repos. Les douleurs fessières sont très évocatrices de la spondylarthrite. Ces douleurs sont souvent à bascule mais elles peuvent aussi être uni ou bilatérales. Elles traduisent une atteinte sacro-iliite bilatérale ou quelque fois un début unilatéral. Les douleurs des fesses peuvent irradier de la face postérieure de la cuisse, jusqu'au creux poplité, plus rarement jusqu'aux mollets. Elles peuvent faire penser à des douleurs « pseudo-sciatiques ». Elles peuvent être fortes à un point tel qu'il s'en suit une boiterie.

Des atteintes au niveau de l'épine iliaque antérosupérieure, ischion, insertion des adducteurs sur la branche ilio-pubienne, symphyse pubienne sont fréquentes. Les enraidissements peuvent aussi apparaître après une période d'immobilisation.

L'atteinte sacro-iliite est douloureuse et l'évolution peut mener à l'ankylose articulaire mais ce n'est pas un handicap (fig 9). L'ankylose ne crée pas de gêne dans les gestes de la vie quotidienne. En effet l'articulation sacro-iliaque n'est pas primordiale au maintien de la souplesse et des activités physiques. (75)

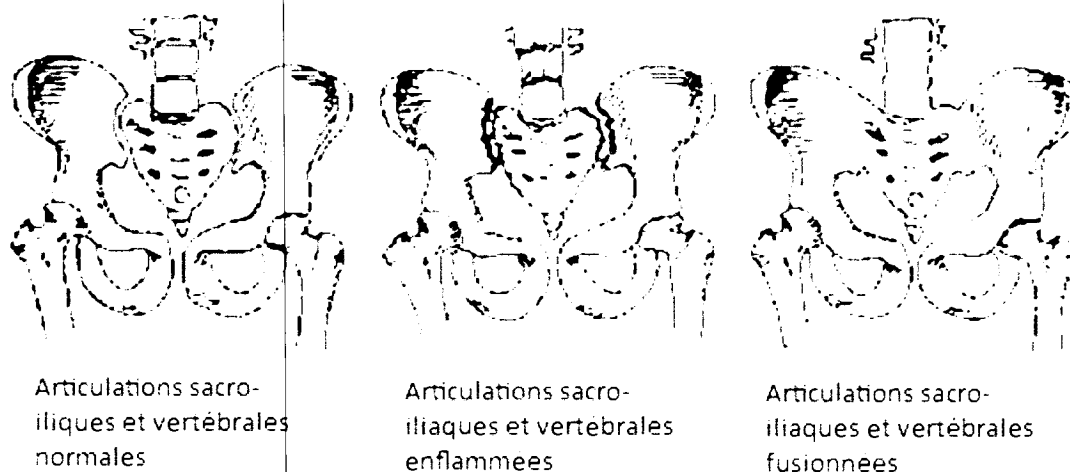


Fig 9: Représentation de la fusion de l'articulation sacro-iliaque et vertébrale (d'après <http://www.arthrite.ca>)

La persistance de la répétition pendant une durée prolongée au-delà de trois mois est une particularité essentielle des cycles douloureux de la colonne vertébrale.

La douleur à la racine d'un membre peut être très dure à rattacher à l'atteinte sacro-iliaque. Les signes décrits par les douleurs ne sont ni très spécifiques ni sensibles. (75)

II – 1 .1.3 Les atteintes de la paroi thoracique

La maladie peut provoquer outre des atteintes disco-vertébrales, des atteintes costo-vertébrales et costo-transvertébrales. Ces atteintes peuvent provoquer des difficultés à l'inspiration profonde, voir des sensations d'oppression thoracique nocturne.

Les douleurs thoraciques antérieures peuvent concerner le sternum, les clavicules et les articulations chondro-sternales et sterno-claviculaires (fig 10). Ces douleurs donnent aussi une sensation désagréable d'oppression thoracique. Le patient peut avoir une réduction de la capacité ventilatoire quand il est en présence d'atteintes thoraciques antérieures, costales et dorsales. (75)

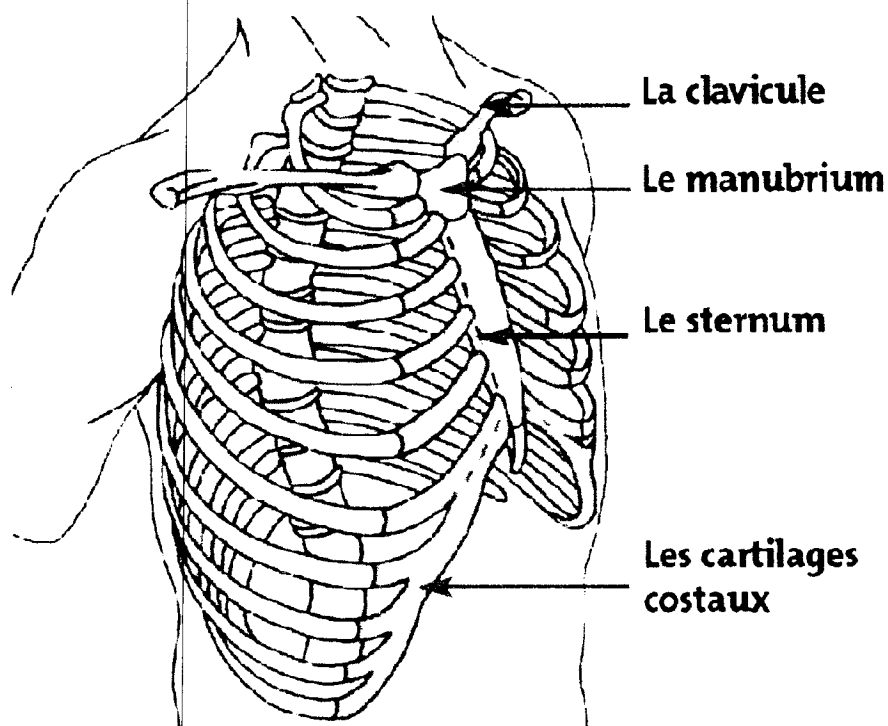


Fig 10 : Représentation des articulations touchées par les atteintes thoraciques (75)

II – 1.2 *Les atteintes périphériques*

Les atteintes périphériques comprennent toutes les articulations des membres aussi bien inférieurs que supérieurs. Ce sont surtout les grosses articulations qui sont touchées comme la hanche, les genoux et les épaules.

II – 1.2 .1 **Les arthrites**

La fréquence des arthrites des membres dans la spondylarthrite ankylosante est estimée entre 30 à 50 %. L'arthrite se manifeste par des inflammations du tissu qui recouvre l'articulation (appelé la membrane synoviale). Les symptômes sont spécifiques. L'articulation gonfle et elle est chaude. Il se produit une sécrétion anormale du liquide synovial qui s'accumule dans l'articulation. Cette sécrétion est provoquée par la membrane synoviale enflammée.

L'atteinte articulaire est le plus souvent asymétrique et touche préférentiellement les grosses articulations. L'évolution est fréquemment

résolutive ou récidivante. Les atteintes les plus fréquentes sont les atteintes de la hanche ou coxofémorales (que l'on nomme coxite) qui sont présentes dans 20 à 30 % des cas. Une coxite est souvent suspectée devant une limitation douloureuse de l'articulation de la hanche. Elles témoignent en générale d'une maladie agressive et surviennent dans les 5 premières années d'évolution. Les atteintes des épaules sont présentes dans 20 % des cas.

L'inflammation peut toucher toutes les articulations d'un doigt ou d'un orteil mais également les ligaments situés à proximité. Le doigt ou l'orteil apparaît gonflé dans son ensemble et prend l'aspect d'une saucisse. On parle de doigt en saucisse ou de dactylite.

II – 1.2 .2 Les atteintes enthésiques

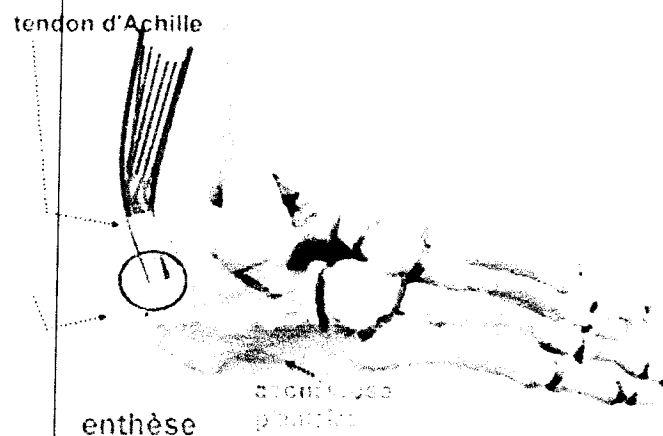


Fig 11 : Représentation de l'enthèse du tendon d'Achille
(d'après <http://www.rhumatologie.asso.fr>)

Les enthèses sont la cible privilégiée de la spondylarthrite ankylosante. L'enthèse est la zone où les ligaments, les tendons et les capsules s'insèrent sur l'os (fig 11). Dans le corps humain, les enthèses sont nombreuses au niveau de la colonne vertébrale (ce qui explique qu'elle atteigne souvent le rachis), très puissantes au niveau du bassin (d'où les atteintes sacro-iliaques) et au niveau du talon (d'où les talalgies : douleur du talon). Mais l'inflammation des enthèses n'explique pas toutes les atteintes articulaires, surtout au niveau des grosses articulations périphériques.

L'enthèse est un tissu qui est capable de résister à de fortes forces de compressions et de distensions. Le tendon permet aux muscles de se fixer aux os. Quand les muscles se contractent, ils tirent sur le tendon provoquant un

mouvement de l'os. Il existe deux variétés d'enthèses : les enthèses fibreuses et les enthèses fibrocartilagineuses. Les enthèses fibreuses sont les plus simples, elles concernent les insertions des tendons ou des ligaments sur les os longs. A l'endroit où elles s'insèrent, les fibres tendineuses pénètrent dans l'os. Les enthèses fibrocartilagineuses sont plus complexes. Elles sont constituées de plusieurs parties (du corps musculaire à l'os) :

- Une zone faite de fibres de collagène organisées en faisceaux parallèles et recouverte de fibroblastes allongés, c'est une zone innervée qui est en continuité avec le corps musculaire

- Une zone d'épaisseur variable, qui présente des fibres de collagène mais à la différence de la zone précédente ces fibres s'orientent d'une autre façon, et des cellules du cartilage (chondrocytes) remplacent les fibroblastes. Le tissu devient fibrocartilagineux

- Puis ce tissu va se calcifier. Des sels minéraux et des cristaux d'hydroxyapatite sont présents dans la substance fondamentale

- Enfin, la dernière partie est formée par des travées osseuses.

Le tissu fibrocartilagineux a une épaisseur qui est fonction des forces qui s'y exercent. Les enthèses possèdent des récepteurs proprioceptifs et des récepteurs de la douleur, ce qui fait qu'elles deviennent facilement douloureuses lors de contraintes excessives.

Initialement, il n'y a pas de zone calcifiée dans l'enthèse, mais en fonction des contraintes, elles subissent des remaniements dégénératifs qui peuvent entraîner un épaississement de la zone calcifiée. Au cours de la maladie, les enthèses subissent une inflammation (enthésites), surtout au niveau des enthèses fibrocartilagineuses les plus sollicitées. L'inflammation est aiguë et commence au point d'attachement de l'os, il se produit une cicatrisation fibreuse puis une ossification. L'ossification peut s'étendre aux et aux tendons, il s'agit d'une enthésophyte. Ce mécanisme d'ossification n'est pas encore connu. Les macrophages sont largement présents au niveau du site inflammatoire, ils pourraient donc avoir un rôle (73).

L'atteinte de l'enthèse va entraîner des douleurs très caractéristiques :

- La douleur est très localisée, située à un point précis

- La douleur est réveillée par la pression

- Elle est augmentée avec la mise sous tension du tendon par contraction ou étirement du muscle.

On peut observer les enthésites tout au long de l'évolution de la maladie. Elles sont souvent variables en fonction des jours et se déplacent de façon anarchique. Les enthésites, quand elles sont inaugurales de la maladie, sont de diagnostic délicat car ces atteintes sont souvent considérées à tort comme des atteintes de nature mécanique ou tendineuse. Les malades décrivent une gêne, sans douleur nocturne (à la différence des atteintes pelvirachidiennes) et de rythme variable. Pendant très longtemps la reconnaissance de l'atteinte des enthèses périphériques s'est limitée aux talalgies (douleur du talon) mais de nombreuses autres localisations peuvent être observées comme au niveau de la paroi thoracique antérieure, au niveau du grand trochanter, du tendon rotulien... Les talalgies sont les plus caractéristiques : la douleur au talon survient le matin au réveil et se manifeste lors des premiers pas, mais pas en pleine nuit. La douleur au talon empêche de la malade à poser le pied. La douleur s'améliore dans la journée surtout grâce à la marche. La talalgie peut être bilatérale ou à bascule. (74)

II - 2 Les manifestations extra-articulaires :

De nombreuses manifestations extra-articulaires sont possibles au cours de la maladie, mais elles ne sont obligatoires. Les plus courantes sont les atteintes au niveau oculaire, de la peau, des intestins et plus rarement au niveau cardiaque, pulmonaire et génital.

II - 2.1 Les atteintes oculaires :

L'atteinte oculaire la plus fréquente est l'uvéite (appelée aussi iritis ou encore iridocyclite). Cette manifestation extra-articulaire est la plus fréquente. L'uvéite présente dans la spondylarthrite ankylosante est une inflammation de la partie antérieure de l'oeil. Il s'agit d'une inflammation de l'uvée qui comprend l'iris et le corps ciliaire.

Le malade atteint de spondylarthrite ankylosante doit être prévenu de la possible survenue d'une uvéite car elle peut dans les cas les plus graves entraîner une baisse de la vision voire une cécité si elle n'est pas soignée à temps. Il n'est pas rare que des épisodes d'uvéites récidivantes soient révélateurs d'une spondylarthropathie méconnue.

Dans la plupart des cas l'uvéite survient chez des malades HLA-B27. Des personnes HLA-B27+, non atteintes de spondylarthropathie, peuvent développer une uvéite.

Il n'y a pas de parallélisme formel entre la sévérité articulaire et la sévérité oculaire.

L'uvéite présente dans la spondylarthrite ankylosante est aiguë, récurrente et symptomatique. Elle est unilatérale, très rarement bilatérale. Elle peut être à

bascule : toucher un oeil puis l'autre. L'oeil atteint est rouge, douloureux dans son ensemble et une baisse de l'acuité visuelle plus ou moins marquée est observée (à la différence avec la conjonctivite). L'uvéite provoque une photophobie.

Les récurrences sont possibles et touchent souvent le même oeil, on parle d'oeil dominant. L'uvéite récidivante peut être responsable d'accolement inflammatoire. L'iris risque de s'accoler sur le cristallin (appelé aussi les synéchies iridocristalliniennes) gênant ainsi l'écoulement de l'humeur aqueuse et provoquant la déformation de l'iris. A ce stade, des risques majeurs pour la vue peuvent apparaître.

Un traitement local suffit le plus souvent à soigner l'uvéite. Il consiste en l'instillation de deux collyres : l'un à base de corticoïdes et l'autre à base d'atropine (collyre mydriatique). Dans de très rares cas, quand la forme est trop sévère, les médecins doivent faire appel à un traitement par voie générale à base de corticoïdes à forte dose et même parfois à des immunosuppresseurs.

L'uvéite antérieure est toujours symptomatique, donc il n'est pas utile au malade de consulter un ophtalmologue pour se faire dépister. En revanche, le patient doit être informé qu'au moindre signe d'uvéite (douleur, rougeur et baisse de l'acuité visuelle), il doit aller consulter un ophtalmologue en urgence (73).

II – 2.2 Les atteintes cutanées :

L'atteinte cutanée prend la forme de psoriasis. Le psoriasis est plus fréquent chez les malades atteints de spondylarthrite ankylosante que dans la population générale.

Le psoriasis apparaît comme des lésions érythémato-squameuses limitées, arrondies, ovalaires ou polycylindriques. Elles sont recouvertes par une couche de squames qui leur donne une couleur blanchâtre à grise argentée. Le grattage des squames peut faire apparaître des petites gouttes de sang (signe de la rosée sanglante). Les zones de prédilection de ces lésions sont au niveau des coudes, du bord interne des avant bras, des genoux, de la région lombo-sacrée, dans le cuir chevelu, la face antérieure des jambes, au niveau des ongles, des paumes des mains et des plantes des pieds. (76)

II – 2.3 Les atteintes intestinales :

Les atteintes intestinales résultent de l'atteinte inflammatoire au niveau de l'intestin. Elles se traduisent souvent par des douleurs intestinales et des troubles du transit tels que des diarrhées. 40 à 60 % des malades atteints de spondylarthrite ankylosante auraient des lésions inflammatoires intestinales.

La spondylarthrite ankylosante peut être associée à une maladie de Crohn ou à une rectocolite hémorragique. (76)

II – 2.4 Les atteintes cardiaques :

La mortalité cardiovasculaire est augmentée chez les patients atteints de spondylarthropathie, mortalité qui n'est pas expliquée par des atteintes cardiovasculaires classiques.

Il est nécessaire de réaliser des surveillances cardiologiques adaptées et de limiter les facteurs de risque (sédentarité, tabagisme, surcharge pondérale...). Il faut savoir que les malades atteints de spondylarthrite ankylosante sont plus sédentaires à cause des douleurs de l'appareil locomoteur. (VINSONNEAU U., *et al.*, 2008).

Les atteintes cardiaques se traduisent par des troubles du rythme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire) et par des valvulopathies aortiques et/ou mitrales à types de fuites (dans ce cas les valves se ferment mal ce qui conduit à un souffle au coeur). Une auscultation, un bilan clinique et un électrocardiogramme doivent être réalisés pour dépister ces atteintes. (77)

II – 2.5 Les atteintes pulmonaires :

Les manifestations pleuro-pulmonaires ont souvent été considérées comme des manifestations rares et tardives de la spondylarthrite ankylosante. L'ankylose osseuse de la paroi thoracique provoque une atteinte restrictive pulmonaire. Les lésions pulmonaires sont une fibrose du lobe pulmonaire supérieur, des infiltrations interstitielles et un épaississement pleural. (78).

II – 2.6 Les atteintes genitales :

Elles peuvent évoluer parallèlement aux poussées de la spondylarthrite ankylosante. Les atteintes les plus fréquentes sont les uréthrites aseptiques, plus rarement des prostatites et des orchio-épididymites aseptiques (73).

II – 2.7 Le retentissement osseux :

Chez les malades atteints de spondylarthrite ankylosante, il a été démontré que la densité osseuse est diminuée et le risque d'ostéoporose est augmenté par rapport à la population générale surtout au niveau des vertèbres. Les fractures sont plus importantes chez ces malades. Une ostéopénie et/ou une ostéoporose sont retrouvées chez environ la moitié des cas de l'étude (KOCHBATI S., *et al.*, 2007). La perte osseuse survient dès le début de la maladie et elle est corrélée à l'activité de la maladie et de l'inflammation. Cette perte se poursuit ensuite. La diminution de la densité osseuse et l'ostéoporose seraient due à des troubles de

la minéralisation et de la formation osseuse avec une résorption osseuse conservée.

Dans la littérature, les fractures vertébrales sont rapportées avec une fréquence allant de 0 à 18 %. Il s'agit surtout de fracture vertébrale au niveau lombaire ou dorsal. Ces fractures diminuent la qualité de vie des malades : elles provoquent des douleurs et peuvent contribuer à l'accentuation de l'insuffisance respiratoire restrictive. Les fractures transpinales sont une complication classique et potentiellement grave de la maladie. Elles sont liées à des complications neurologiques. On ne peut pas les rattacher de façon directe à l'ostéoporose. Il semblerait que l'incidence des fractures périphériques soit la même que celle de la population générale.

Plusieurs théories sont proposées pour expliquer cette diminution osseuse retrouvée dans la spondylarthrite ankylosante :

- L'immobilisation, due à la douleur et la raideur au début de la maladie, et à l'ankylose rachidienne dans les cas les plus sévères, est la première hypothèse évoquée. Mais il a été montré qu'au début de la maladie quand il n'y a pas de retentissement fonctionnel évident, le malade peut avoir un début d'ostéoporose.

- Les facteurs iatrogènes, avec les corticoïdes ont un effet sur la masse osseuse.

- Une carence en hormones sexuelles a été observée au cours de la maladie qui peut avoir un lien avec une diminution de la masse osseuse.

- L'effet de mécanisme inflammatoire sur la diminution de la masse osseuse : l'inflammation des enthèses et de la synoviale peut être à l'origine de la libération locale de cytokines. Le TNF α (tumor necrosis factor alpha), l'IL1 (l'interleukine 1), et l'IL6 (l'interleukine 6) sont des cytokines fortement impliquées dans les phénomènes inflammatoires. Tout comme le monoxyde d'azote (NO : nitric oxide), ils se sont révélés capables d'entraîner un déséquilibre osseux.

- Une diminution de la vitamine D est responsable d'une baisse de la masse osseuse. Une forte activité inflammatoire serait responsable d'une diminution de la 1-25(OH)2D3 et de la parathormone qui ont un effet sur le métabolisme osseux. Cette hypothèse permettrait d'expliquer que le squelette périphérique soit épargné, car les cibles de l'inflammation sont proches du squelette axial.

Actuellement il semblerait que ces hypothèses se complètent et que le mécanisme de l'ostéoporose au cours de la spondylarthrite ankylosante serait probablement multifactoriel (inflammatoires, hormonaux, iatrogéniques) et serait aggravé par l'immobilité rachidienne. Les phénomènes inflammatoires ont une place centrale dans l'ostéoporose.

Il n'y a pas de recommandation pour le dépistage systématique de l'ostéoporose chez le malade atteint de spondylarthrite ankylosante. La densitométrie ne peut pas être systématique (très coûteuse). Pourtant elle serait très utile :

- Si le malade a une spondylarthrite ankylosante sévère

- Si une fracture ou une ostéoporose sont suspectées sur les radiologies standards

- Si le malade a des facteurs de risque associés : antécédents familiaux, plus de 65 ans, un régime pauvre en calcium, déficit hormonal, traitement par corticoïdes...

Actuellement il n'existe pas de recommandations sur le traitement de l'ostéoporose chez ces malades. Les indications au traitement anti-ostéoporotique seront discutées au cas par cas en tenant compte de l'importance de la diminution de la masse osseuse et des facteurs de risque associés. Les modalités thérapeutiques sont calquées sur les autres formes d'ostéoporoses. Les biphosphonates ont prouvé leur efficacité sur l'ostéoporose. Le traitement par anti-TNF α a montré une efficacité sur la spondylarthrite ankylosante mais aussi sur l'ostéoporose due à la maladie. Mais leur coût ne permet pas d'envisager une large utilisation. Plusieurs mesures pour prévenir l'ostéoporose paraissent logiques comme des conseils diététiques pour éviter les carences vitamino-calciques, le traitement de pathologies associées pourvoyeuses d'ostéoporose, la prévention de l'ostéoporose cortisonique (selon les recommandations actuelles) chez les patients sous cortisone (79) (78).

III - Diagnostic :

Le délai de diagnostic est très long. La durée entre les premiers symptômes et le diagnostic se situe entre 5 à 8 ans en moyenne.

Le diagnostic est basé sur des signes présents mais aussi sur des signes passés. Quand le malade consulte son médecin, ce dernier doit poser des questions sur ce que le patient ressent le jour de la consultation mais aussi sur ce qu'il a ressenti les semaines, mois voire années qui ont précédé. Les symptômes passés ont autant d'importance que les symptômes présents.

III - .1 Délai de diagnostic :

Le délai de diagnostic peut être très long. Ce délai peut être expliqué par de nombreux facteurs :

- Le caractère peu spécifique des lombofessalgies (symptôme révélateur le plus fréquent)

☐ Le caractère inconstant de l'inflammation biologique tel que la VS (vitesse de sédimentation) et la CRP (protéine C réactive)

☐ La méconnaissance de la maladie

☐ La sous-estimation de la prévalence de la spondylarthrite ankylosante

☐ Le caractère tardif des signes radiographiques surtout de la sacro-iliite. Les signes radiographiques ne sont pas toujours visibles au début de la maladie.

III - .2 Les critères de classification des spondylarthropathies :

Il existe deux grandes classifications des spondylarthropathies : selon les critères d'Amor ou les critères de l'ESSG (European Spondylarthropathy Study Groupe).

III - .2 .1 Les critères d'Amor :

Le diagnostic de spondylarthropathie est posé quand le score est supérieur ou égal à 6 points (tableau 3). La sensibilité est de 92 % et la spécificité est de 98%.

Catégorie	Critère	Coefficient
Signes cliniques ou antécédents	Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale dorsale ou lombaire	1
	Oligoarthritis asymétrique	2
	Douleurs fessières uni ou bilatérale, douleurs fessières à bascule	1
	Doigt ou orteil « en saucisse »	2
	Talalgie ou autres enthésopathies	2
	Iritis (ou uvéite antérieure)	2
	Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début de l'arthrite	1
	Diarrhée moins d'un mois avant le début de l'arthrite	1
Signe radiologique	Sacro-iliite radiologique ≥ stade 2 si bilatérale ou ≥ 3 si unilatérale	3
Terrain génétique	Présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédents familiaux 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

(80).

Tableau 3 : Critères de classification des spondylarthropathies d'Amor (1990)

III - .2 .2 Les critères de l'ESSG :

Le diagnostic de spondylarthropathie est posé s'il y a la présence d'un critère majeur avec la présence d'un critère mineur (tableau 4). La sensibilité est de 87 % et la spécificité est de 96 %. (75)

Critères majeurs	Douleurs rachidiennes inflammatoires (avec au moins 3 des 5 critères suivants : début avant 45 ans, début progressif, améliorées par l'exercice, raideur matinale, durant depuis plus de 3 mois)
	Synovites asymétriques ou prédominantes aux membres inférieurs
Critères mineurs	Antécédent familial de spondylarthropathie
	Psoriasis
	Urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë survenue dans le mois précédant l'arthrite
	Entérocologie inflammatoire chronique
	Douleurs fessières à bascule
	Enthésopathie (achilléenne ou plantaire)
	Sacro-iliite radiologique (stade ≥ 2 si bilatéral, stade ≥ 3 si unilatéral)

Tableau 4 : Critères de classification de l'ESG (1991)

Les stades radiologiques retenus dans la classification d'Amor et la classification de l'ESSG sont :

- Stade 0 : pas d'atteinte radiologique
- Stade 1 : érosion des berges, ostéopénie sous-chondrale
- Stade 2 : érosion et apposition périostée
- Stade 3 : entésophytes

□ Stade 4 : ankylose complète

III - . 3 Critères de classification de la spondylarthrite ankylosante :

Les critères de New York modifiés en 1984 restent une référence pour le diagnostic de spondylarthrite ankylosante. Sa sensibilité est estimée à 83 % et sa spécificité est estimée à 98 % Pour diagnostiquer une spondylarthrite ankylosante définie, il faut la présence d'un critère radiologique avec la présence d'au moins un des critères cliniques qui sont décrits dans le tableau 3. Une spondylarthrite ankylosante probable sera diagnostiquée quand le malade aura trois critères cliniques ou la présence d'un critère radiologique sans la présence de critère clinique. (77)

Critères cliniques	Lombalgies avec raideur de plus de trois mois, améliorées à l'effort mais ne cédant pas au repos
	Limitation des mouvements du rachis lombaire à la fois dans le plan frontal et sagittal
	Limitation de l'expansion thoracique par rapport aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe
Critères radiologiques	Sacro-iliite radiologique bilatérale de grade 2/2 ou unilatérale de grade 3 ou 4

Tableau 5 : Critères de New York modifiés (1984)

Ces critères ne servent pas à diagnostiquer une spondylarthrite ankylosante débutante, car les signes radiologiques de sacro-iliite sont longs à apparaître, ce qui explique en partie le retard de diagnostic.

III - .4 L'examen clinique :

Lors de l'examen clinique des douleurs lombaires de nature inflammatoire, des lombalgies de plus de 3 mois, des limitations de la mobilité lombaire et thoracique doivent être recherchés (77). La mobilité thoracique se mesure au niveau du 4ème espace intercostal, on mesure la différence entre l'inspiration et l'expiration et on la compare à la normale en fonction du sexe et de l'âge. Le médecin interroge le malade pour savoir s'il a eu des antécédents tels que des talgies, les doigts en saucisse, des uvéites, du psoriasis...

III - . 5 Les bilans sanguins :

En cas de forte suspicion clinique, la recherche du typage HLA-B27 du patient peut être demandée. Deux résultats sont possibles :

☐ Si le patient ne possède pas de gène HLA-B27, la suspicion de spondylarthrite ankylosante ne doit pas être exclue. Car 10 % des malades atteints de spondylarthrite ankylosante sont HLA-B27 négatifs.

☐ Si le patient possède le gène HLA-B27, le typage conforte la suspicion de spondylarthrite ankylosante mais en aucun cas un typage HLA-B27 positif ne permet de poser le diagnostic. Car environ 97 % des personnes HLA-B27 n'ont pas de spondylarthropathie.

Le typage du gène HLA-B27 ne sert en aucun cas à faire le diagnostic d'une spondylarthrite ankylosante.

Il n'existe, à ce jour, aucun élément biologique permettant de diagnostiquer la spondylarthrite ankylosante. Un bilan sanguin peut être réalisé pour éliminer certains diagnostics différentiels.

Les mesures de la vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine C réactive (CRP) peuvent être demandées. La VS et la CRP seraient augmentées chez 38 à 45 % des patients présentant une atteinte axiale isolée et chez 61 à 62 % des patients présentant une atteinte périphérique. La VS et la CRP sont des marqueurs de l'inflammation. (77)

III - .6 La radiologie :

La radiographie standard est à la base des descriptions classiques qui contribuent au diagnostic de la spondylarthrite ankylosante. Il s'agit de l'imagerie utilisée en première intention pour poser le diagnostic. La radiographie permet d'observer des modifications au niveau des articulations :

☐ sacro-iliaques : des petites érosions surtout des versants iliaques de ces articulations peuvent se développer bilatéralement. Puis apparaît une construction osseuse qui va toucher les deux berges de l'articulation, et ensuite des ponts osseux se forment (fig 12).

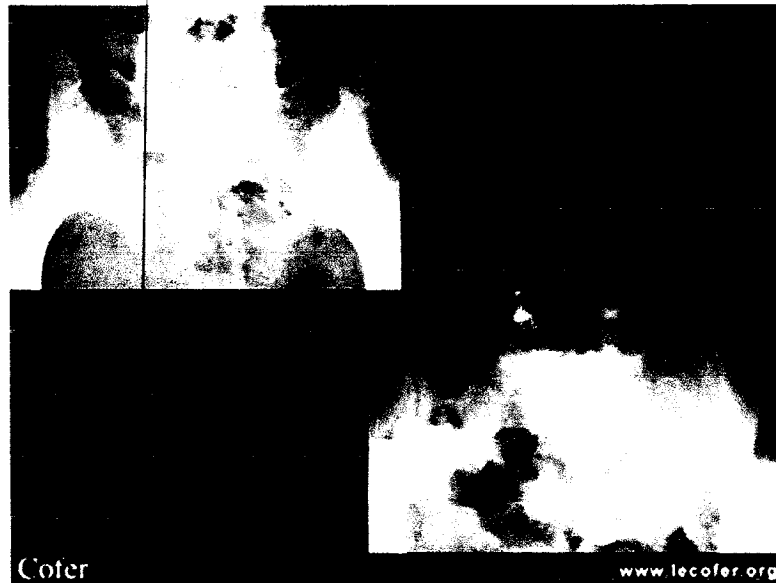


Fig 12 : Radiographies montrant l'aspect des sacro-iliaque à droite d'une personne normale et à gauche d'une personne atteinte de spondylarthritis (d'après www.lecofer.org)

□ rachidiennes : les radiographies peuvent montrer des lésions érosives (du coin supérieur de la vertèbre) et ossifiantes (syndesmophytes : ponts osseux à base étroite et direction verticale, discrets ou diffus aboutissant au maximum à l'aspect de colonne en bambou), une mise au carré des vertèbres, et une arthrite inter-apophysaire postérieure évoluant vers l'ankylose (fig 13 et 14).

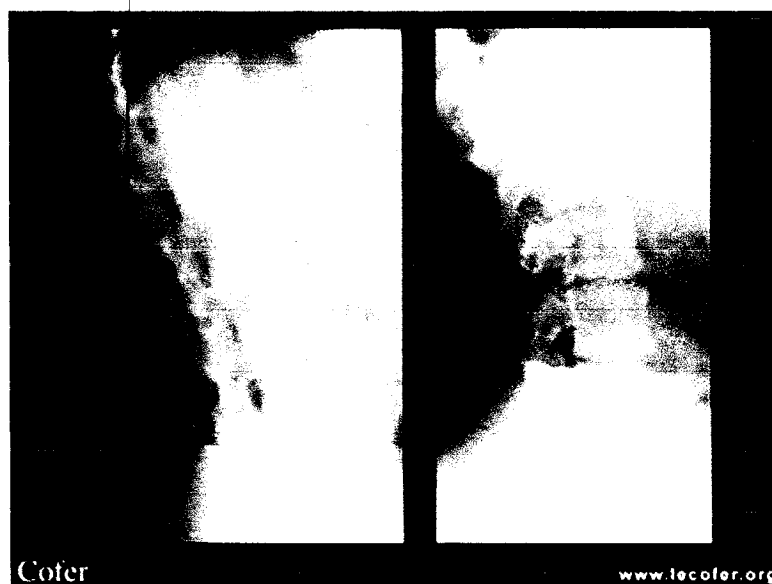


Fig 13 : Radiographies du rachis de profil, à gauche une personne atteinte de spondylarthrite et à droite d'une personne normale (d'après)

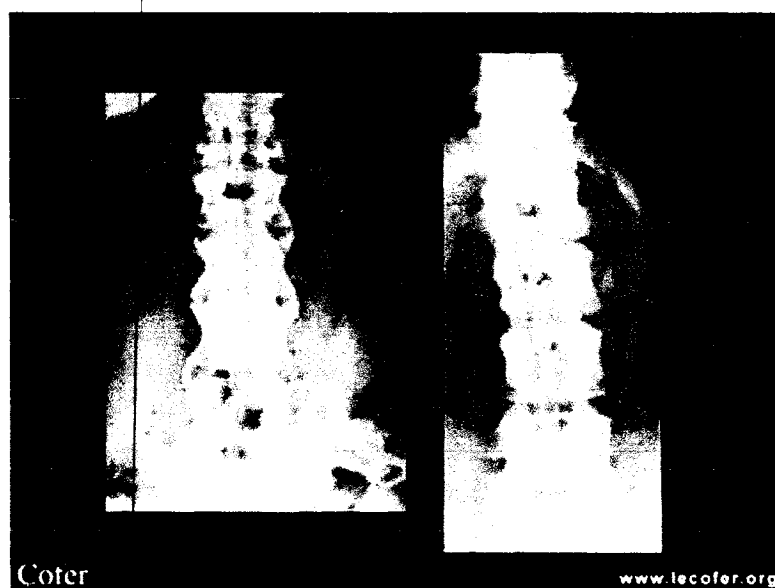


Fig 14: Radiographie du rachis de face, à gauche d'une personne atteinte de spondylarthrite et à droite d'une personne normale (d'après www.lecofer.org)

- de la symphyse pubienne
- de la paroi thoracique
- des enthèses : les lésions ont un aspect épaissi et densifié de la face postérieure du calcaneum...

L'aspect des lésions observées par la radiographie permettent de faire le diagnostic. Mais toutes les modifications observées à l'imagerie apparaissent tardivement. Donc la radiographie standard ne permet pas de diagnostiquer la spondylarthrite ankylosante à son stade précoce.

La tomodensitographie (scanner) permet de voir des modifications structurales de sites difficiles à explorer avec la radiographie standard comme au niveau sacro-iliaque, de la paroi thoracique et des articulations postérieures. Cette technique peut avoir un intérêt d'orientation mais elle manque de sensibilité. Elle est moins performante que l'IRM.

L'IRM (imagerie par résonance magnétique nucléaire) est très utile pour observer les lésions inflammatoires au niveau des articulations sacro-iliaques et

des structures inflammatoires. L'IRM permet de montrer des lésions inflammatoires et/ou des lésions chroniques des articulations sacro-iliaques, du rachis ou encore des articulations périphériques qui sont spécifiques de la spondylarthrite ankylosante. L'IRM permet de détecter des oedèmes osseux sous-chondraux ou en contact avec des enthésites.

L'IRM des sacro-iliaques doit être réalisée quand la radiographie standard ne montre aucun signe à ce niveau ou si elle est douteuse, d'après les recommandations d'experts.

L'échographie des enthèses est une technique simple et non invasive. Elle permet d'observer les enthésites lors de poussées de spondylarthrite ankylosante. Elle est une aide pour évaluer et préciser l'origine exacte des douleurs (synovite, bursite, enthésite). (81)

III - .7 La démarche du diagnostic :

Il n'existe pas de signes pathognomoniques de la maladie. De ce fait le diagnostic repose sur un ensemble d'arguments. Dès que des signes font évoquer au médecin une spondylarthrite ankylosante des caractéristiques évocatrices de spondylarthropathies doivent être recherchées. D'autres manifestations doivent être recherchées grâce à l'interrogatoire du malade par le médecin comme par exemple des antécédents d'uvéite, de talalgie... Si un doute persiste, des examens complémentaires peuvent être demandés : radiologie du bassin pour trouver une sacro-iliite, le typage du gène HLA-B27. Le diagnostic ne doit pas reposer que sur un élément mais sur plusieurs éléments et se fonder avant tout sur l'écoute et l'échange médecin-patient. (81)

IV - Pronostic :

Les facteurs intervenants dans la sévérité de la maladie sont encore mal connus. Mais quelques facteurs ont pu être identifiés.

Sept facteurs observés durant les deux premières années de la maladie permettent ainsi de prédire l'évolution de la spondylarthrite ankylosante 15 ans plus tard. Ces critères de pronostic des spondylarthropathies sont :

- La coxite (atteinte de la hanche) : à elle seule elle est un élément de sévérité. 4 points
- La vitesse de sédimentation supérieure à 30 mm à la première heure ou la CRP supérieur à 15mg/L. 3 points

- ☐ La mauvaise réponse aux AINS (anti inflammatoires non stéroïdiens). 3 points
- ☐ La perte de flexion du rachis. 2 points
- ☐ Les doigts ou les orteils en saucisse. 2 points
- ☐ L'oligoarthrite (articulations touchées par l'inflammation). 1 point
- ☐ Le début avant 16 ans. 1 point

En fonction du total :

- ☐ Entre 0 et 2 points : la maladie devrait rester bénigne. C'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'invalidité due à la maladie et probablement jamais d'ankylose du rachis. Mais la maladie peut être évolutive et peut nécessiter des traitements par des AINS et par des antalgiques.

- ☐ Entre 3 et 5 points : on ne peut pas affirmer la bénignité de la maladie.

- ☐ Si le total est égal ou supérieur à 6 : l'évolution de la maladie peut être sévère (80).

Il semblerait que les formes féminines de la maladie soient de meilleur pronostic que les formes masculines. L'évolution serait plus lente et l'ankylose du rachis serait moins marquée chez la femme.

La présence du gène HLA-B27 semble être un facteur de sévérité (83). Les malades HLA-B27+ auraient tendance à avoir un statut fonctionnel moins bon et une qualité de vie inférieure par rapport aux malades HLA-B27- (82).

V - Evolution :

L'évolution individuelle de la spondylarthrite ankylosante est extrêmement variable. Certains malades auront une forme mineure (bénigne) : la maladie n'aura aucun retentissement ou un retentissement très faible sur leur qualité de vie. D'autres malades auront une forme sévère, invalidante. Entre les deux formes il existe tout un panel d'évolutions possibles.

Une fois installée la spondylarthrite ankylosante évolue lentement. L'évolution se fait par poussées entrecoupées de rémissions. Après la poussée inaugurale, beaucoup de patients vont connaître une période de rémission de plusieurs semaines voir années. Il n'est pas rare pour ces patients que les poussées soient

de plus en plus fréquentes et que des douleurs inflammatoires chroniques s'installent. Et des douleurs plus intenses lors des poussées peuvent avoir lieu. Le malade et le médecin ne peuvent pas prévoir la survenue des poussées ainsi que leur durée et leur intensité. Ce qui génère de l'anxiété chez les malades et des difficultés à élaborer des projets d'avenir. Des rémissions spontanées peuvent avoir lieu sans que les médecins sachent la raison. La durée de ces rémissions peut être très grande mais on ne parle jamais de guérison car des poussées peuvent réapparaître à n'importe quel moment.

D'autres malades peuvent rentrer après la poussée inaugurale dans une période d'activité chronique de la maladie. Cette poussée inaugurale ne régresse pas totalement et d'autres poussées se superposent. Il n'y a pas de période de rémission à proprement parlé.

Globalement la spondylarthrite ankylosante est considérée comme une affection peu sévère, car un handicap fonctionnel invalidant est rarement observé, même après plusieurs années d'évolution.

Il semble que l'espérance de vie des malades atteints de forme bénigne soit la même que celle de la population générale.

V - .1 La sévérité :

Actuellement aucune définition validée de la sévérité de la spondylarthrite ankylosante n'existe.

La sévérité de la maladie prend en compte le handicap fonctionnel et les dégâts structuraux. Les formes sévères comprennent donc les formes avec ankyloses osseuses diffuses du rachis, en général fixées en cyphose, et/ou avec atteinte destructrice ou enraidissant de la hanche. Ces cas sont très rares.

Pour d'autres malades, le handicap fonctionnel (dû à la douleur et à la raideur) est très important malgré des dégâts structuraux faibles. Pour ces personnes la sévérité de la maladie reposera sur la fréquence, la durée et l'intensité des poussées. Donc pour approcher le concept de sévérité il faut prendre en compte quatre facteurs : les dommages structuraux, l'intensité des symptômes, leur fréquence ainsi que la diffusion des symptômes.

V - .2 Indices d'évolution :

Des indices simples sont proposés pour suivre l'évolution de la maladie pour un patient donné :

□ L'activité fonctionnelle (handicap) de la maladie est évaluée par le BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (CALIN A., *et al.*, 1994) (tableau 5)

☐ L'activité de la maladie est évaluée par le BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (GARRET S.L., *et al.*, 1994) (tableau 6)

☐ L'évolution radiographique est évaluée par le BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) (MACKAY K., *et al.*, 1998) (tableau 7)

☐ L'évolution générale de la maladie est évaluée par le BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) (JENKINSON T., *et al.*, 1994) (tableau 8)

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

Sans aucune difficulté |-----| Impossible

- 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

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

Sans aucune difficulté |-----| Impossible

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

Sans aucune difficulté |-----| Impossible

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

Sans aucune difficulté |-----| Impossible

→ **Méthode de calcul :**

La valeur du BASFI (en mm) est la moyenne des valeurs obtenues aux 10 questions. Le score va donc de 0 à 100.

Tableau 5 : BASFI

BASDAI

(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

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

- Où situeriez-vous votre degré global de fatigue ?

Absent |-----| Extrême

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

Absent |-----| Extrême

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

Absent |-----| Extrême

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

Absent |-----| Extrême

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

Absent |-----| Extrême

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

Absent |-----| Extrême

→ **Méthode de calcul :**

En premier lieu, calculer la moyenne aux réponses 5 et 6. Puis, calculer la moyenne des 5 valeurs (valeur moyenne des réponses 5 et 6 et la valeur des réponses aux 4 premières questions). Le score va donc de 0 à 10 (en cm).

Tableau 6 : BASDAI

BASRI

(Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index)

→ Radiographie à considérer

- Bassin de face

- Rachis lombaire de face

- Rachis lombaire de profil

- Rachis cervical de profil

→ **Méthode de calcul**

Un système de score global pour le rachis lombaire de profil, le rachis lombaire de face et le rachis cervical de profil définit le BASRI. Chaque radiographie est évaluée en utilisant la méthode suivante :

- 0 = normal
- 1 = anomalie douteuse
- 2 = squaring évident vertébral avec érosions ou sclérose
- 3 = variations plus marquées avec formation syndesmophytaire
- 4 = ankylose

Le score radiographique est attribué après un consensus entre deux investigateurs.

Les hanches sont évaluées sur une radiographie du bassin de face où :

- 0 = normal
- 1 = suspicion d'anomalie
- 2 = diminution de l'interligne articulaire avec quelques érosions minimales
- 4 = arthropathie très évoluée

Tableau 7 : BASRI

BASMI

(Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)



Fig 1 : BASMI 1

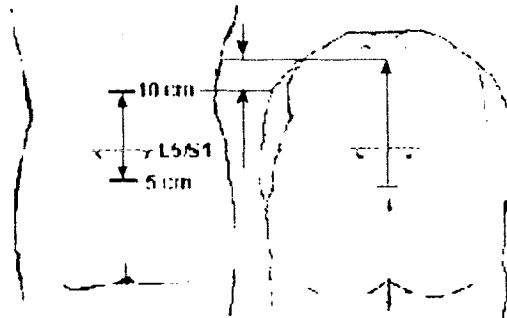


Fig 2 : BASMI 2

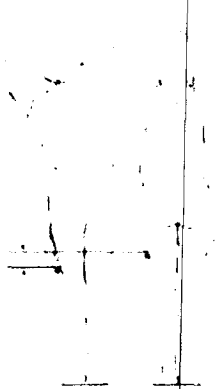
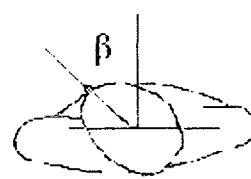
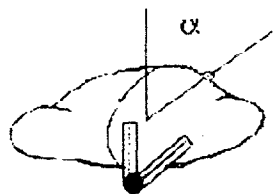
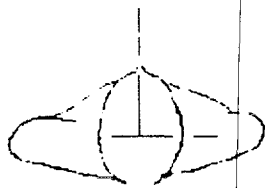


Fig 3 : BASMI 3



Fig 4 : BASMI 5



Patient assis, l'examineur debout derrière le patient.

Fig 15 : BASMI 4

→ Critères cliniques à évaluer :

□ La rotation cervicale : est mesurée grâce à un goniomètre. Le patient est en décubitus dorsal, en position neutre, et le goniomètre est placé sur son front. Le patient doit tourner la tête aussi loin que possible à droite, puis à gauche. Le

meilleur des deux essais est retenu pour chaque côté. La moyenne des mesures droite et gauche (en degrés) donne le résultat final. **BASMI 4**

☐ La distance tragus-mur : le patient se tient les talons, et si possible le dos, contre le mur. On lui demande un effort afin que sa tête s'approche autant que possible du mur. La distance tragus-mur est mesurée à droite et à gauche. La moyenne des deux est retenue. **BASMI 1**

☐ Flexion latérale du rachis : le patient est au « garde à vous », bras collés au corps, et adossé à un mur. On mesure de chaque côté la distance entre le majeur et le sol. Puis on lui demande de se pencher de côté, au maximum, sans fléchir les genoux ni se pencher en avant. On mesure alors à nouveau la distance doigt-sol. La différence entre les 2 positions définit la flexion latérale. On effectue cette mesure de chaque côté à deux reprises. La valeur retenue pour chaque côté est la plus grande des deux essais. La valeur finale est la moyenne des valeurs droite et gauche. **BASMI 3**

☐ Flexion lombaire : le patient se tient debout. On fait une marque en regard de l'apophyse épineuse de L5. Une deuxième marque est faite 10 cm au-dessus de la première en position neutre. On demande alors au patient de se pencher en avant aussi loin que possible sans plier les genoux. Habituellement la distance passe de 10 à 14 ou plus. **BASMI 2**

☐ Distance inter-malléolaire : le patient est en décubitus dorsal, les genoux en extension et les pieds en position neutre. Il lui est demandé d'écarter les genoux au maximum puis la distance entre les deux malléoles est mesurée. Le meilleur des deux essais est retenu. **BASMI 5**

→ **Indice composite :**

Critère	Score		
	0	1	2
Rotation cervicale (°)	> 70	20-70	< 20
Distance tragus-mur (cm)	> 15	15-30	< 30
Flexion latérale du rachis	> 10	5-10	< 5
Flexion lombaire	> 4	2-4	< 2
Distance inter-malléolaire	> 100	70-100	< 70

Le score 0 correspond aux valeurs normales.

→ **Calcul du score**

Le score correspond à la somme obtenue pour chacune des 5 mesures. Il est donc compris entre 0 et 10.

Tableau 8 : BASMI

Il existe une large palette d'évolutions possibles de la spondylarthrite ankylosante mais pas de définition validée de sa sévérité.

V - .3 Le suivi :

La spondylarthrite ankylosante nécessite un suivi régulier auprès d'un médecin (comme toute maladie chronique). A chaque crise, le malade doit aller consulter son médecin. Pendant les périodes de rémission le rythme des visites médicales dépendra de chaque malade en fonction de l'activité de sa maladie et de ses traitements.

Il est conseillé de prendre en considération pour le suivi général du patient les éléments suivants : l'absorption de médicament, le syndrome inflammatoire biologique, la reprise des activités, les paramètres cliniques ayant conduit à l'instauration du traitement.

V - .3 .1 Le suivi Clinique :

A chaque consultation le médecin doit prendre en considération et faire un suivi des quatre types d'atteintes possibles :

- ☐ Atteintes axiales : suivies par le nombre de réveils nocturnes, la mesure régulière de la taille et des courbures physiologiques, et de l'amplification thoracique.

- ☐ Atteintes articulaires périphériques : suivies par le nombre d'articulations douloureuses et gonflées.

- ☐ Atteintes enthésiopathiques : suivies par la palpation des différentes enthèses et le nombre d'enthèses douloureuses.

- ☐ Atteintes extra-articulaires : les différentes manifestations doivent être recherchées et évaluées. Par exemple pour le psoriasis on mesurera sa surface corporelle. Pour les uvéites, on prendra en compte le nombre de crises et leurs intensités par rapport à la dernière consultation.

V - .3 .2 Le suivi biologique :

Pour les personnes qui ont un syndrome inflammatoire biologique, le suivi peut se faire sur la mesure régulière de la VS et de la CRP.

V - .3 .3 *Le suivi radiologique :*

Pour les formes évolutives, la réalisation régulière des radiographies du rachis et du bassin sont nécessaires.

VI - Les traitements :

Le délai du diagnostic doit être raccourci pour améliorer le traitement et ce pour plusieurs raisons :

- Eviter les explorations inutiles et les traitements inappropriés,
- Le degré de douleur entre une spondylarthrite ankylosante récente ou ancienne est au moins égal,
- Le traitement par les AINS doit être débuté dès le premier diagnostic,
- Quand la maladie est réfractaire aux AINS, un traitement par anti-TNF alpha peut être mis en place. Les anti-TNF alpha sont d'autant plus efficaces sur la maladie qu'ils sont pris tôt.

Cette prise en charge thérapeutique précoce permettrait d'augmenter la qualité de vie des patients, et diminuer les conséquences socio-économiques. On espère stopper l'évolution vers l'ankylose.

La spondylarthrite ankylosante est une maladie que l'on ne peut pas guérir mais qui, grâce aux progrès thérapeutiques se soigne de mieux en mieux. La prise en charge de la maladie doit répondre à plusieurs objectifs : réduire l'inflammation qui est à l'origine de la douleur et de la raideur, calmer la douleur, conserver la colonne vertébrale et les articulations aussi mobiles et flexibles que possible. Les traitements empêchent la maladie d'évoluer défavorablement (éviter l'ankylose).

Les traitements se divisent en deux classes. En premier, il y a les médicaments qui agissent sur les manifestations de la maladie : ils sont appelés médicaments symptomatiques. En deuxième lieu, ceux qui combattent la maladie elle-même : ils sont appelés les médicaments de fond.

Le choix du traitement va dépendre de l'activité de la maladie, de la présence ou non d'une inflammation, du type d'atteintes que le malade présente, de son état général et éventuellement d'autres maladies dont il souffre ainsi que les traitements qu'il prend. Le traitement médicamenteux doit être choisi et adapté à chaque malade.

Les orthèses peuvent être utilisées pour diminuer la douleur et prévenir les déformations. En général, il s'agit d'appareillage de repos. La chirurgie est exceptionnelle et ne s'adresse qu'aux séquelles.

Des critères de réponses thérapeutiques sont à disposition pour évaluer l'efficacité des traitements sur la spondylarthrite ankylosante. Les variations du BASDAI peuvent être utilisées comme un outil de suivi dans les recherches cliniques. Un autre score pour évaluer le critère de réponse existe, il s'agit des critères de réponse selon le groupe ASAS (tableau 8) (81).

ASAS20 correspond à une amélioration d'au moins 20 % de tous les critères de l'ASAS. ASAS50 correspond à une amélioration d'au moins 50 % de tous les critères de l'ASAS. Il en va de même pour le BASDAI : BASDAI20 est une amélioration d'au moins 20 % des critères du BASDAI ...

Critères de réponse selon le groupe ASAS

Un patient est considéré comme répondant s'il répond aux critères suivants :

Une amélioration relative d'au moins 20 % **ET** une amélioration absolue d'au moins 10 unités (sur une échelle de 0 à 100) dans au moins trois des quatre domaines suivants :

o Appréciation globale du patient : évaluée grâce à une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 100

o Douleur : évaluée grâce à une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 100

o Fonction : évaluée grâce au BASFI exprimé de 0 à 100

o L'inflammation est évaluée par :

1er choix : la moyenne des deux dernières questions du BASDAI concernant l'intensité et la durée de la raideur matinale, de 0 à 100

2ème choix : la durée de la raideur matinale avec un maximum de 120 minutes sur une échelle de 0 à 100

ET une absence d'aggravation dans le domaine potentiellement restant d'au moins 20 % et une aggravation absolue d'au moins 10 sur une échelle de 0 à 100.

Les critères de rémission partielle selon le groupe ASAS sont les mêmes que les critères de réponse selon le groupe ASAS sauf que la valeur absolue doit être inférieure à 20 (sur une échelle de 0 à 100) pour chacun des quatre domaines (appréciation globale du patient, douleur, fonction et l'inflammation).

EVA est une règle avec un curseur que le malade déplace entre 0 (l'absence de problème) et 100 (état le plus mal).

Tableau 9 : Critères de réponse selon le groupe ASAS (81)

VI – 1 Les médicaments symptomatiques :

Les médicaments symptomatiques ou de la crise sont des médicaments qui traitent les symptômes et non la maladie en elle-même. Il s'agit de médicaments qui soignent l'inflammation et la douleur.

VI – 1 .1 Les AINS et les COX :

Les AINS constituent le traitement de base de la spondylarthrite ankylosante. Leur efficacité dans la maladie est telle qu'ils servent aux critères de diagnostic des spondylarthropathies selon les critères d'Amor. Ils apportent une amélioration franche sur les douleurs rachidiennes inflammatoires de la spondylarthrite ankylosante à l'opposé d'une pathologie rachidienne d'origine dégénérative. Mais leur efficacité disparaît en moins de 48 heures après l'arrêt du traitement.

Les AINS sont efficaces sur les manifestations axiales, périphériques et enthésitiques de la maladie, mais c'est toutefois sur les symptômes axiaux qu'ils sont les plus efficaces.

Il s'agit surtout d'un traitement symptomatique mais il pourrait peut-être prévenir l'apparition des lésions osseuses ankylosantes sans que cela ait été formellement démontré.

VI – 1 .1.1 *Recommandations des experts* :

Des recommandations ont été établies par des rencontres d'experts en rhumatologie en 2006 (86) :

☐ Les AINS sont le traitement de première intention dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, en l'absence de contre indications.

☐ Il n'y a pas de critères pour choisir une molécule d'AINS par rapport à une autre, y compris en cas d'inefficacité de l'AINS précédent. Pour conclure à l'échec d'un AINS, il est souhaitable d'utiliser la dose maximale pendant une durée minimale de 2 à 4 semaines et d'adapter les horaires de prise en fonction des horaires des symptômes.

☐ En cas de bonne efficacité d'une molécule d'AINS, il convient de rechercher la dose minimale efficace. En l'absence de données suffisantes sur l'effet structural, la prescription continue d'AINS n'est pas indiquée.

VI – 1 .1.2 *Efficacité des AINS dans la spondylarthrite ankylosante:*

De nombreuses études ont été réalisées pour démontrer l'efficacité des AINS dans la spondylarthrite ankylosante. (86). D'après ces études, les AINS utilisés étaient plus efficaces que le placebo. C'est pourquoi les AINS sont le traitement de première intention dans la spondylarthrite ankylosante.

L'efficacité attendue des AINS est une efficacité symptomatique, ils agissent sur la douleur et la raideur due à l'inflammation. Les AINS n'agissent pas sur les manifestations extra-articulaires.

VI - .1 .2 **Les antalgiques :**

Chez certains patients les antalgiques peuvent constituer un appoint thérapeutique intéressant. A la différence des AINS, ils sont bien supportés sur le plan digestif. Les antalgiques apportent un complément au traitement par AINS. Ils n'agissent que sur la douleur et non aucun effet sur l'inflammation. Lors utilisation signifie une action insuffisante de l'AINS prescrit.

On distingue plusieurs classes d'antalgiques.

Les antalgiques sont classés en 3 groupes : les antalgiques non opioïdes (niveau 1), les antalgiques opiacés faibles (niveau 2) et les antalgiques morphiniques (niveau 3).

Les antalgiques non morphiniques sont indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensités légères à modérées (tableau10) . Les AINS font parties de cette classe. Le paracétamol est le principal représentant des antalgique. Le néfopam ne se présente que sous forme injectable.

La posologie du paracétamol est 500 mg à 1 g une à quatre fois par jour pour un adulte et les personnes de plus de 50 kg. Les prises de paracétamol doivent être espacées de 4 à 6 heures. La posologie maximale est de 4 g par jour. Il est généralement bien toléré.

Les antalgiques de niveau 1 agissent pour la plupart directement au niveau du foyer douloureux.

Quand la douleur persiste ou augmente chez un patient traité par un antalgique de palier 1, on passe au palier 2. Le palier 2 correspond au groupe des opioïdes faibles. Le palier 2 est donc réservé aux douleurs faibles à modérées (d'après l'OMS). Ce sont des associations de paracétamol et de codéine (CodolipranR, Efferalgan codéinéR...), De tramadol (TopalgicR, ContramalR...), ou de paracétamol et de tramadol (ZaldiarR, IxprimR...). L'association de paracétamol et de dextropropoxyphène (DiantalvicR, Di-algirexR, PropofanR...) doit être bientôt retirée du marché (d'après un communiqué de l'EMA : agence européenne du médicament en 2009) à cause d'intoxications graves (accidentelles ou volontaires) dues à cette association.

Ces médicaments nécessitent quelques précautions d'emploi car ils peuvent, entre autres, entraîner des constipations, des nausées, des vertiges et de la somnolence.

Quand il y a persistance ou de nouvelle augmentation de la douleur, on passe au palier 3 des antalgiques (fig 16). Il s'agit des opioïdes forts. Ils sont utilisés pour les douleurs intenses ou rebelles ou antalgiques de palier inférieur. Ce sont les morphiniques comme le MoscontinR, le SkenanR, l'ActiskenanR... Ces antalgiques sont puissants et sont assez bien tolérés par l'organisme. Cependant ils ont des effets secondaires qui peuvent être gênant comme la constipation (qui peut nécessiter un traitement par un laxatif), ou comme la somnolence qui peut devenir invalidante pour le malade. Ces antalgiques nécessitent des surveillances particulières du fait de leurs effets indésirables : surveillance de la fréquence respiratoire. Ces molécules font parties de la liste des stupéfiants, elles nécessitent donc des règles de prescriptions (ordonnance sécurisée, écriture en toute lettre, ...) et de délivrances particulières (fractionnement en fonction de la molécule, inscription sur l'ordonnancier des stupéfiants, ...). Ces molécules peuvent provoquer un syndrome de sevrage si on les arrête brutalement. C'est pourquoi l'arrêt de ces molécules se fait en diminuant progressivement les doses.

Les analgésiques morphiniques agissent à différents niveaux de la transmission et l'intégration du message nociceptif, avec une action spinale directe et indirecte, mais aussi au niveau des centres supérieurs. Ces actions impliquent la mise en jeu de récepteurs opioïdes de différents types (μ , κ et λ). Ils agissent donc au niveau central.

Palier 3 :
Morphine

Palier 2 :
Codeine,
(dextropropoxyphène,
tramadol).

Palier 1 :
Paracétamol
(anti-
inflammatoires
non stéroïdiens,

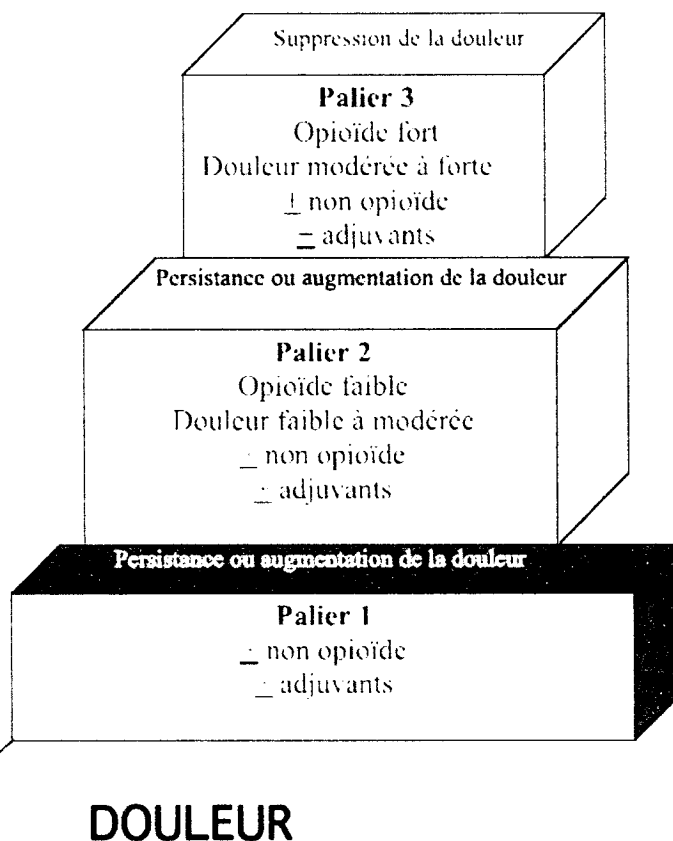


Fig 16 : Représentation des paliers d'analgésiques selon OMS
(MONTASTRUC J.L., 2005)

De nombreux antalgiques sont disponibles, et dans le cadre d'une douleur chronique comme celle observée fréquemment au cours de la spondylarthrite ankylosante. Le médecin prescrira, en fonction des caractéristiques de la douleur du patient, l'antalgique le mieux adapté.

Traditionnellement, il n'est prescrit que les antalgiques de niveau 1 ou 2. Pour la spondylarthrite ankylosante, il est tout à fait rare de recourir aux antalgiques forts de niveau 3, si c'est le cas leur administration est ponctuelle. La morphine n'a pas sa place au long cours dans la prise en charge d'un rhumatisme inflammatoire en général.

VI - .1 .3 Les corticoïdes :

Les corticoïdes dérivent de la cortisone. Ils ne constituent pas la prise en charge des formes axiales de la spondylarthrite ankylosante par voie orale ou intraveineuse (à la différence de la polyarthrite rhumatoïde). Ces corticoïdes sont souvent inefficaces sur les douleurs rhumatismales de cette maladie : les douleurs rachidiennes et articulaires ne sont pas soulagées. Les infiltrations de

corticoïde, qui consistent en l'injection locale au site même de l'inflammation, sont tout à fait efficaces dans la spondylarthrite ankylosante.

VI - .1.3.1 Les recommandations des experts :

Des recommandations ont été établies par des rencontres d'experts en rhumatologie en 2006 (86) :

- ☐ Il n'est pas conseillé d'utiliser la corticothérapie par voie générale dans la spondylarthrite ankylosante sauf situations particulières.

- ☐ En cas de douleurs sacro-iliaques prédominantes, résistantes aux AINS, il est conseillé de réaliser une infiltration cortisonique.

- ☐ L'infiltration cortisonique de certaines enthésites peut être conseillée en cas d'efficacité insuffisante des AINS.

VI - .1.3.2 Place des corticoïdes dans la thérapeutique :

Les corticoïdes par voie orale sont peu efficaces dans la spondylarthrite ankylosante à faible dose. La toxicité engendrée par des doses élevées laisse donc très peu de place à la corticothérapie orale dans la spondylarthrite ankylosante. Des perfusions de corticoïdes à haute dose ont été occasionnellement tentées dans des formes sévères de spondylarthrite ankylosante avec des résultats très aléatoires et très peu durables.

Une minorité de malades (10-20 %) semble réagir positivement à la corticothérapie générale ce qui peut avoir un intérêt en cas de contre indication aux AINS ou d'allergie. Quelle que soit leur voie d'administration (orale ou parentérale), de faibles doses sont préconisées afin de mieux contrôler les effets indésirables à long terme. Toutefois, ils n'ont jamais montré chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, l'efficacité spectaculaire qu'ils peuvent présenter lorsqu'ils sont administrés dans d'autres rhumatismes inflammatoires chroniques.

Des études par bolus de corticoïdes chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante en poussée ont été réalisées. Une efficacité prolongée sur la douleur (plus de 10 mois) était alors observée après trois perfusions de 1 g de méthylprednisolone. (CLAUDEPIERRE Pascal, 2007). En pratique il semble que ces bolus puissent rendre ponctuellement service pour passer le cap difficile chez certains patients, mais la durée de leur efficacité paraît de fait très courte. Les corticoïdes administrés en infiltration permettent d'obtenir un effet anti inflammatoire en minimisant les effets secondaires d'une corticothérapie générale. Les corticoïdes administrés par voie intra-articulaire peuvent être très utiles en cas d'arthrite périphérique résistante aux AINS, comme certaines enthésopathies. L'injection locale de ces médicaments au site de l'inflammation

est souvent relativement efficace. La différence avec la voie générale peut être due, soit au type de produit injecté (forme retard), soit à une meilleure diffusion du produit au niveau du site inflammatoire. Pour avoir une meilleure efficacité, l'injection de corticoïdes doit se faire au plus proche du site inflammatoire. Les infiltrations cortisoniques doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie stricte, pour éviter les risques d'infections. En moyenne, il ne faut pas dépasser trois à quatre infiltrations par articulation. Les infiltrations locales se conçoivent pour un nombre restreint de sites atteints. Si la récurrence survient inéluctablement dans un délai de quelques jours ou semaines, il vaut mieux abandonner les infiltrations de corticoïdes après 2 à 3 tentatives itératives.

Une étude a été réalisée sur l'efficacité des injections de corticoïdes sur les sacroiliites dans les spondylarthropathies : MAUGARS Y., *et al.*, 1996. 81 % des patients ont montré de bons résultats au traitement.

Les infiltrations cortisoniques peuvent être conseillées en cas d'efficacité insuffisante des AINS dans certaines enthésites et dans les douleurs sacro-iliaques prédominantes.

Les manifestations extra-articulaires de la spondylarthrite ankylosante sont sensibles aux corticoïdes par voie locale ou par voie générale. Les uvéites antérieures aiguës sont réversibles sous corticothérapie locale en collyre. Les atteintes cutanées sous forme de psoriasis sont relativement bien contrôlées par l'application locale de corticoïdes. Les manifestations inflammatoires intestinales voient leurs poussées régresser par une corticothérapie par voie orale (85).

Il n'est donc pas conseillé d'utiliser la corticothérapie par voie générale dans la spondylarthrite ankylosante sauf situations particulières. Par contre, la corticothérapie par voie locale trouve son intérêt pour le traitement des sites inflammatoires spécifiques et des manifestations extra-articulaires de la maladie.

VI - .2 Les traitements de fond classiques :

La notion de traitement de fond des rhumatismes inflammatoires fait référence à des médicaments dont l'administration produit des effets habituellement progressifs, nécessitant un délai d'action prolongé. Ils se caractérisent aussi par une action rémanente, par opposition aux traitements anti-inflammatoires considérés comme purement symptomatiques de la phase terminale de l'inflammation, et d'action rapidement réversible.

D'après leurs caractéristiques, la cible des traitements de fond concernerait plutôt la phase initiatrice de la maladie. L'une des vertus essentielles des traitements de fond serait de provoquer une rémission véritable de la maladie et donc d'arrêter l'évolution de la spondylarthrite ankylosante. Le problème avec cette maladie est que l'on ne connaît pas de façon très précise les mécanismes de celle-ci. C'est pourquoi le classement de certaines molécules comme traitement

de fond pourrait s'avérer faux. Ainsi les AINS pourraient agir sur la rémission de la maladie et pourraient prévenir l'ossification, mais ceci n'a pas été prouvé formellement.

L'indication du traitement de fond découle de l'échec des traitements de la crise (décrits précédemment). Ils sont utilisés pour des personnes qui ne répondent pas ou qui répondent insuffisamment aux traitements par les AINS et par les infiltrations locales.

De nombreux traitements de fond utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde ont été utilisés dans les spondylarthrites ankylosantes comme les antipaludéens, les sels d'or, la D-pénicillamine, la sulfasalazine, le méthotrexate... Mais les résultats ont été assez décevants. Les traitements de fond, à l'exception de la salazosopyrine et des anti-TNF α ont été mal évalués dans les spondylarthropathies. A l'heure des anti-TNF α , il reste peu de place pour ces traitements non évalués (sauf pour la sulfasalazine).

La mise en place d'un traitement de fond et sa surveillance nécessitent une collaboration étroite entre le médecin généraliste et le rhumatologue.

VI - .2 .1 La sulfasalazine (SalazopyrineR) :

Il s'agit actuellement du seul traitement de fond « classique » qui a démontré formellement son efficacité au cours de la spondylarthrite ankylosante. Cette molécule était utilisée depuis des dizaines d'années dans certaines maladies inflammatoires du tube digestif. (85)

VI - .2 .2 Le Méthotrexate :

Le méthotrexate s'est révélé efficace dans le traitement du psoriasis (pathologie cutanée inflammatoire). Il est apparu intéressant de l'utiliser dans les rhumatismes inflammatoires. A la posologie de 15 à 25 mg (doses utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde), une certaine efficacité a été constatée chez quelques patients souffrant de spondylarthrite ankylosante sévère, mais son efficacité n'est démontrée que pour les atteintes sévères (85).

VI - .2 2.1 *Utilité dans la maladie :*

Contrairement à la polyarthrite rhumatoïde le méthotrexate a été peu étudié dans la spondylarthrite ankylosante.

Une étude ouverte en 1995 a suggéré que le méthotrexate par voie orale à une dose de 7,5 à 15 mg pouvait améliorer les symptômes de certains patients atteints de spondylarthrite ankylosante réfractaires aux AINS et à la sulfasalazine.

Deux autres études ouvertes portant toujours sur des effectifs limités (34 patients) ont rapporté des conclusions équivalentes en administrant des doses hebdomadaires de 12,5 mg par voie IM ou entre 7,5 à 10 mg par voie orale. Une étude contrôlée (sans placebo) s'est avérée négative, ne montrant pas de

différence entre la prise de naproxène (AINS) seul, à l'association de naproxène et de méthotrexate à 7,5 mg par semaine pendant un an chez 51 patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

Plus récemment deux études randomisées en 2001 et en 2004 contre placebo ont été publiées, mais les études n'ont inclus que de petits effectifs. La première (51 patients) n'a pas montré, chez 30 patients, d'efficacité du méthotrexate à dose de 10 mg par semaine en *per os* pendant 6 mois par rapport au placebo. L'efficacité a été mesurée par le BASDAI et le dosage de la CRP. La seconde étude compare l'efficacité de 7,5 mg de méthotrexate par semaine par voie orale par rapport au placebo dans la spondylarthrite ankylosante active. Les auteurs ont conclu à l'efficacité du méthotrexate puisque 53 % des patients du groupe méthotrexate ont été considérés comme répondeur par rapport à 17% dans le groupe placebo. La réponse a été évaluée en suivant un indice composite non validé. Mais il faut préciser que seuls 35 % des patients à qui le méthotrexate a été administré avaient une amélioration de 50 % de l'indice BASDAI, ce qui n'est pas très différent de la proportion observée dans le groupe placebo (17 %).

Les données de littérature sont encore insuffisantes pour conclure à l'efficacité ou à l'absence d'efficacité du méthotrexate dans la spondylarthrite ankylosante (85).

La spondylarthrite ankylosante n'est pas une des indications précisées dans l'AMM du méthotrexate.

VI - .2 .3 L'azathioprine

L'azathioprine, commercialisée sous le nom d'ImurelR, a été utilisée de façon anecdotique dans la spondylarthrite ankylosante, sans que l'on puisse conclure à l'efficacité de ce produit au cours de la maladie. Le rapport bénéfice/risque ne paraît pas favorable à l'utilisation de ce traitement dans la spondylarthrite ankylosante. Elle ne fait pas partie des indications précisées dans l'AMM (85)

VI - .2 .4 Le pamidronate intraveineux:

Le pamidronate (ArediaR) appartient aux biphosphonates, classe thérapeutique qui inhibe la résorption osseuse ostéoclastique, mais qui a aussi des effets anti-inflammatoires dans des modèles animaux d'arthrite.

Au cours de la spondylarthrite ankylosante, l'ostéoporose est fréquemment observée et semble d'autant plus sévère que la maladie est récente et/ou s'accompagne d'une inflammation biologique.

En fait, le pamidronate a été utilisé non pas pour cette raison, mais pour une potentielle action anti inflammatoire. Les résultats observés (chez peu de patients) suggèrent un effet favorable, mais très modéré sur les symptômes douloureux et fonctionnels.

Dans une étude, après 6 mois de perfusion mensuelle de pamidronate, le BASDAI s'est amélioré en moyenne de 35 % et les deux tiers des patients ont répondu au traitement d'après les critères définis par le groupe de l'ASAS. Ces résultats sont encourageants, mais doivent être confirmés par des études contrôlées à plus grande échelle et impliquant d'autres centres investigateurs. Ces données doivent être considérées comme préliminaires et ne permettent pas de préconiser ce type de traitement dans la spondylarthrite ankylosante (85)
Il n'a pas d'AMM pour cette utilisation.

VI - .2 .5 Le thalidomide :

Le thalidomide voit un regain d'intérêt ces dernières années en raison d'une meilleure connaissance de son mécanisme d'action. Dans les années 90, il a été montré que le thalidomide exerçait *in vitro*, une inhibition relativement spécifique de la production du TNF α . Le thalidomide diminue la synthèse du TNF α par les monocytes humains en augmentant la dégradation de son ARN messager sans inhiber de la synthèse protéique. (85)

CHAPITRE 3 : EFFICACITE

I - Place des anti-TNF α dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante :

Le TNF α est retrouvé à des concentrations élevées dans le sérum et le tissu synovial des patients atteints de spondylarthrite ankylosante lors des poussées et l'ARNm (ARN messenger) du TNF α est retrouvé au niveau de l'articulation sacro-iliaque chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. L'analyse des tissus prélevés au niveau des articulations sacro-iliaques de patients atteints de spondylarthrite ankylosante active a permis de mettre en évidence des infiltrats cellulaires faits de lymphocytes T et de macrophages responsables d'une forte production de TNF α au sein du processus inflammatoire (84).

I - .1 Efficacité clinique à court terme :

Trois études pivots ont évalué l'impact de l'éтанercept, de l'infliximab et de l'adalimumab chez des malades atteints de spondylarthrite ankylosante avérée (évoluant en moyenne depuis une dizaine d'années) active (BASDAI > 4) et n'ayant pas d'ankylose complète du rachis (sauf 3 % des patients de l'étude ATLAS) (tableau 12). Les trois molécules ont montré leurs capacités à contrôler très rapidement, en l'espace de 2 semaines, les signes et les symptômes de la maladie. Par rapport au placebo, ces trois molécules ont montré une amélioration significative de l'atteinte axiale et articulaire périphérique, de la fonction mesurée par l'indice BASFI, de la fatigue et de la qualité de vie. De plus, leurs effets ont été bénéfiques sur la mobilité rachidienne, cette mobilité a été estimée par différents paramètres (expansion thoracique, distance occiput-mur, BASMI...). Par contre, l'impact sur les enthèses est plus nuancé. La réponse clinique évaluée sur 3 et 6 mois des trois molécules est plus importante qu'avec le placebo. Les résultats sont comparables entre les trois molécules avec une réponse ASAS20 observée chez 60 % des malades et une amélioration d'au moins 50 % du BASDAI chez 1 malade sur 2. La sous analyse des 11 patients ayant une colonne en bambou, inclus dans l'étude ATLAS, ont montré que 50 % des malades traités par adalimumab atteignaient une réponse ASAS20 à 12 semaines et 75 % à 1 an. Mais ces résultats doivent être confirmés avant de conclure à l'efficacité des anti-TNF α sur l'ankylose rachidienne.

La réponse clinique observée avec les trois molécules est corrélée à une régression rapide et quasi complète des lésions inflammatoires mises en évidence en IRM, surtout pour les lésions siégeant au niveau du rachis dorsal et lombaire (diminution en moyenne de 50 à 55 % du score IRM en 12 semaines pour les trois molécules, et une augmentation de 10 % pour le placebo). La

régression est bien documentée pour les lésions inflammatoires localisées au niveau des articulations sacro-iliaques (notamment avec l'adalimumab). La régression des signes observés en IRM apparaît bien corrélée à la diminution des taux de la CRP.

	Phase contrôlée vs placebo, en double aveugle				Période de suivi en ouvert	
Étanercept (Enbrel [®]) 25 mg / 2 semaines	277 SA (139 PBO)	57 % vs 22 %	ND	ND	61 ^f 67 % (4 ans)	49 ^f 50 % (4 ans)
Infliximab (Remicade [®]) 5 mg / kg / 6 semaines	279 SA (78 PBO)	61,2 % vs 19,2 %	49 % vs 6 %	51 % vs 10,7 %	72 ^f 74 % (2 ans)	46 ^f 59 % (2 ans)
Adalimumab (Humira [®]) 40 mg / 2 semaines	315 SA (107 PBO)	58,2 % vs 20,6 %	44,7 % vs 12,1 %	45,2 % vs 15,9 %	64,5 % (2 ans)	50,6 % (2 ans)

^f p < 0,001

^g évolution à 12 semaines pour l'étude ATLAS.

^h proportion de répondeurs par analyse en intention de traitement selon la méthodologie LOCF (last observation carried forward).

ⁱ patients initialement sous placebo ayant reçu ensuite l'inhibiteur du TNFα [ND : non disponibles (réponses ASAS20 et ASAS40 évaluées dans cette étude) ; PBO : placebo ; SA : spondylarthrite ankylosante].

Tableau 9 : Principales études pivots ayant évalué la réponse clinique sous anti-TNFα dans la spondylarthrite ankylosante (84)

I - .2 Efficacité à moyen terme:

Il a été observé actuellement un recul de 2 à 4 ans (selon la molécule), qui montre, sur le long terme, les effets des anti-TNFα sur les signes et les symptômes de la maladie, la fonction, la mobilité et la qualité de vie sont maintenus. Avec un traitement par infliximab (5 mg/kg ou 7,5 mg/kg), une amélioration significative et durable de l'indice BASDAI (score < 3) est observée chez 60 % des patients sur une période de 2 à 3 ans selon les études. Avec l'adalimumab et l'étanercept une réponse ASAS40 a été observée dans 50 % des cas avec un recul de 2 et 4 ans respectivement.

Dans la spondylarthrite ankylosante avérée, l'efficacité soutenue et durable des anti-TNFα n'est observée qu'en cas de traitement continu. Si le traitement par anti-TNFα est arrêté, une reprise de l'évolution de la maladie est observée dans des délais variables. D'après une étude randomisée sur 247 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active, la réponse ASAS20 mesurée au long terme est plus importante chez les patients recevant un traitement par anti-TNFα régulier que chez ceux traités uniquement lors de l'apparition des symptômes (84).

I - .3 Effets sur les principales manifestations extra-articulaires associées :

Les trois anti-TNF α ont montré leurs capacités à réduire d'au moins 50 % le nombre d'épisodes d'uvéite antérieure aiguë chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant des antécédents d'uvéite aiguë récidivante, d'uvéite chronique ou d'uvéite asymptomatique en début de traitement. Les effets semblent plus prononcés pour les anticorps monoclonaux anti-TNF α . La majorité des poussées d'uvéite survenant lors d'un traitement par anti-TNF α sont d'intensités faibles à modérées.

L'effet préventif sur les nouvelles poussées d'entérocolopathie inflammatoire (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) associées à la spondylarthrite ankylosante est plus important avec les anticorps monoclonaux et surtout avec l'infliximab alors que les trois molécules ont les mêmes effets sur les signes de la spondylarthrite ankylosante (84).

I - .4 Impact sur la progression structurale :

Pour que les anti-TNF α aient un effet structural, il faut qu'ils empêchent la destruction articulaire et l'ankylose osseuse. Dans la spondylarthrite ankylosante, cette notion est difficile à démontrer de façon rigoureuse, compte tenu de la lenteur d'évolution radiologique des lésions, et de l'impossibilité de maintenir des patients sous placebo durant une période prolongée. Il semble exister un lien entre l'inflammation et l'apparition de syndesmophytes dans la mesure où le développement de nouveaux syndesmophytes est plus important sur des coins vertébraux antérieurs qui ont été le siège des lésions inflammatoires. Mais un découplage entre les deux phénomènes n'est pas exclu au vu des données fournies par certains modèles animaux et l'absence d'impact des anti-TNF α sur le développement de telles constructions osseuses pendant un traitement de 2 ans. Ces dernières observations pourraient suggérer un contrôle imparfait des lésions inflammatoires par les anti-TNF α et/ou l'existence de mécanismes indépendants du TNF α (84).

II - Etudes montrants l'efficacité des anti TNF dans la SPA :

1 - Tests thérapeutiques par anti-TNF α dans les spondyloarthrites:

(Etude par : La Lettre du Rhumatologue • No 404 - septembre 2014)

()

Resultants: Le traitement par anti-TNF dans les SpA est avant tout indiqué dans les formes certaines selon les critères ASAS , Les résultats sont en général très bons selon les critères ASAS 20 et relativement satisfaisants pour des critères plus restrictifs. À 24 semaines, la réponse ASAS 40 était de 47 % pour l'infliximab, contre 12 % pour le placebo (5) ; **elle était de 46 % pour l'adalimumab, contre 14 % pour le placebo (6)** ; enfin, la réponse ASAS 40 était à 45 % pour l'éta nercept, contre 14 % pour le placebo (7).

2 - Efficacité et sécurité de l'adalimumab chez les patients atteints de spondylarthrite axiale non radiographique :

(etude par : Professor Joachim Sieper, Medical Department I, Rheumatology, Campus Benjamin Franklin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Hindenburgdamm 30, Berlin 12203, Germany)

()

Un nombre significativement plus élevé de patients du groupe adalimumab ont atteint l'ASAS40 à la semaine 12 par rapport aux patients du groupe placebo (30 % contre 15 %, $p < 0,001$). Des améliorations cliniques significatives basées sur d'autres réponses ASAS, ASDAS et BASDAI ont également été détectées à la semaine 12 avec le traitement par l'adalimumab, de même que des améliorations des mesures de la qualité de vie. L'inflammation de la colonne vertébrale et des articulations sacro-iliaques à l'IRM a significativement diminué après 12 semaines de traitement par l'adalimumab. Une durée de maladie plus courte, un âge plus

jeune, une protéine C-réactive élevée au départ ou des scores d'articulation sacro-iliaques SPARCC IRM plus élevés étaient associés à de meilleures réponses à la semaine 12 à l'adalimumab. Le profil d'innocuité était cohérent avec ce qui est connu pour l'adalimumab dans la spondylarthrite ankylosante et d'autres maladies.

3 – l'étude ATLAS (Adalimumab Trial Evaluating Long-Term Safety and Efficacy for Ankylosing Spondylitis) :

(Etude par : US National Library of Medicine , National Institutes of Health)

()

14 un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo de 24 semaines portant sur 315 patients atteints de SA avec une maladie active malgré un traitement conventionnel. L'étude a comparé l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines à un placebo. Le critère d'évaluation principal pour l'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de patients obtenant une réponse ASAS 20. Les résultats ont montré que les patients sous adalimumab atteignaient le critère d'évaluation principal à 12 semaines significativement plus fréquemment que les patients sous placebo (58 % contre 21 %, respectivement ; $P = 0,001$). Le début d'action a été plus rapide, les bénéfices de l'utilisation de l'adalimumab étant observés dès la semaine 2 (42 % contre 16 % ; $P = 0,001$). Même les patients atteints d'ankylose spinale totale ont obtenu des réponses ASAS 20 à la semaine 12 (3/6 contre 0/5), bien que, en raison du faible nombre de patients, la différence n'ait pas atteint la signification statistique. L'efficacité a également été démontrée pour l'enthésite, en utilisant le Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score 15 (2,7 versus 1,3 ; $P=0,02$). Les différences dans les scores de résultats ont été maintenues pendant toute la durée de l'essai (24 semaines).

Partie pratique

I - Introduction :

La spondylarthrite ankylosante (SPA) est le sous-type de spondylarthrite le plus fréquent et le plus sévère. Il peut également être le résultat de l'un des autres sous-types de spondylarthrite. La SPA affecte préférentiellement les articulations sacro-iliaques et la pointe de la colonne, avec une tendance à l'ankylose tardive. Des articulations périphériques, des enthèses et d'autres atteintes extra-articulaires peuvent être observées. Les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) sont maintenant des médicaments efficaces et bien établis dans le traitement des symptômes de la SA. L'adalimumab, qui est un anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie au TNF et le neutralise, a démontré son efficacité dans le traitement des symptômes de la SA, notamment l'atteinte axiale, l'arthrite périphérique, l'enthésite, l'uvéite, l'atteinte intestinale et le psoriasis. De plus, l'adalimumab a montré un profil d'innocuité globalement acceptable. Dans cette étude au niveau de service de readaptation et médecine physique de CHU Blida , nous passons en revue le profil d'efficacité et d'innocuité de l'adalimumab dans le traitement de la SPA .

II. Matériels et méthodes :

Le type de l'étude :

C'est une étude cohorte historique de patients atteint de SPA.

Le lieu :

Cette étude est faite au niveau du service de readaptation et médecine physique de l'hôpital Franz Fanon de la wilaya de Blida

La période :

Cette étude allant de 2016 au 2021

La population étudiée :

Il s'agit d'une population cohorte de 15 patientes avec une SPA.

Critères d'inclusion :

- a) Sujet adulte homme et femme.
- b) Ayant un diagnostic de SPA .
- e) Et qui sont sous l'anti TNF α – Adalimumab -
- f) Qui sont pris en charge par le service MPR du CHU de Blida.

Les critères de non inclusion :

- b) La population pédiatrique donc qui est âgés de moins de 18ans.
- c) Les patients non SPA
- d) Les patients SPA mais qui ne sont pas sous anti tnf alfa
- e) Les patients SPA sous anti tnf autre que Humira .

La méthode d'enquête :

- Le recueil des dossiers au niveau du service readaptation et médecine physique du CHU de Blida .
- l'analyse des données sur les dossiers des patients
- un questionnaire des malades sur leur évolution après avoir les appeler parce que la plupart des malades ne sont pas hospitalisés.
- logiciels utilisés : Microsoft Word pour le traitement du texte, Microsoft Excel pour le traitement des statistiques.

Ma fiche d'exploration renferme :

- l'évaluation de la maladie après l'administration du traitement (effets secondaires/complications) et la réponse au traitement (CRP ..)

- Analyse de la population :

1 -Selon lage :

Mois de 30 ans	Plus de 30 ans
7	8

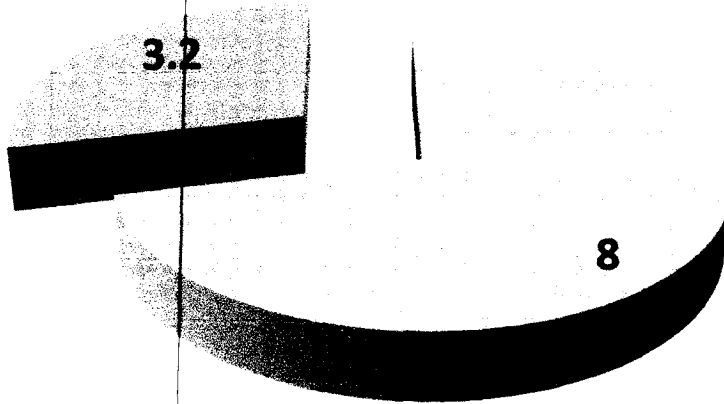
Age

moins 30 ans · plus 30 ans

2 - Selon le sexe :

Homme	Femme
8	7

Sexe



Homme
Femme

3 - Selon le nombre de fiches :

Moins de 4	Plus de 4
9	6

Nombre de fiche

3.2

Moins de 4 Plus de 4

9

III - Analyse et resultants :

III - 1 - **BASDAI** : the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Le BASDAI consiste en une échelle de 0 à 10 mesurant l'inconfort, la douleur et la fatigue (0 étant aucun problème et 10 étant le pire problème) en réponse à six questions posées au patient concernant les cinq principaux symptômes de la SA

Le malade	1	6	12	18	24
Semaines					
1	3.27	2.16	2	4	1
2	2	2.65	1.9	2.25	1.2
3	2.75	2	2	2.22	4.4
4	2	2	2.7	1.8	2.2
5	5.3	3.25	2	2.25	2.125
6	2	2.025	2.025	1.8	1.8
7	1.2	1.5	1.5	1.8	2
8	5	2.9	3.4	0.5	3.02
9	3.6	2.55	3	3.2	4.2
10	3.55	3.82	1.8	1.8	1.2
11	2.525	2.42	2	1.8	2
12	3.3	3.6	3.8	3.8	3.8
13	4.05	4.6	5.8	5.2	4.8
14	1.2	1.85	2.25	1.8	1.2
15	5	1.6	2.2	1.3	0.24
MOYENNE	3.11	2.59	2.55	2.36	2.34

3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0

BASDAI

Semaine 1 Semaine 6 Semaine 12 Semaine 18 Semaine 24

BASDAI

III - 2 - CRP : La protéine C-réactive

Le taux normal de la CRP doit être inférieur à 6 mg/L. Il peut être un plus élevé chez certaines personnes fumeuses ou en surcharge pondérale. Il peut également être modérément élevé lors d'une grossesse. Enfin, les normes peuvent être légèrement modifiées en fonction des techniques utilisées de chaque laboratoire, elles vous seront toutefois mentionnées sur la feuille de résultats.

Le malade					
Semaine	1	6	12	18	24
1	6	6	6	6	6
2	7.5	5.55	6	6	6
3	12	6	6	5	6
4	26	22	25	23	6
5	6	6	6	6	1
6	6	6	6	6	1
7	6	6	6	6	6
8	30	6	6	6	6
9	7.5	6	6	6	6
10	6	6	2.9	6	7
11	6	6	6	5	3
12	5	8	3	2	6
13	7.35	2.39	0.71	1	1
14	14	11	5	5	4
15	12	6	6	6	5
MOYENNE	10.49	7.26	6.50	6.33	4.66

CRP

12

10

8

6

4

2

0

Semaine 1

Semaine 6

Semaine 12

Semaine 18

Semaine 24

CRP

III 3 – Vs : La vitesse de sédimentation ou VS, également appelée **réaction de Biernacki**, en anglais *erythrocyte sedimentation rate* ou *ESR*, est une mesure non spécifique de l'inflammation, utilisée fréquemment comme test médical d'orientation.

Avant 50 ans

- VS inférieur à 15 pour les hommes
- VS inférieur à 20 pour les femmes

Le malade					
La semaine	1	6	12	18	24
1	19	14	14	13	13
2	32	42	30	25	20
3	4	5	10	10	5
4	60	48	59	21	8
5	11	7	20	21	11
6	27	29	29	20	20
7	8	10	10	7	8
8	48	14	13	10	10
9	40	19	29	26	36
10	5	14	8	5	5
11	14	14	13	13	14
12	15	57	23	26	27
13	20	30	30	20	15
14	15	20	20	15	15
15	35	30	29	15	14
MOYENNE	23.86	23.53	22.46	16.26	14.73

VS

30

25

20

15

10

5

0

Semaine 1

Semaine 6

Semaine 12

Semaine 18

Semaine 24

VS

III - 4 - Satisfaction du malade :

Le malade	3	6	12	18	24
Semaine	3	6	12	18	24
1	60	60	60	60	70
2	50	70	50	60	60
3	60	50	80	70	80
4	50	50	60	80	100
5	70	70	70	70	80
6	50	90	100	100	100
7	80	80	80	80	80
8	60	60	70	70	70
9	80	80	80	80	80
10	95	100	100	80	100
MOYENNE	65	71	75	75	82

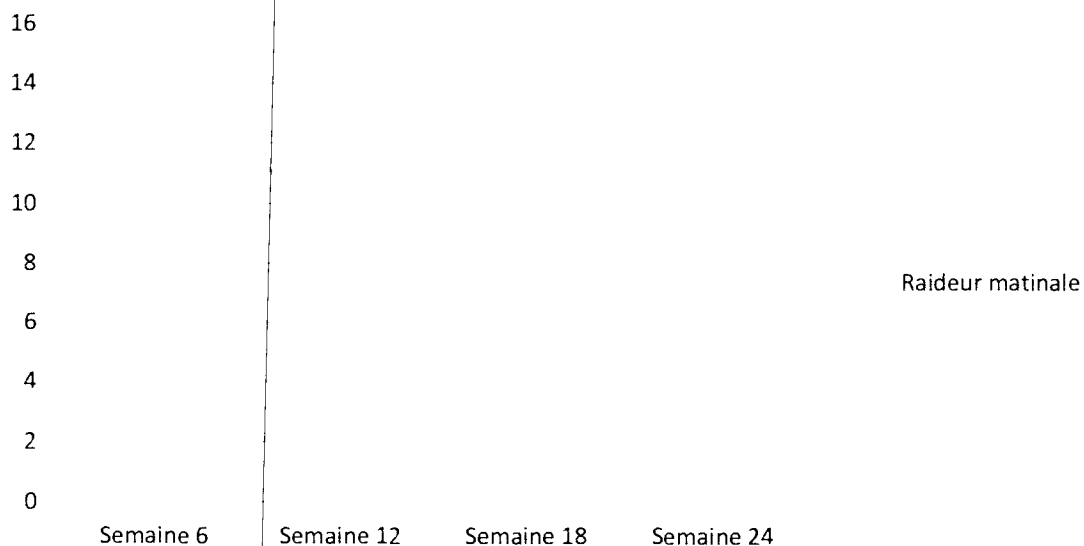
Satisfaction



III - 5 - Raideur matinal :

Le malade	6	12	18	24
Semaine	6	12	18	24
1	14	4	30	5
2	20	15	0	0
3	10	0	0	0
MOYENNE	14.66	9	10	1.66

Raideur matinale



III - 6 - Effet secondaire :

Aucun effet secondaire était marqué sauf la fatigue pour le malade 4

IV – Discussions et conclusion :

2) D'après l'analyse des résultats d'études de la population sous anti TNF α (Humira) pendant 24 semaines on a :

- 1^{er} conclusion :

En général, les quatre courbes montrent une amélioration positive de la santé des patients (douleur et inflammation).

A – L'état physique : BASDAI et raideur matinal

Pour l'étude de l'évolution du raideur matinal : Sur 3 malades , On a un amélioration positive pour 2 malades soit 66 %.

Pour l'étude de BASDAI : Sur 15 malades , On a un amélioration positive pour 8 malades soit 53 %.

B- L'inflammation : CRP et Vs

Pour l'étude de l'évolution CRP : Sur 15 malades , On a un amélioration positive pour 13 malades soit 86 %.

Pour l'étude de l'évolution du Vs : Sur 15 malades , On a un amélioration positive pour 11 malades soit 73 %.

C – Qualité de vie et effet secondaires :

Pour l'étude de l'évolution de la satisfaction du malade : Sur 10 malades , On a un amélioration positive pour 10 malades soit 100 % avec aucun effet secondaire .

En comparaison avec les études précédentes (française : 46 % , allemande 36 % et américaine 58 %), notre étude montre une évolution positive de plus de 50 % , notamment dans l'inflammation.

- 2eme conclusion :

Dans notre population de 15 malades on a une très bonne évolution de l'état de santé quelque soit organique ou psychique et presque pour les 15 malades.

III. Conclusion finale:

Les données d'essais cliniques randomisés et de notre étude montrent que l'adalimumab est un traitement efficace chez les patients atteints de SPA.

Un bénéfice des résultats cliniques améliorés est rapporté dans de nombreuses manifestations de la maladie, y compris l'atteinte axiale, contrôle efficace de l'activité de la maladie, diminution de l'inflammation et amélioration de la qualité de vie.

De plus, l'efficacité de l'adalimumab chez les patients qui n'ont pas répondu aux traitements biologiques antérieurs a été évaluée dans quelques études et a rapporté de bons taux de réponse clinique. De même que pour les autres agents anti-TNF, aucun effet sur la progression structurelle n'a été démontré et les études à long terme ont montré un profil de sécurité acceptable.

Bibliographie:

1. Paquet J. Potentialités anti-inflammatoires de l'inhibition génomique et transcriptionnelle du TNF- α par une approche de type oligonucléotidique [Internet]. Nancy 1; 2010 [cited 2015 Jan 28]. Available from: <http://www.theses.fr/2010NAN10067>
2. Sibia J, Wachsmann D. Tumor necrosis factor : une cible thérapeutique. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/ap/14-35940/> [Internet]. 2013 Nov 4 [cited 2013 Nov 4]; Available from: <http://www.empremium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/11591/resultatrecherche/31>
3. MacEwan DJ. TNF ligands and receptors – a matter of life and death. *Br J Pharmacol*. 2002 Feb;135(4):855–75.
4. Bazzoni F, Beutler B. The Tumor Necrosis Factor Ligand and Receptor Families. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1717–25.
5. Gueydan C, Coessens E. Avancées et perspectives de la recherche sur le facteur de nécrose tumorale (TNF). *médecine/sciences*. 1997;13(1):83.
6. Sany J. Anti-TNF α en rhumatologie : conséquences en réanimation. *Réanimation*. 2006 Aug;15(4):265–9.
7. Féger F, Vainchenker W. Hématopoïèse et facteurs de croissance. <http://www.empremium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/sa/13-16906/> [Internet]. [cited 2015 May 10]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univlille2.fr/article/785/resultatrecherche/9>
8. Bouscary D, Roux C, Ravaud P. Myélome multiple : Physiopathologie. <http://www.empremium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/ap/14-16818/> [Internet]. [cited 2015 May 28]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univlille2.fr/article/17187/resultatrecherche/32>
9. Communications affichées. *Rev Rhum*. 2010 Nov;77:A131–325.
10. Cohen-Solal M, de Vernejoul M-C. Perte osseuse de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*. 2005 Apr;72(4):365–9.
11. Couffinhal T, Dufourcq P, Daret D, Duplaà C. Les mécanismes de l'angiogenèse. Applications médicales et thérapeutiques. <http://www.em-premium.com.docdistant.univ-lille2.fr/data/revues/02488663/v0022i11/01004726/> [Internet]. [cited 2015 May 11]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univlille2.fr/article/5885/resultatrecherche/2>
12. Binard A, Saraux A. Inflammation rhumatismale. *EMC - Appar Locomoteur*. 2006 Jan;1(1):1–20.
13. Ali T, Kaitha S, Mahmood S, Ftesi A, Stone J, Bronze MS. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug Healthc Patient Saf*. 2013 Mar 28;5:79–99.
14. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines*. *Chest*. 2000 Apr 1;117(4):1162–72.
15. Martin PL, Bugelski PJ. Concordance of preclinical and clinical pharmacology and toxicology of monoclonal antibodies and fusion proteins: soluble targets. *Br J Pharmacol*. 2012 Jun 1;166(3):806–22.
16. Batteux F. Apoptose. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univlille2.fr/data/traites/bio/emb-47457/> [Internet]. 2007 May 16 [cited 2015 Jun 1]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univlille2.fr/article/61262/resultatrecherche/1>
17. Projet caspase-8 (Activation de la caspase-8 dans des contextes apoptotiques et non apoptotiques: Caractérisation...) | ANR - Agence Nationale de la Recherche [Internet]. [cited 2015 May 28]. Available from: [Projet caspase-8](http://www.projet-caspase-8.fr/)
18. Faustman D, Davis M. TNF receptor 2 pathway: drug target for autoimmune diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Jun;9(6):482–93.

19. Lanfant-Weybel K, Lequerré T, Vittecoq O. Anti-TNF alpha dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. *Presse Médicale*. 2009 May;38(5):774-87.
20. El Maghraoui A. Arthrite juvénile idiopathique. *Presse Médicale*. 2014 Jan;43(1):27-33.
21. Prieur A-M. Arthrite juvénile idiopathique : classification et nosologie. *Rev Rhum*. 2003 Jun;70(6):482-7.
22. Quartier P, Prieur A-M. Arthrites juvéniles idiopathiques. <http://www.empremium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mg/tm-37509/> [Internet]. [cited 2015 Feb 1]; Available from: <http://www.em-premium.com/doc-distant.univlille2.fr/article/28389/resultatrecherche/9>
23. Job-Deslandre C. Arthrites juvéniles idiopathiques. *EMC - Appar Locomoteur*. 2007 Jan;2(2):1-16.
24. Job-Deslandre C. Arthrite juvénile idiopathique : critères de classification. *Rev Rhum Monogr*. 2010 Apr;77(2):93-5.
25. Musset L, Ghillani-Dalbin P. La polyarthrite rhumatoïde : apport de la biologie au diagnostic et au suivi thérapeutique. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 2013 Oct;28(5-6):281-6.
26. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. *Eurekasante.fr* par Vidal. [cited 2015 Jun 11]. Available from: <http://www.eurekasante.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthriterhumatoide.html>
27. Combe B. Fiche additive : Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte (III). Traitement : Traitements anti-« tumor necrosis factor » (TNF) dans la polyarthrite rhumatoïde. <http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/ap/14-32781/> [Internet]. [cited 2015 Aug 6]; Available from: <http://www.em-premium.com/docdistant.univ-lille2.fr/article/8523/resultatrecherche/3>
28. Wendling D. Spondylarthrite ankylosante. <http://www.em-premium.com/docdistant.univ-lille2.fr/data/traites/ap/14-20520/> [Internet]. [cited 2015 Feb 4]; Available from: <http://www.em-premium.com/doc-distant.univlille2.fr/article/8251/resultatrecherche/1>
29. Feydy A, Gossec L, Bazeli R, Thévenin F, Pluot E, Rousseau J, et al. le point sur... - IRM et spondylarthropathie. <http://www.em-premium.com/doc-distant.univlille2.fr/data/revues/02210363/00919-C2/1057/> [Internet]. 2010 Feb 9 [cited 2015 Feb 4]; Available from: <http://www.em-premium.com/doc-distant.univlille2.fr/article/264700/resultatrecherche/3>
30. Spondylarthrite [Internet]. *Eurekasante.fr* par Vidal. [cited 2015 Jun 11]. Available from: <http://www.eurekasante.fr/maladies/appareil-locomoteur/spondylarthrite.html>
31. Fournié B. Rhumatisme psoriasique. *EMC - Appar Locomoteur*. 2007 Jan;2(1):1-12.
32. Jullien D. Psoriasis. [/data/books/9782294020995/body/sc0508/](http://www.em-consulte.com/en/article/195509) [Internet]. 2008 Sep 12 [cited 2015 Jun 11]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/195509>
33. Guillot B, Guilhou J-J. Le psoriasis et son traitement. <http://www.empremium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/11698330/v0069i06/02003472/> [Internet]. [cited 2015 Feb 3]; Available from: <http://www.em-premium.com/docdistant.univ-lille2.fr/article/8776/resultatrecherche/36>
34. Rozieres A, Hennino A, Nicolas J-F. Le TNF dans la physiopathologie du psoriasis. <http://www.em-premium.com/doc-distant.univlille2.fr/data/revues/01519638/01330002/174/> [Internet]. 2008 Mar 26 [cited 2015 Aug 1]; Available from: <http://www.em-premium.com/doc-distant.univlille2.fr/article/130415/resultatrecherche/6>
35. Carbonnel F. Rectocolite hémorragique. <http://www.em-premium.com/doc-distant.univlille2.fr/data/traites/mg/tm-29718/> [Internet]. [cited 2015 Feb 3]; Available from: <http://www.em-premium.com/doc-distant.univlille2.fr/article/10143/resultatrecherche/15>
36. Buisson A, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Rectocolite hémorragique : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, histoire naturelle et stratégie thérapeutique. *EMC - Gastro-Entérologie*. 2012 Oct;7(4):1-19.

37. Rectocolite hémorragique [Internet]. EurekaSante.fr par Vidal. [cited 2015 Jun 11]. Available from: <http://www.eurekaSante.fr/maladies/estomac-intestins/rectocolitehemorragique.html>
38. Marteau P, Jian R. Maladie de Crohn. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitements/29717](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/traitements/29717) [Internet]. [cited 2015 Jun 21]; Available from: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/3433/resultatrecherche/18](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/3433/resultatrecherche/18)
39. Colombel J-F, Mesnard B. Maladie de Crohn. [http://www.em-premium.com.docdistant.univ-lille2.fr/data/traitements/es/09-09021/](http://www.em-premium.com/docdistant.univ-lille2.fr/data/traitements/09-09021/) [Internet]. [cited 2015 Aug 6]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univlille2.fr/article/20089/resultatrecherche/36>
40. De Saussure P, Bouhnik Y. Maladie de Crohn de l'adulte. EMC - Gastro-Entérologie. 2007 Jan;2(3):1-18.
41. Martin T. « Anticorps anti-TNF, quelles applications, quels effets secondaires ? ». Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2006 Apr;46(3):261-6.
42. Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011 Aug;25(4):549-67
43. Guillaume J-C. Règles de prescription des médicaments en 2007. Ann Dermatol Vénérologie. 2007 Dec;134(12):913-5.
44. CIMZIA [Internet]. EurekaSante.fr par Vidal. [cited 2015 Mar 30]. Available from: <http://www.eurekaSante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp4989-CIMZIA.html>
45. ENBREL [Internet]. EurekaSante.fr par Vidal. [cited 2015 Mar 30]. Available from: <http://www.eurekaSante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp1292-ENBREL.html>
46. HUMIRA [Internet]. EurekaSante.fr par Vidal. [cited 2015 Mar 30]. Available from: <http://www.eurekaSante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp1288-HUMIRA.html>
47. REMICADE [Internet]. EurekaSante.fr par Vidal. [cited 2015 Mar 30]. Available from: <http://www.eurekaSante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp4220-REMICADE.html>
48. SIMPONI [Internet]. EurekaSante.fr par Vidal. [cited 2015 Mar 30]. Available from: <http://www.eurekaSante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5295-SIMPONI.html>
49. Mahe E, Descamps V. Anti-TNF alpha en dermatologie. <http://www.empremium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/01519638/01290012/1374/> [Internet]. 2008 Apr 29 [cited 2015 Feb 4]; Available from: <http://www.empremium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/153721/resultatrecherche/15>
50. Flamant M, Bourreille A. Biothérapies et MICI: anti-TNF et nouvelles cibles thérapeutiques. Rev Médecine Interne. 2007 Dec;28(12):852-61.
51. Thervet E, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snaoudj R, et al. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. EMC - Néphrologie. 2006 Jan;1(1):1-16.
52. Mok CC, van der Kleij D, Wolbink GJ. Drug levels, anti-drug antibodies, and clinical efficacy of the anti-TNF α biologics in rheumatic diseases. Clin Rheumatol. 2013 Oct;32(10):1429-35.
53. Jung SM, Kim H-S, Kim H-R, Kim NY, Lee J-H, Kim J, et al. Immunogenicity of antitumor necrosis factor therapy in Korean patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Int Immunopharmacol. 2014 Jul;21(1):20-5.
54. ORTONNE J-P. Prise en charge thérapeutique du psoriasis en plaques : apport des anti-TNF α [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0151963801328-9-C26](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/0151963801328-9-C26) [Internet]. 2008 Apr 29 [cited 2015 Jun 11]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univlille2.fr/article/155496/resultatrecherche/7>
55. Sparsa A. Etanercept. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univlille2.fr/data/revues/01519638/01328-9-C26/> [Internet]. 2008 Apr 29 [cited 2015 Feb

- 1]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univlille2.fr/article/155210/resultatrecherche/32>
56. Combe B. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. EMC - Appar Locomoteur. 2006 Jan;1(2):1-23.
57. Damiano J. Bioterapias en los reumatismos inflamatorios. EMC - Podol. 2011;13(4):1-7.
58. Comment trier, stocker, collecter et éliminer vos DASRI ? [Internet]. Groupe GC. [cited 2015 Feb 6]. Available from: <http://www.groupegc.com/detailscomment+trier+stocker+collecter+et+eliminer+vos+dasri+-56.html>
59. Dastri [Internet]. [cited 2015 Mar 24]. Available from: <http://www.dastri.fr/>
60. Pebret F. Maladies infectieuses: toutes les pathologies des programmes officiels des études médicales ou paramédicales. Heures de France; 2003. 596 p.
61. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2011 Apr 1;70(4):616-23.
62. Harris J, Hope JC, Keane J. Tumor Necrosis Factor Blockers Influence Macrophage Responses to Mycobacterium tuberculosis. *J Infect Dis.* 2008 Dec 15;198(12):1842-50.
63. Hastings R, Ding T, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Moots RJ, et al. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res.* 2010 Jun 1;62(6):764-9.
64. Sparsa A. Étanercept : Enbrel®. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2007 Dec;134(12):972-7.
65. Bachelez H. Infliximab : Rémicade®. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univlille2.fr/data/revues/01519638/01340012/978/> [Internet]. 2008 Mar 27 [cited 2015 Feb 4]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univlille2.fr/article/130589/resultatrecherche/4>
66. Marie I. Infections opportunistes bactériennes (hormis tuberculose) et fongiques au cours des traitements par anti-TNF α . *Médecine Thérapeutique.* 2010 Oct 1;16(4):379-87.
67. Gouvernement du Canada A de la santé publique du C. Legionella - Maladies infectieuses - Agence de la santé publique du Canada [Internet]. 2013 [cited 2014 Dec 28]. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/id-mi/legionella-fra.php>
68. Gouvernement du Canada SC et l'Agence de la santé publique du C. C. difficile [Internet]. 2012 [cited 2014 Dec 28]. Available from: <http://canadiensensante.gc.ca/diseases-conditions-maladies-affections/diseasemaladie/cdifficile-fra.php>
69. Légionellose [Internet]. Institut Pasteur. [cited 2014 Dec 28]. Available from: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/legionellose>
70. Gouvernement du Canada A de la santé publique du C. Listéria - Feuillet d'information - Agence de la santé publique du Canada [Internet]. 2012 [cited 2014 Dec 28]. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/fs-sa/fs-fi/listerios-fra.php>
71. Salmonellose [Internet]. Institut Pasteur. [cited 2014 Dec 28]. Available from: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/salmonellose>
- 72 . Les anti-TNF α : création et mise en place d'un entretien pharmaceutique à l'officine - Ludivine Valette U.F.R. Santé Faculté des Sciences Pharmaceutiques:
73. BREBAN M., MICELI-RICHARD C. ; ZINOVIEVA E., MONNET D., SAID-NAHAL R., La génétique des spondylarthropathies, *Revue du Rhumatisme*, 2006, vol. 73, 665-672
- 74 . DOUGADOS M., *La spondylarthrite ankylosante en 100 questions*, édition 2005
- 75 . DOUGADOS M., VAN DER LINDEN S., JUHLIN R., HUITFELDT B., AMOR B., CALIN A., et al., The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for classification of spondylarthropathy, *Arthritis Rheum.* 1991, n° 34, 1218-1227

76. BAETEN D., DE KEYSER F., MIELANTS H., M. VEYS E., Ankylosing spondylitis and bowel diseases. *Best practice and research clinical rheumatology*, 2002, vol. 16, n° 4, 537-549
77. VINSONNEAU U., BRONDEX A., MANSOURATI J., SARAUX A., CORNILY J. C., ARLES F., GODON P., QUINIOU G., atteintes cardiovasculaires des spondylarthropathies, *revue du rhumatisme*, 2008, vol. 75, 20-24
78. EL MAGHRAOUI A., l'atteinte pleuropulmonaire de la spondylarthrite ankylosante, *revue du rhumatisme*, vol. 72, 2005, pages 1263-1269
79. ARDIZZONE M., JAVIER R.M., KUNTZ J.L., Spondylarthrite ankylosante et ostéoporose, *La Revue de médecine interne*, 2006, n° 27, 392-399
80. AMOR B., Critères de diagnostiques et pronostiques des spondylarthropathies. Compte rendu de la conférence de RENNES de l'association française des spondylarthritiques du 17 mai 2003, 7-10
81. PAVY S., DERNIS E., LAVIE F., MAILLEFERT J.F., MARIETTE X., SCHAEVERBEKE T., CANTAGREL A., CLAUDEPIERRE P., FLIPO R.M., GOUPILLE P., LE LOET X., SARAUX A., TEBIB J., WENDLING D., COMB B., Imaging for the diagnosis and follow-up of ankylosing spondylitis : development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion, *Joint Bone Spine*, 2007, n° 74, 338-345
- 82-FREESTON J., BARKHAM N., HENSOR E., EMERY P., FRASER A., Spondylarthrite ankylosante, positivité de HLA B27 et utilisation des biothérapies, *Revue du Rhumatisme*, 2007, n° 74, 232-236
83. BROWN M.A., BROPIIY S., BRADBURY L. et al., Identification of major loci controlling clinical manifestations of ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis*, 2003, n° 48, 2234-2239
84. LANFANT-WEYBEL K., *et al.*, 2009
85. BREDAN M., 2004
86. LAVIE F., *et al.*, 2007

Annex:

Blida le :

Non :

Prenom :

Date de naissance :

Sex :

Basdai	Crp	Vs	Satisfaction	Raideur matinal

Effets secondaires :