



**HAL**  
open science

# La spondylarthrite ankylosante : Les traitements actuels et la prise en charge globale des patients

Emilie Skorzewski

## ► To cite this version:

Emilie Skorzewski. La spondylarthrite ankylosante : Les traitements actuels et la prise en charge globale des patients. Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01738779

**HAL Id: hal-01738779**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738779>**

Submitted on 20 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1**

**2010**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**La spondylarthrite ankylosante : les traitements actuels et  
la prise en charge globale des patients**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

**Le vendredi 04 juin 2010**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Emilie SKORZEWSKI**  
née le 24 août 1985 à Lunéville (54)

**Membres du Jury**

Président : P<sup>R</sup> Chantal FINANCE, PU-PH Virologie, Faculté de Pharmacie, UHP Nancy1  
et CHU Nancy

Juges : D<sup>R</sup> Béatrice DEMORE, MCU-PH Pharmacie clinique, Faculté de pharmacie,  
UHP Nancy 1 et CHU Nancy  
D<sup>R</sup> Thierry VIVARD, Médecin Rhumatologue, Lunéville

**UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2009-2010**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Mobilité ERASMUS et Communication**

Francine KEDZIEREWICZ

**Hygiène Sécurité**

Laurent DIEZ

**Responsable de la filière Officine :**

Francine PAULUS

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement :  
Pharmaceutique Hospitalier**

Jean-Michel SIMON

**DOYEN HONORAIRE**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**MAITRES DE CONFERENCES  
HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANT HONORAIRE**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

## ENSEIGNANTS

### PROFESSEURS

Gilles AULAGNER .....	Pharmacie clinique
Alain BAGREL.....	Biochimie
Jean-Claude BLOCK .....	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON .....	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE.....	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL.....	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER .....	Microbiologie environnementale
Max HENRY .....	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU.....	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE.....	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER .....	Biochimie
Pierre LEROY .....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT .....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA .....	Chimie thérapeutique
Patrick MENU .....	Physiologie
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS .....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN .....	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, législation pharmaceutique

### MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS .....	Parasitologie
Mariette BEAUD .....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT .....	Communication et santé
Isabelle BERTRAND.....	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN .....	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX .....	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER.....	Chimie Physique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN .....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT .....	Chimie analytique
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN .....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU .....	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY.....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL .....	Microbiologie clinique
<b>Béatrice FAIVRE .....</b>	<b>Hématologie - Génie Biologique</b>
Adel FAIZ.....	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI .....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD .....	Pharmacie clinique

Thierry HUMBERT .....	Chimie organique
Frédéric JORAND .....	Santé et environnement
Olivier JOUBERT.....	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ .....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT .....	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN .....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU .....	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS .....	Informatique
Christine PERDICAKIS .....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO .....	Pharmacologie
Virginie PICHON .....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER .....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY .....	Santé publique
Gabriel TROCKLE .....	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU .....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI .....	Pharmacie galénique

## **PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER .....

Sémiologie

## **PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD .....

Anglais

## **Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)**

Anne-Pascale PARRET.....

Directeur

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# SERMENT DES APOTHICAIRES



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

**D'**honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



**A notre Directeur de Thèse et Maître de Thèse  
Professeur FINANCE Chantal,  
PU-PH Virologie  
Faculté de Pharmacie  
UHP Nancy 1 et CHU de Nancy**

Vous m'avez fait l'honneur de présider et de diriger cette thèse.  
Soyez remerciée pour votre bienveillance et votre disponibilité.  
Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

**A notre Juge  
Docteur DEMORE Béatrice,  
MCU-PH Pharmacie clinique  
Faculté de Pharmacie  
UHP Nancy 1 et CHU de Nancy**

Vous m'avez fait l'honneur d'exercer la fonction de membre du jury.  
Je vous en remercie et soyez assurée de mon profond respect.

**A notre juge  
Docteur VIVARD Thierry,  
Médecin Rhumatologue  
Lunéville**

Soyez remercié pour le temps que vous m'avez accordé, ainsi que pour votre disponibilité.  
Recevez, en cette occasion, l'expression de ma profonde gratitude.

### **A mes parents**

Pour avoir toujours tout fait pour que mes sœurs et moi  
puissions suivre les études qui nous désirions.

Une pensée toute particulière et affectueuse à maman qui n'a pas été  
étrangère au choix du thème de cette thèse.

**A mes sœurs : Virginie et Julie**

Qui ont su me hâter dans la rédaction de cette thèse  
et qui m'ont toujours soutenue.

**A Jonathan**

Pour m'avoir apporté son aide et sa patience pour la rédaction de cette thèse.

**A mes amis :**  
**Mélina, Marie, Aurélie, Antoine, Julien...**

Avec qui j'ai passé de bons moments lors de mes études et en dehors.

**A mes grands-parents  
A ma famille,**

Et à toutes les personnes qui me sont chères.

**...MERCI**

# Table des matières

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>10</b>
<b>1ERE PARTIE : LA MALADIE ET SES ATTEINTES.....</b>	<b>12</b>
1.1 QU'EST-CE QUE LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE ET QUELLE EST SON ORIGINE ? .....	14
1.1.1 Définition de la maladie .....	14
1.1.2 Epidémiologie .....	15
1.1.3 Clinique .....	16
1.1.4 Physiopathologie.....	18
1.2 LES MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	22
1.2.1 Les manifestations rhumatismales.....	22
1.2.1.1 Les atteintes axiales : .....	23
1.2.1.2 Les atteintes périphériques .....	28
1.2.2 Les manifestations extra-articulaires .....	32
1.2.2.1 Les atteintes oculaires .....	32
1.2.2.2 Les atteintes cutanées .....	33
1.2.2.3 Les atteintes intestinales .....	34
1.2.2.4 Les atteintes cardiaques .....	34
1.2.2.5 Les atteintes pulmonaires.....	35
1.2.2.6 Les atteintes génitales .....	35
1.2.2.7 Le retentissement osseux .....	35
1.3 DIAGNOSTIC .....	38
1.3.1 Délai de diagnostic.....	38
1.3.2 Les critères de classification des spondylarthropathies.....	39
1.3.2.1 Les critères d'Amor : .....	39
1.3.2.2 Les critères de l'ESSG .....	41
1.3.3 Critères de classification de la spondylarthrite ankylosante .....	42
1.3.4 L'examen clinique.....	43
1.3.5 Les bilans sanguins.....	43
1.3.6 La radiologie .....	44
1.3.7 La démarche du diagnostic .....	47
1.4 PRONOSTIC .....	48
1.5 EVOLUTION .....	49
1.5.1 La sévérité.....	50
1.5.2 Indices d'évolution .....	51
1.5.3 Le suivi .....	60
1.5.3.1 Le suivi clinique .....	60
1.5.3.2 Le suivi biologique .....	61
1.5.3.3 Le suivi radiologique .....	61
<b>2<sup>EME</sup> PARTIE : LES TRAITEMENTS .....</b>	<b>62</b>
2.1 LES MEDICAMENTS SYMPTOMATIQUES.....	66
2.1.1 Les AINS et les COX.....	66

2.1.1.1	Recommandations des experts .....	66
2.1.1.2	Les principales molécules et leur nom commercial.....	67
2.1.1.3	Les propriétés et mécanisme d'action .....	68
2.1.1.4	Le choix de la molécule .....	70
2.1.1.5	Modalités d'administration des AINS.....	71
2.1.1.6	Efficacité des AINS dans la spondylarthrite ankylosante.....	72
2.1.1.7	Cas particulier de la phénylbutazone .....	72
2.1.2	<i>Les antalgiques</i> .....	74
2.1.3	<i>Les corticoïdes</i> .....	77
2.1.3.1	Les recommandations des experts.....	77
2.1.3.2	Les principales molécules et leur nom commercial.....	78
2.1.3.3	Mécanisme d'action .....	78
2.1.3.4	Place des corticoïdes dans la thérapeutique .....	79
2.2	LES TRAITEMENTS DE FOND CLASSIQUES .....	81
2.2.1	<i>La sulfasalazine (Salazopyrine<sup>R</sup>)</i> .....	82
2.2.1.1	Structure de la sulfasalazine et activité.....	82
2.2.1.2	Les effets indésirables.....	83
2.2.1.3	Les contre indications .....	84
2.2.1.4	La posologie.....	85
2.2.2	<i>Le Méthotrexate</i> .....	85
2.2.2.1	Généralités .....	86
2.2.2.2	Utilité dans la maladie .....	86
2.2.2.3	Les effets indésirables.....	87
2.2.2.4	Les contre indications .....	88
2.2.2.5	Surveillance .....	88
2.2.2.6	Recommandation des experts.....	89
2.2.3	<i>L'azathioprine</i> .....	89
2.2.4	<i>Le pamidronate intraveineux</i> .....	89
2.2.5	<i>Le thalidomide</i> .....	90
2.2.5.1	Les effets secondaires.....	90
2.2.5.2	L'utilité dans la maladie .....	91
2.2.6	<i>Les autres traitements testés</i> .....	92
2.3	LES BIOTHERAPIES ANTI-TNF $\alpha$ .....	92
2.3.1	<i>Le TNF<math>\alpha</math></i> .....	93
2.3.2	<i>Les anti-TNF<math>\alpha</math> disponibles</i> .....	96
2.3.3	<i>Place des anti-TNF<math>\alpha</math> dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante</i> .....	97
2.3.3.1	Efficacité clinique à court terme.....	97
2.3.3.2	Efficacité à moyen terme .....	99
2.3.3.3	Effets sur les principales manifestations extra-articulaires associées .....	99
2.3.3.4	Impact sur la progression structurale .....	100
2.3.4	<i>Indication des anti-TNF<math>\alpha</math> chez une personne atteinte de spondylarthrite ankylosante</i> 100	
2.3.4.1	Diagnostic de spondylarthrite ankylosante.....	101
2.3.4.2	Activité de la maladie.....	101
2.3.4.3	Traitements antérieurs de la spondylarthrite ankylosante .....	102
2.3.4.4	Absence de contre indication à l'utilisation des anti-TNF $\alpha$ .....	102
2.3.5	<i>Les contre-indications</i> .....	105
2.3.6	<i>Initiation du traitement anti-TNF<math>\alpha</math></i> .....	106
2.3.6.1	Le bilan préthérapeutique .....	106
2.3.6.2	Le choix de la molécule .....	110
2.3.6.3	Les traitements associés .....	110

2.3.6.4	Suivi et surveillance à mettre en place dès l'initiation d'un traitement par anti-TNFα.....	111
<b>2.3.7</b>	<b><i>Adaptation thérapeutique.....</i></b>	<b>113</b>
2.3.7.1	Adaptation en cas de non réponse.....	114
2.3.7.2	Adaptation en cas d'intolérance.....	114
2.3.7.3	Adaptation en cas de rémission .....	115
<b>2.3.8</b>	<b><i>Quelques cas particuliers pour l'utilisation des anti-TNFα .....</i></b>	<b>116</b>
<b>2.3.9</b>	<b><i>Infliximab .....</i></b>	<b>118</b>
2.3.9.1	La molécule.....	118
2.3.9.2	L'efficacité dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante .....	119
2.3.9.3	Les effets indésirables.....	120
2.3.9.4	Prescription .....	122
<b>2.3.10</b>	<b><i>Etanercept.....</i></b>	<b>122</b>
2.3.10.1	La molécule.....	123
2.3.10.2	Efficacité dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante .....	123
2.3.10.3	Les effets indésirables.....	125
2.3.10.4	Prescription .....	126
<b>2.3.11</b>	<b><i>Adalimumab.....</i></b>	<b>126</b>
2.3.11.1	La molécule.....	127
2.3.11.2	Efficacité dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante .....	127
2.3.11.3	Les effets indésirables.....	129
2.3.11.4	La prescription.....	129
<b>2.3.12</b>	<b><i>Le golimumab .....</i></b>	<b>130</b>
2.3.12.1	La molécule.....	130
2.3.12.2	Efficacité dans la spondylarthrite ankylosante .....	131
2.3.12.3	Les effets indésirables.....	132
<b>2.3.13</b>	<b><i>Autres biothérapies en études.....</i></b>	<b>133</b>
<b>2.4</b>	<b>LA CHIRURGIE .....</b>	<b>134</b>
<b>2.5</b>	<b>LA REEDUCATION .....</b>	<b>136</b>
2.5.1	<i>Objectifs .....</i>	136
2.5.2	<i>Les principaux moyens de rééducation.....</i>	137
2.5.3	<i>Les orthèses.....</i>	138
2.5.4	<i>La kinésithérapie .....</i>	139
2.5.5	<i>Efficacité au cours de la spondylarthrite ankylosante .....</i>	139
2.5.6	<i>La stratégie d'utilisation de la rééducation .....</i>	141
2.5.6.1	Le principe .....	141
2.5.6.2	Les indications .....	141

### **3<sup>EME</sup> PARTIE : LA VIE QUOTIDIENNE..... 143**

<b>3.1</b>	<b>LA DOULEUR ET LA FATIGUE .....</b>	<b>145</b>
3.1.1	<i>La douleur .....</i>	145
3.1.2	<i>La fatigue .....</i>	147
3.1.3	<i>Les conséquences psychologiques.....</i>	149
<b>3.2</b>	<b>ACTIVITE SPORTIVE ET THERMALISME .....</b>	<b>150</b>
3.2.1	<i>L'activité sportive .....</i>	150
3.2.2	<i>Le thermalisme.....</i>	151
<b>3.3</b>	<b>L'ACTIVITE PROFESSIONNELLE .....</b>	<b>152</b>
<b>3.4</b>	<b>LE REGARD DES AUTRES.....</b>	<b>155</b>
<b>3.5</b>	<b>L'ALIMENTATION .....</b>	<b>156</b>

3.6	LA GROSSESSE .....	158
3.7	QUELQUES REPERES ADMINISTRATIFS.....	159
3.7.1	<i>ALD</i> .....	159
3.7.2	<i>La pension d'invalidité</i> .....	160
3.7.3	<i>L'allocation aux adultes handicapés (AAH)</i> .....	161
3.7.4	<i>Autres aides possibles</i> .....	162
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>164</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>169</b>
	<b>SITES CONSULTES.....</b>	<b>176</b>

# Abréviations

**5ASAS** : 5-Aminosalicilylique

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

**ALD** : Affectation Longue Durée

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**AMPc** : Adénosine Monophosphate Cyclique

**AP1** : Activator Protein 1

**ARNm** : Acide Ribonucléique Messenger

**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation

**AVK** : Anti-Vitamine K

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

**BASFI** : Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

**BASMI** : Bath Ankylosing Spondylitis Matrology Index

**BASRI** : Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index

**BPCO** : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

**CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

**COX** : Cyclooxygénase

**CRP** : Protéine C Réactive

**EMA** : Agence européenne du médicament

**ESSG** : European Spondylarthropathy Study Groupe

**EVA** : Echelle Visuelle Analogique

**G6PD** : Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase

**HLA** : Human Leucocyte Antigen

**IDR** : Intra-Dermo Réaction

**Ig** : Immunoglobuline

**IL** : Interleukine

**IL1-RA** : Antagoniste du Récepteur de l'Interleukine 1

**IMiDs** : Immunomodulatory imide drugs

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**LPS** : Lipopolysaccharide

**MAP** : Mitogen Activated Proteins

**NK $\kappa$ B** : Nuclear Factor kappa B

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PG** : Prostaglandine

**SeICIDs** : Selective Cytokines Inhibitory Drugs

**TGF** : Transforming Growth Factor

**TNF** : Tumor Necrosis Factor

**VS** : Vitesse de Sédimentation

# Figures

<b>Fig 1</b> : Spondylarthropathies.....	13
<b>Fig 2</b> : Schéma d'une articulation mobile.....	17
<b>Fig 3</b> : Structure d'un CMH de classe I.....	20
<b>Fig 4</b> : Anatomie du rachis.....	23
<b>Fig 5</b> : Les différentes attitudes anormales observées dans la spondylarthrite ankylosante.....	25
<b>Fig 6</b> : Représentation de la fusion de l'articulation sacro-iliaque et vertébrale.....	27
<b>Fig 7</b> : Représentation des articulations touchées par les atteintes thoraciques.....	28
<b>Fig 8</b> : Représentation de l'enthèse du tendon d'Achille.....	29
<b>Fig 9</b> : Radiographies montrant l'aspect des sacro-iliaque.....	45
<b>Fig 10</b> : Radiographies du rachis de profil.....	45
<b>Fig 11</b> : Radiographie du rachis de face.....	46
<b>Fig 12</b> : Mécanisme d'action des AINS.....	69
<b>Fig 13</b> : Représentation des paliers d'analgésiques selon OMS.....	76
<b>Fig 14</b> : Mécanisme d'action des anti-TNF $\alpha$ .....	96
<b>Fig 15</b> : Représentation schématique de l'infliximab .....	118
<b>Fig 16</b> : Représentation schématique de l'etanercept .....	122
<b>Fig 17</b> : Représentation schématique de l'adalimumab .....	126
<b>Fig 18</b> : Echelle visuelle analogique.....	146

# Tableaux

<b>Tableau 1</b> : Critères de classification des spondylarthropathies d'Amor.....	40
<b>Tableau 2</b> : Critères de classification de l'ESG (1991).....	41
<b>Tableau 3</b> : Critères de New York modifiés (1984).....	42
<b>Tableau 4</b> : BASFI.....	52
<b>Tableau 5</b> : BASDAI.....	54
<b>Tableau 6</b> : BASRI.....	56
<b>Tableau 7</b> : BASMI.....	57
<b>Tableau 8</b> : Critères de réponse selon le groupe ASAS.....	65
<b>Tableau 9</b> : Les principaux AINS.....	67
<b>Tableau 10</b> : Antalgiques non morphiniques.....	74
<b>Tableau 11</b> : Les principaux corticoïdes.....	78
<b>Tableau 12</b> : Principales études pivots ayant évalué la réponse clinique sous anti-TNF $\alpha$ dans la spondylarthrite ankylosante.....	98
<b>Tableau 13</b> : Recommandations d'utilisation des anti-TNF $\alpha$ : indication.....	104
<b>Tableau 14</b> : Recommandations d'utilisation des anti-TNF : indication (suite).....	105
<b>Tableau 15</b> : Recommandation de l'AFSSAPS concernant le dépistage et la prise en charge d'une tuberculose latente avant la mise en route d'un anti-TNF $\alpha$ .....	108
<b>Tableau 16</b> : Recommandations d'utilisation des anti-TNF $\alpha$ : initiation.....	112
<b>Tableau 17</b> : Recommandations d'utilisation des anti-TNF $\alpha$ : initiation (suite).....	113

<b>Tableau 18</b> : Recommandations d'utilisation des anti-TNF $\alpha$ : adaptation.....	116
<b>Tableau 19</b> : Résultats de l'étude.....	124
<b>Tableau 20</b> : Résultats de l'étude.....	128

# Introduction

Nous avons choisi de traiter dans ce document, la spondylarthrite ankylosante. Il s'agit d'une maladie peu ou mal connue. Pourtant cette maladie fait partie des pathologies pouvant bénéficier du régime ALD (affectation longue durée : tous les soins la concernant sont pris en charge à 100 % par la sécurité sociale, sur demande d'un médecin). La spondylarthrite ankylosante n'est pas une maladie rare, ni une maladie orpheline. Elle représente la moitié des cas des spondylarthropathies (rhumatismes inflammatoires qui se caractérisent par une atteinte inflammatoire du squelette axial ou périphérique, par une atteinte extra articulaire et une composante génétique commune). La prévalence des spondylarthropathies est dans la population générale de 0.3 % autant que pour la polyarthrite rhumatoïde (enquête épidémiologique nationale GUILLEMIN-SARAUX 2002). C'est une maladie peu connue pourtant il semblerait qu'elle soit le plus ancien rhumatisme inflammatoire : des traces ont été retrouvées sur un squelette datant de l'ère néolithique (5000 à 5500 avant JC). Sa méconnaissance contribue à retarder le diagnostic.

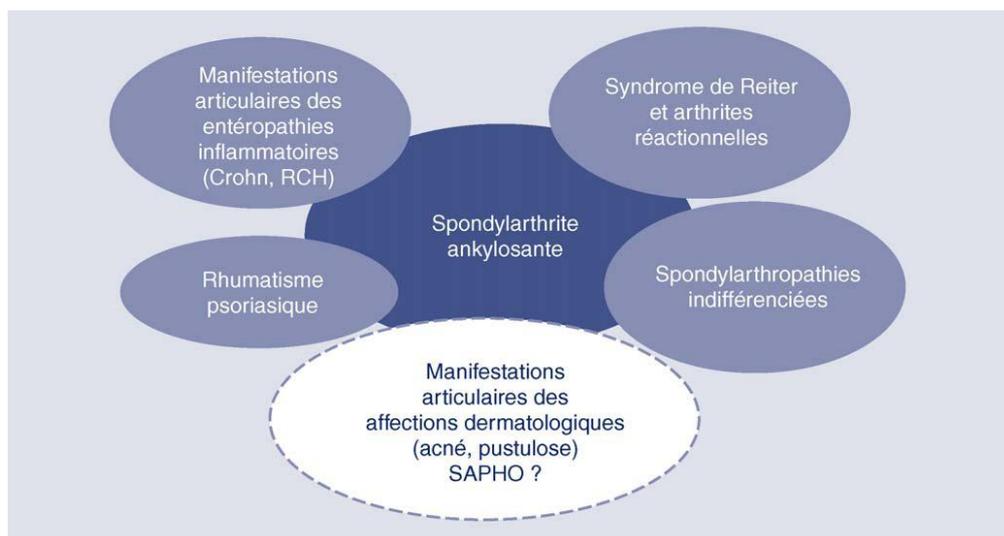
Il s'agit d'une maladie d'enraidissement, douloureuse, de nature inflammatoire responsable d'une ankylose osseuse du squelette axial mais pouvant toucher toutes les articulations. Des manifestations périphériques moins spécifiques sont fréquentes ce qui augmente la difficulté du diagnostic.

La première partie de ce mémoire de thèse portera sur la maladie et ses atteintes. On expliquera ce qu'est cette maladie. La deuxième partie détaillera les traitements, aussi bien médicamenteux que chirurgicaux. La troisième partie permettra de faire le point sur la prise en charge dans la vie quotidienne et les conseils associés, avec les repères administratifs, les démarches pouvant être effectuées et les organismes à contacter en cas d'atteinte de la maladie.

# **1ère partie : La maladie et ses atteintes**

Les spondylarthropathies constituent un groupe de rhumatismes inflammatoires qui ont en commun des caractéristiques articulaires surtout vertébrales, extra-articulaires et génétiques. La forme la plus fréquente est la spondylarthrite. Le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les arthrites liées aux entérocolopathies inflammatoires, et les spondylarthropathies indifférenciées font partie de ce groupe (fig 1). Les manifestations des spondylarthropathies sont les suivantes :

- Les manifestations rhumatologiques : avec des atteintes axiales (douleurs fessières, rachidiennes et de la poitrine), des atteintes articulaires périphériques (arthrite des grosses articulations, et d'autres douleurs très localisées sur un talon), et des enthésiopathies (douleurs du talon et d'autres douleurs très localisées sur un tendon).
- Le terrain génétique : avec la présence de l'antigène HLA B27 ou des notions de maladies analogues dans la famille.
- Les manifestations extra articulaires : atteintes oculaires (uvéites), cutanées (psoriasis), digestives (entérocolopathies).



**Fig 1** : Spondylarthropathies (d'après J. SIBILIA, *et al.*, 2005)

En France la prévalence des spondylarthropathies dans la population est estimée à 0.3 % d'après l'enquête d'EPIRHUM (SARAUX A., *et al.*, 2003), et d'après cette même

enquête la prévalence des polyarthrites rhumatoïdes est identique. La spondylarthrite représente la moitié des cas des spondylarthropathies.

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

### 1.1.1 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'œil 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.

### 1.1.2 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 débiter 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 œdèmes 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.

### 1.1.3 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 2). 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.

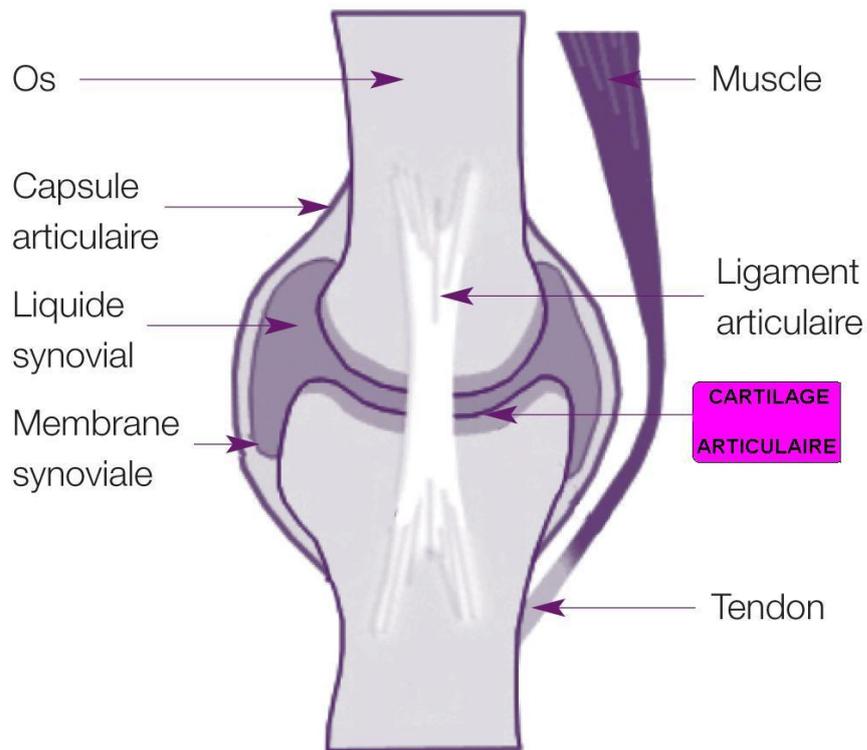


Fig 2 : Schéma d'une articulation mobile (d'après <http://www.ponroy.com>)

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.

#### 1.1.4 Physiopathologie

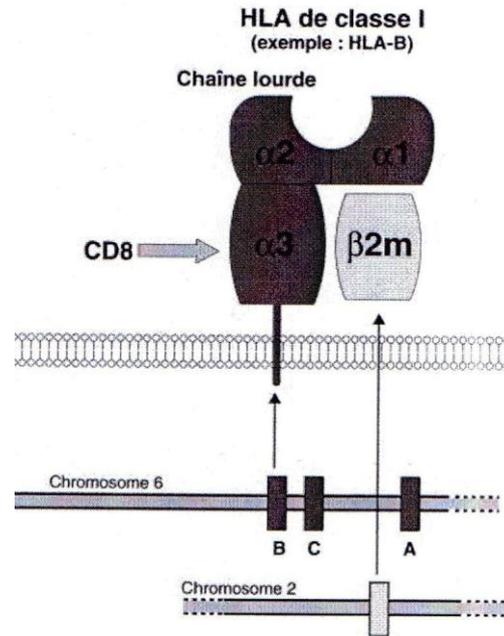
La physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante est une des énigmes de la rhumatologie. Cependant l'association de la maladie, avec le gène HLA-B27 est connue depuis le début des années 70 (ARMSTRONG R. D., *et al.*, 1983). Dans cette étude, la fréquence du gène HLA-B27 chez les malades est de 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<sup>ème</sup> 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 3). Plusieurs théories circulent sur le rôle du gène HLA-B27 dans les spondylarthropathies.



**Fig 3 :** Structure d'un CMH 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 beta-2-microglobuline (beta 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 6<sup>ème</sup> et la 10<sup>ème</sup> semaine une maladie inflammatoire proche de la spondylarthropathie humaine : une pathologie inflammatoire digestive, des arthrites des pattes arrières associées à des lésions périodiscals 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 (BREBAN M., et al., 2006)

## 1.2 Les manifestations cliniques

### 1.2.1 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.

### 1.2.1.1 Les atteintes axiales :

#### Les atteintes rachidiennes

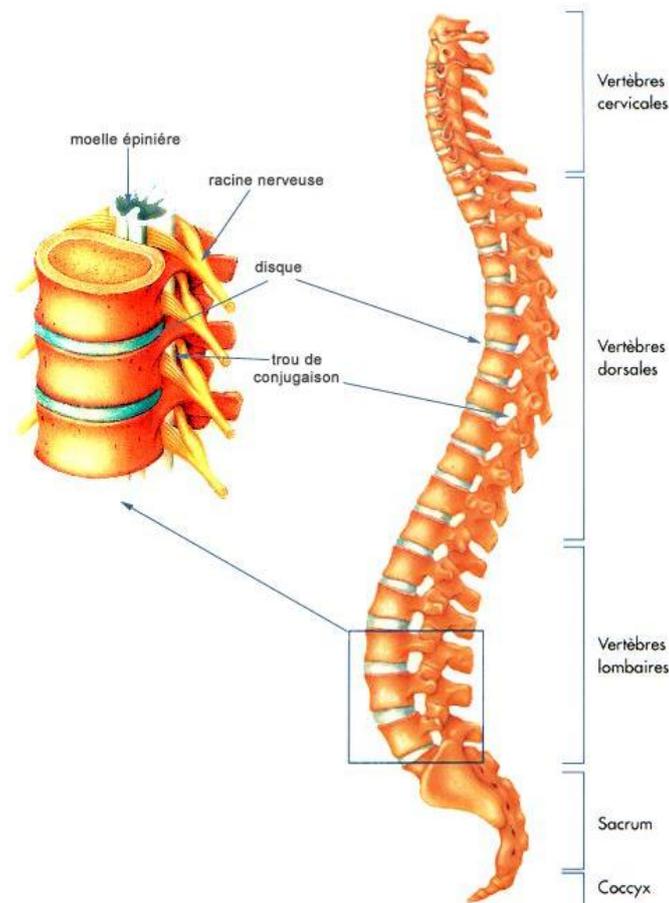


Fig 4 : Anatomie du rachis (d'après [www.medecine-et-sante.com](http://www.medecine-et-sante.com))

Le symptôme principal de la spondylarthrite ankylosante est l'atteinte de la colonne vertébrale ou rachis au niveau cervical, dorsal ou lombaire (fig 4). 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.

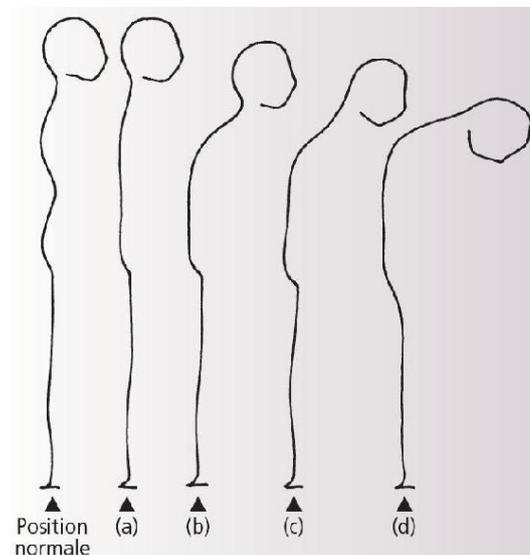
Les rachialgies inflammatoires touchent souvent le rachis lombaire haut et dorsal bas (la région dorso-lombaire). L'atteinte rachidienne suit souvent une progression ascendante des fesses vers le rachis dorsal. Elle s'accompagne d'une raideur vertébrale. L'atteinte rachidienne peut provoquer une perte 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 fœtale : 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 5). 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).



**Fig 5** : Les différentes attitudes anormales observées dans la spondylarthrite ankylosante

(d'après DOUGADOS M., 2005)

## Manifestations lombo-pelviennes

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

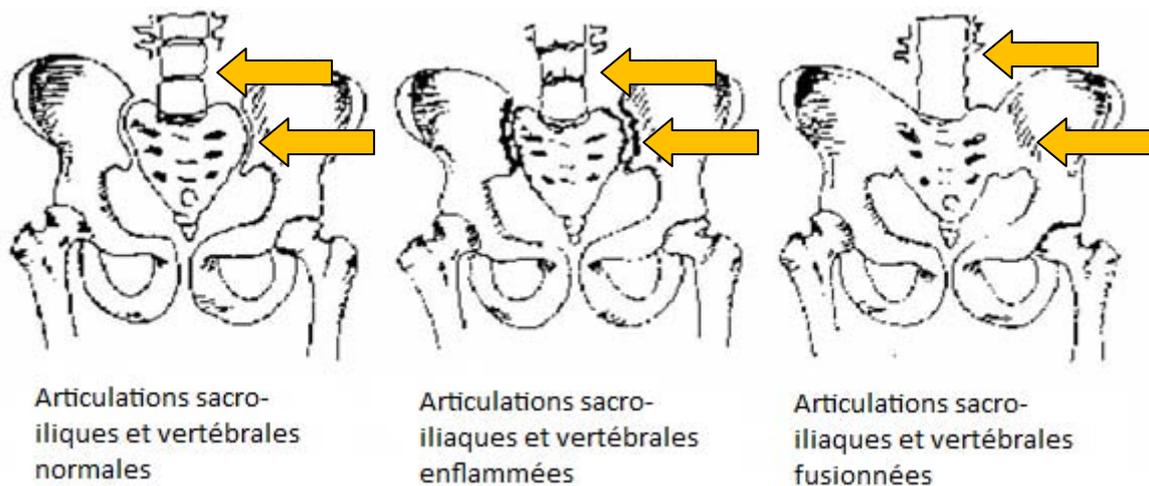
Les douleurs fessières et lombaires ont un rythme inflammatoire, qui prédomine dans la deuxième partie de la nuit. Les douleurs réveillent en provoquant un sommeil entrecoupé de réveils brefs dans un premier temps, puis elles obligent le malade à se lever dans la nuit pour bouger et pour faire disparaître 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-ilite 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-ilite est douloureuse et l'évolution peut mener à l'ankylose articulaire mais ce n'est pas un handicap (fig 6). 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.



**Fig 6 :** Représentation de la fusion de l'articulation sacro-iliaque et vertébrale

(d'après <http://www.arthrite.ca>)

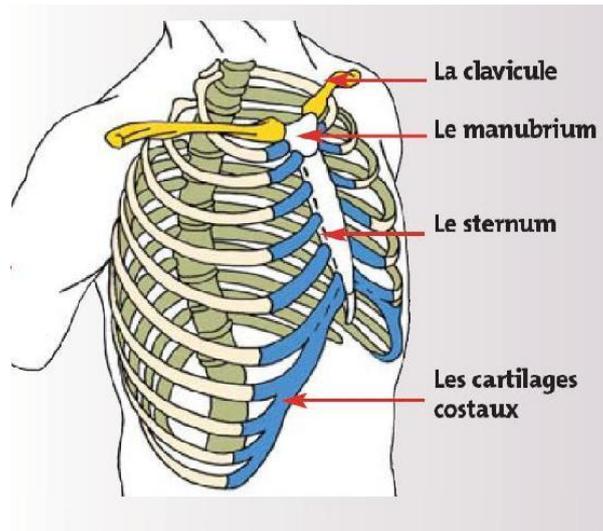
La persistance de la répétition pendant une durée prolongée au-delà de trois mois est une particularité essentielle des cycles douloureux de la colonne vertébrale.

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.

### **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 7). 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.



**Fig 7** : Représentation des articulations touchées par les atteintes thoraciques  
(d'après DOUGADOS M., 2005)

### ***1.2.1.2 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.

### **Les arthrites**

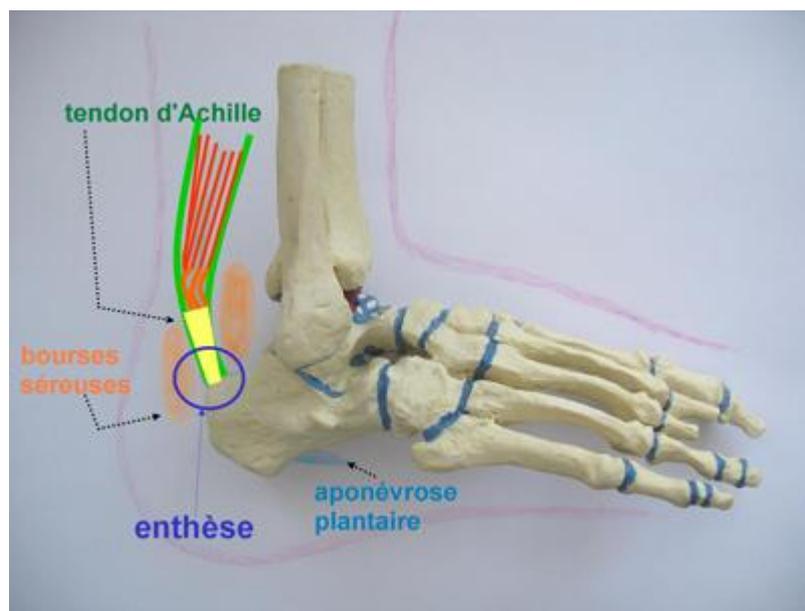
La fréquence des arthrites des membres dans la spondylarthrite ankylosante est estimée entre 30 à 50 %. L'arthrite se manifeste par des inflammations du tissu qui recouvre l'articulation (appelé la membrane synoviale). Les symptômes sont spécifiques. L'articulation gonfle et elle est chaude. Il se produit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

### Les atteintes enthésiques



**Fig 8** : 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 8). 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 épaissement 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

ligaments 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 (BREBAN M., 2004) (CLAUDEPIERRE P., *et al.*, 2005).

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.

## 1.2.2 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.

### 1.2.2.1 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'œil. 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 œil puis l'autre. L'œil 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 œil, on parle d'œil dominant. L'uvéite récidivante peut être responsable d'accolement inflammatoire. L'iris risque de s'accrocher 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 (BREBAN M., 2004).

### *1.2.2.2 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.

### *1.2.2.3 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, d'après BAETEN D., *et al.*, 2002.

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

### *1.2.2.4 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 cœur). Une auscultation, un bilan clinique et un électrocardiogramme doivent être réalisés pour dépister ces atteintes.

### *1.2.2.5 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. (EL MAGHRAOUI A., 2005).

### *1.2.2.6 Les atteintes génitales*

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 (BREBAN M., 2004).

### *1.2.2.7 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 $\alpha$  (tumor nécrosis 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) $_2$ D $_3$  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, iatrogènes) 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 $\alpha$  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 (EL MAGHRAOUI A., 2004) (ARDIZZONE M., *et al.*, 2006).

## 1.3 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.

### 1.3.1 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.

### 1.3.2 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).

#### 1.3.2.1 Les critères d'Amor :

Le diagnostic de spondylarthropathie est posé quand le score est supérieur ou égal à 6 points (tableau 1). La sensibilité est de 92 % et la spécificité est de 98%. (AMOR B., *et al.*, 1990).

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
	Présence ou antécédent de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entérocolopathie chronique	2
Signe radiologique	Sacro-iliite radiologique $\geq$ stade 2 si bilatérale ou $\geq$ 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

**Tableau 1** : Critères de classification des spondylarthropathies d'Amor (1990)

### 1.3.2.2 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 2). La sensibilité est de 87 % et la spécificité est de 96 %. (DOUGADOS M., *et al.*, 1991)

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
	Entérocolopathie inflammatoire chronique
	Douleurs fessières à bascule
	Enthésopathie (achilléenne ou plantaire)
	Sacro-iliite radiologique (stade $\geq 2$ si bilatéral, stade $\geq 3$ si unilatéral)

**Tableau 2** : 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

### 1.3.3 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 % (VAN DER LINDEN SM., *et al.*, 1984). 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.

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 $\geq 2$ ou unilatérale de grade 3 ou 4

**Tableau 3** : 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.

### 1.3.4 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 (VAN DER LINDEN SM., *et al.*, 1984). La mobilité thoracique se mesure au niveau du 4<sup>ème</sup> 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 talagies, les doigts en saucisse, des uvéites, du psoriasis...

### 1.3.5 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 (VAN DER LINDEN S., *et al.*, 2005). La VS et la CRP sont des marqueurs de l'inflammation.

### 1.3.6 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 9).



**Fig 9 :** 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](http://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 10 et 11).



**Fig 10 :** Radiographies du rachis de profil, à gauche une personne atteint de spondylarthritis et à droite d'une personne normale (d'après [www.lecofer.org](http://www.lecofer.org))



**Fig 11** : Radiographie du rachis de face, à gauche d'une personne atteint de spondylarthrite et à droite d'une personne normale (d'après [www.lecofer.org](http://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 œdèmes 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 (PAVY S., *et al.*, 2007).

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).

### 1.3.7 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.

## 1.4 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 (AMOR B., 2003).

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 (d'après BROWN M.A., *et al.*, 2003). 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- (FREESTON J., *et al.*, 2007).

## 1.5 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.

### 1.5.1 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.

### 1.5.2 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 4)
- L'activité de la maladie est évaluée par le BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (GARRET S.L., *et al.*, 1994) (tableau 5)
- L'évolution radiographique est évaluée par le BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) (MACKAY K., *et al.*, 1998) (tableau 6)
- L'évolution générale de la maladie est évaluée par le BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) (JENKINSON T., *et al.*, 1994) (tableau 7)

## BASFI

(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

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

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

*Sans aucune difficulté* | \_\_\_\_\_ | *Impossible*

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

*Sans aucune difficulté* | \_\_\_\_\_ | *Impossible*

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

*Sans aucune difficulté* | \_\_\_\_\_ | *Impossible*

- Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accoudoir sans utiliser vos mains ou toute autre aide ?

*Sans aucune difficulté* | \_\_\_\_\_ | *Impossible*

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

*Sans aucune difficulté* | \_\_\_\_\_ | *Impossible*

- 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 4 : 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 5 : 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 6 : BASRI**

# BASMI

(Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

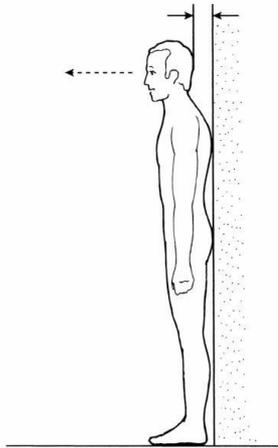


Fig 1 : BASMI 1

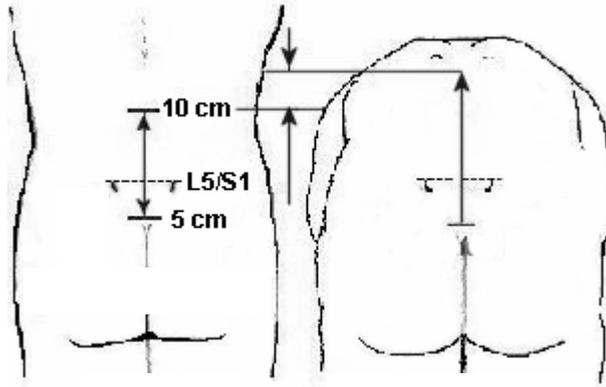


Fig 2 : BASMI 2

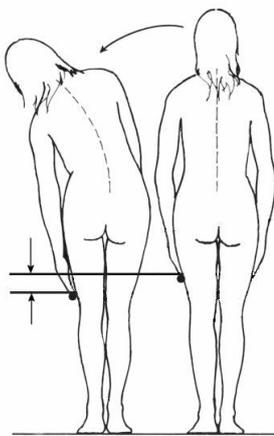


Fig 3 : BASMI 3

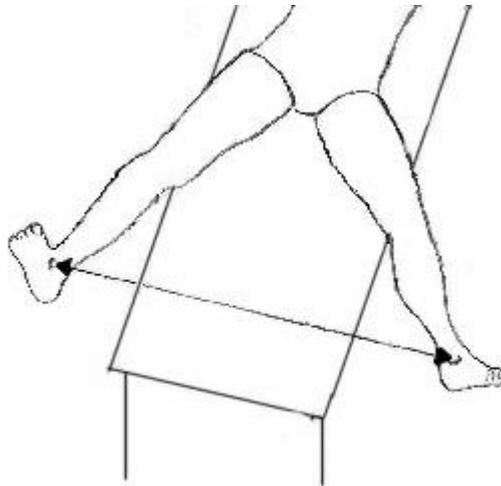
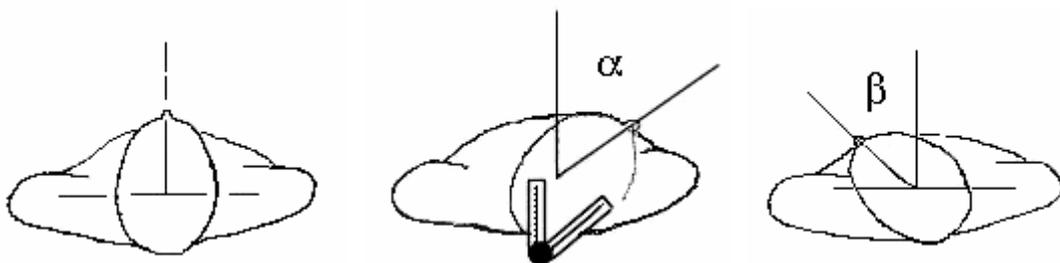


Fig 4 : BASMI 5



Patient assis, l'examineur debout derrière le patient.

Fig 5 : 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-maur (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 7 : BASMI**

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

### 1.5.3 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.

#### 1.5.3.1 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.

### *1.5.3.2 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.

### *1.5.3.3 Le suivi radiologique*

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

## **2<sup>ème</sup> partie : 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) (ANDERSON J.J., *et al.*, 2001).

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 :
  - Appréciation globale du patient : évaluée grâce à une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 100
  - Douleur : évaluée grâce à une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 100
  - Fonction : évaluée grâce au BASFI exprimé de 0 à 100
  - L'inflammation est évaluée par :
    - 1<sup>er</sup> choix : la moyenne des deux dernières questions du BASDAI concernant l'intensité et la durée de la raideur matinale, de 0 à 100
    - 2<sup>ème</sup> 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 8 :** Critères de réponse selon le groupe ASAS (ANDERSON J.J., *et al.*, 2001)

## 2.1 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.

### 2.1.1 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.

#### 2.1.1.1 Recommandations des experts

Des recommandations ont été établies par des rencontres d'experts en rhumatologie en 2006 (LAVIE F., *et al.*, 2007) :

- 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.

### 2.1.1.2 Les principales molécules et leur nom commercial

Classe	Principe actif	nom commercial
Acide acétysalicylique	Acide Acétylsalicylique	Aspégic <sup>R</sup> , Aspirine <sup>R</sup> , Aspro <sup>R</sup> ...
Indoliques et dérivés	Indométacine	Chrono-indocid <sup>R</sup> , Indocid <sup>R</sup>
	Sulindac	Arthrocine <sup>R</sup>
Arylcarboxyliques	Acéclofénac	Cartex <sup>R</sup>
	Acide tiaprofénique	Surgam <sup>R</sup> , Végadéine <sup>R</sup>
	Alminoprofène	Minalfène <sup>R</sup>
	Diclofénac	Flector <sup>R</sup> , Voltarène <sup>R</sup> , Artotec <sup>R</sup> , Xenid <sup>R</sup>
	Etodolac	Lodine <sup>R</sup>
	Diflusal	Dolobis <sup>R</sup>
	Flubiprofène	Antadys <sup>R</sup> , Cébutid <sup>R</sup>
	Ibuprofène	Advil <sup>R</sup> , Antarène <sup>R</sup> , Brufen <sup>R</sup> , Spifen <sup>R</sup> , Nureflex <sup>R</sup> ...
	Kétoprofène	Bi-profénid <sup>R</sup> , Ketum <sup>R</sup> , Profénid <sup>R</sup> , Toprec <sup>R</sup> , Topfena <sup>R</sup>
	Nabumétone	Nabucox <sup>R</sup>
Oxicam	Naproxène	Apranax <sup>R</sup> , Naprosyne <sup>R</sup>
	Méloxicam	Mobic <sup>R</sup>
	Piroxicam	Brexin <sup>R</sup> , Cycladol <sup>R</sup> , Feldène <sup>R</sup> , Proxalyoc <sup>R</sup> , Inflaced <sup>R</sup> ...
	Ténoxiam	Tilcotil <sup>R</sup>
Fenamate	Acide niflumique	Nifluril <sup>R</sup>
Pyrazole	Phénylbutazone	Butazolidine <sup>R</sup>
Autres	Nimésulide	Nexen <sup>R</sup>
Inbiteur sélectif de COX2	Célécoxib	Célébrex <sup>R</sup>

Tableau 9 : Les principaux AINS (DOROSZ P., 2007)

Les différentes classes chimiques des AINS ( tableau 9) ne présagent en rien de l'efficacité et de la tolérance des AINS.

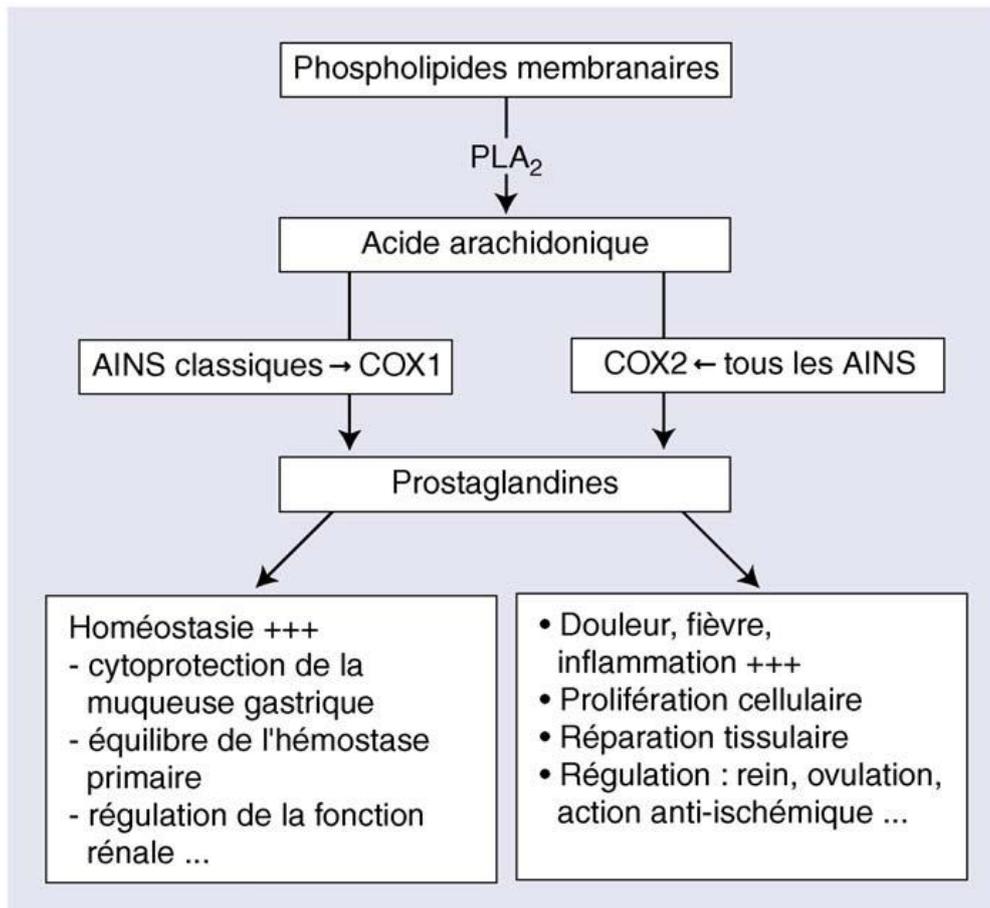
En France, le Vioxx<sup>R</sup> (un inhibiteur sélectif de COX-2) a été retiré du marché (BANNWARTH B., 2005).

### *2.1.1.3 Les propriétés et mécanisme d'action*

L'activité la plus recherchée des AINS dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante est l'activité anti inflammatoire grâce à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Malgré leur hétérogénéité chimique les AINS ont un mode d'action commun.

La réaction inflammatoire chronique implique des produits de la cascade arachidonique ainsi que des cytokines dont l'interleukine 1.

L'action commune et unanimement reconnue des AINS est d'inhiber l'une des deux enzymes de dégradation de l'acide arachidonique, la cyclooxygénase (COX). Il se produit ensuite une diminution de la synthèse des prostaglandines (PG) : PGE1, PGE2, PGF alpha et PGF2alpha (fig 12). La plupart des AINS agissent aussi bien sur la COX -1 que sur la COX-2. Le célécoxib est le seul AINS COX-2 sélectif (ou Coxib) commercialisé en France.



**Fig 12** : Mécanisme d'action des AINS (BANNWARTH B., 2005)

COX-1 est constitutive dans les tissus car elle est exprimée à l'état de base dans de nombreux tissus où elle joue un rôle dans des fonctions physiologiques importantes, comme l'agrégation plaquettaire, la perfusion rénale, le maintien de l'intégrité de l'épithélium gastrique. La COX-2 est induite par les phénomènes inflammatoires au niveau du lieu de l'inflammation. L'inhibition de la COX-1 est responsable d'un grand nombre d'effets secondaires (au niveau gastro-intestinal et rénal entre autres), alors que l'inhibition de la COX-2 est responsable d'effets le plus souvent souhaités.

L'AINS COX-2 sélectif est un inhibiteur spécifique de la COX-2 et n'agirait que sur l'excès de prostaglandines au site inflammatoire. Le développement des Coxib est fondé sur la notion expérimentale où seules les PG issues de COX-2 participent aux processus algogènes et inflammatoires. Les COX-2 respectent les PG dans les tissus sains, notamment au niveau du tractus gastro-intestinal. Cependant l'action sur la COX-2 physiologique rénale

explique en partie les accidents cardiovasculaires graves occasionnés lors d'une prise au long cours par le biais d'une hausse de la tension artérielle (mais ces effets indésirables sont comparables à ceux des AINS classiques).

#### *2.1.1.4 Le choix de la molécule*

Les AINS se distinguent les uns des autres par une efficacité et une toxicité extrêmement variables d'une molécule à une autre et d'un patient à un autre.

En pratique, il est impossible de prévoir individuellement quel sera l'AINS le plus efficace et le mieux toléré. Les médecins procèdent donc à plusieurs essais successifs.

Quand le médecin a trouvé une molécule d'AINS qui a une bonne efficacité et une bonne tolérance pour un patient donné, il n'y a pas d'avantage à en changer.

En cas d'échec, après quelques jours de traitement (dose maximale pendant au moins 2 à 4 semaines), il convient de faire l'essai d'un autre AINS. Avant de conclure à l'échec des AINS, il convient d'essayer au moins 3 à 5 AINS. Il est entendu par échec d'un AINS, un AINS qui ne soulage pas assez les douleurs ou qui est mal supporté par le malade (BREBAN M., 2004).

Les Coxibs par rapport aux AINS classiques, ont comme avantage de ne pas modifier la fonction plaquettaire, d'avoir une meilleure tolérance gastrique et ont un risque moindre d'accident ulcéreux grave. (BANNWARTH B., 2005). Ils ont une efficacité analogue à celle des AINS classiques. Des essais cliniques attestent par ailleurs que le célécoxib est au moins équivalent au kétoprofène dans la spondylarthrite ankylosante. Les Coxibs pourront être utilisés en cas de traitement anticoagulant concomitant ou de risque hémorragique.

L'acide acétylsalicylique ou aspirine, est très peu employé au cours de la spondylarthrite ankylosante, car il entraîne de nombreux effets secondaires digestifs.

La phénylbutazone est un AINS responsable de complications hématologiques sévères (agranulocytose). Elle n'est utilisée qu'en dernier recours après échec de plusieurs traitements par AINS, dans les formes rebelles aux AINS.

En France les AINS ne possèdent pas tous l'indication pour la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante dans leur AMM, ex : Nexen<sup>R</sup>...

#### *2.1.1.5 Modalités d'administration des AINS*

Les AINS s'administrent le plus souvent par la voie entérale. Les AINS sont prescrits par voie parentérale qu'au moment de la crise aiguë, où l'on souhaite obtenir une action particulièrement rapide. La voie parentérale est la voie qui permet d'avoir la plus grande rapidité d'action. Les AINS administrés par voie entérale se présentent sous forme rectale ou sous forme orale. La forme orale est celle qui est acceptée par le plus grand nombre de malades. C'est la forme la mieux adaptée aux traitements prolongés. La prise du médicament pendant le repas ralentit sa vitesse d'absorption, mais améliore parfois la tolérance fonctionnelle digestive.

La prise des AINS pendant le repas n'élimine pas leur toxicité gastrique. En effet cette toxicité est due à l'effet systémique des AINS et non à leur effet local. On retrouve cette toxicité dans les formes parentérales.

Les doses et le rythme d'administration des AINS sont à adapter en fonction du malade et des crises qu'ils vont soigner. L'AINS doit être utilisé à dose optimale avec, si possible, la prise le soir d'une forme à délitement prolongé permettant de couvrir toute la phase inflammatoire nocturne et matinale de la maladie. L'état inflammatoire se situe le plus souvent à son apogée dans la nuit, pour la spondylarthrite ankylosante. Pour les formes peu actives, une posologie faible ou moyenne et adaptée aux douleurs, semble suffire. Il est nécessaire que le malade connaisse bien sa maladie et son traitement pour pouvoir adapter ses prises d'AINS. Tant qu'il n'aura pas été prouvé que les AINS puissent empêcher l'évolution structurale de la maladie, il n'est pas nécessaire de les administrer à des patients asymptomatiques. Dès que le malade a des douleurs ou un enraidissement, le médecin ne doit pas hésiter à lui administrer des AINS. En effet, le fait de soigner ces symptômes diminuent le risque d'enraidissement en entretenant la souplesse articulaire et tendineuse.

Dans les formes sévères de la maladie, l'objectif principal est de couvrir suffisamment les douleurs dans la journée et la nuit avec un AINS efficace et bien toléré. Pour cela il est souvent nécessaire d'augmenter les posologies (au-delà des posologies recommandées) ou d'utiliser des AINS à demi-vie plus longue (les formes retards). Pour les AINS à demi-vie plus longue, l'équilibre est plus long à atteindre. Chez les malades qui répondent bien à ce traitement la couverture est plus stable qu'avec d'autres AINS, mais il y a un risque accru de voir apparaître des effets secondaires (BREBAN M., 2004).

Les AINS doivent être pris tant que les douleurs et la raideur inflammatoire persiste.

#### ***2.1.1.6 Efficacité des AINS dans la spondylarthrite ankylosante***

De nombreuses études ont été réalisées pour démontrer l'efficacité des AINS dans la spondylarthrite ankylosante. (LAVIE F., *et al.*, 2007). 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.

#### ***2.1.1.7 Cas particulier de la phénylbutazone***

La phénylbutazone commercialisée sous le nom de Butazolidine<sup>R</sup> a été l'un des tous premiers AINS utilisés pour traiter la spondylarthrite ankylosante. Elle s'est révélée rapidement et particulièrement efficace chez les patients souffrant de spondylarthrite ankylosante.

La phénylbutazone est réservée aux formes de spondylarthrite qui résistent aux autres AINS, du fait de ses effets indésirables majeurs. Ce produit est éliminé très lentement de l'organisme (cinq jours pour une élimination de 50 %). Il a une durée d'action longue

permettant de diminuer la fréquence des prises. Mais, cette présence prolongée de la molécule dans l'organisme expose également à un risque accru d'effets secondaires.

Dans la plupart des cas, la phénylbutazone fait disparaître complètement les douleurs sacro-iliaques et vertébrales, supprime ou atténue la raideur du rachis dans la mesure où cette raideur n'est pas due à l'ankylose. Mais la tolérance est médiocre, surtout avec les complications hématologiques sévères comme l'agranulocytose. Lors du traitement une surveillance s'impose (VIDAL) :

- Une numération de formule sanguine et une numération plaquettaire en début de traitement et en cours de traitement, s'impose. Toute perturbation doit entraîner un arrêt du traitement.
- L'apparition au cours du traitement d'une fièvre, une angine, une stomatite, un purpura, un saignement prolongé impose l'arrêt immédiat du traitement et une numération sanguine en urgence. Il faut prévenir le patient qu'il doit consulter son médecin le plus rapidement possible s'il voit apparaître un de ces signes.

La phénylbutazone a les mêmes contre indications que les AINS. Elle a en plus des contre indications qui lui sont propres :

- Hypertension artérielle non contrôlée
- Antécédents ou existence de diathèse hémorragique, d'hémopathie et d'atteinte des lignées sanguines
- Affections thyroïdiennes
- Lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren
- Anticoagulant oraux, méthotrexate
- Rectite ou rectorragie récente (pour les suppositoires)

En plus des effets secondaires des AINS la phénylbutazone peut provoquer :

- Des troubles hématologiques : rares cas d'anémie, anémie hémolytique, thrombopénie, neutropénie, agranulocytose, pancytopénie, aplasie médullaire
- Des effets endocriniens : rares cas d'hypothyroïdie

### 2.1.2 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.

Principe actif	Nom commercial
Paracétamol	Doliprane <sup>R</sup> , Efferalgan <sup>R</sup> , Dafalgan <sup>R</sup> ...
Floctafénine	Idarac <sup>R</sup>
Néfopam	Acupan <sup>R</sup>

**Tableau 10** : Antalgiques non morphiniques (DOROSZ P., 2007)

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 (Codolipran<sup>R</sup>, Efferalgan codéiné<sup>R</sup>...), De tramadol (Topalgic<sup>R</sup>, Contramal<sup>R</sup>...), ou de paracétamol et de tramadol (Zaldiar<sup>R</sup>, Ixprim<sup>R</sup>...). L'association de paracétamol et de dextropropoxyphène (Diantalvic<sup>R</sup>, Di-algirex<sup>R</sup>, Propofan<sup>R</sup>...) 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 13). 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 Moscontin<sup>R</sup>, le Skenan<sup>R</sup>, l'Actiskenan<sup>R</sup>... 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 ( $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\lambda$ ). Ils agissent donc au niveau central.

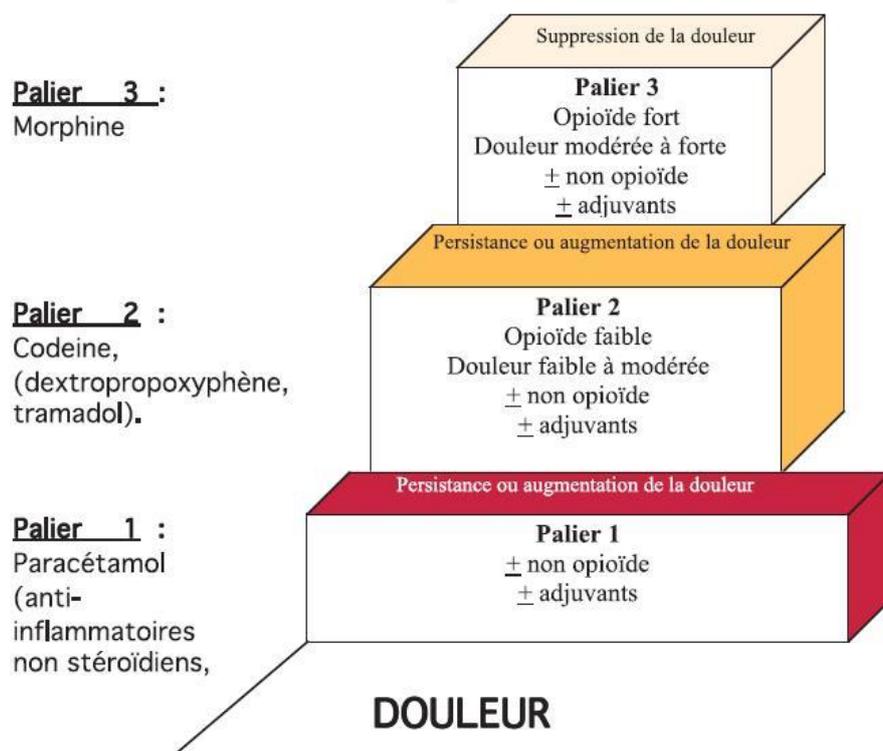


Fig 13 : Représentation des paliers d'analgésiques selon OMS (MONTASTRUC J.L., 2005)

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.

### 2.1.3 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 intra-veineuse (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.

#### 2.1.3.1 Les recommandations des experts

Des recommandations ont été établies par des rencontres d'experts en rhumatologie en 2006 (LAVIE F, *et al.*, 2007) :

- 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.

### 2.1.3.2 Les principales molécules et leur nom commercial

Principe actif	Nom commercial	Utilisation
Prednisone	Cortancyl <sup>R</sup>	voie orale
Prednisolone	Hydrocortancyl <sup>R</sup> , Solupred <sup>R</sup>	voie orale
	Hydrocortancyl <sup>R</sup> 2,5 %	infiltration
Méthylprednisolone	Depo-medrol <sup>R</sup>	injectable
	Medrol <sup>R</sup>	voie orale
	Solumedrol <sup>R</sup>	infiltration
Bétaméthasone	Betnesol <sup>R</sup> , Celestène <sup>R</sup>	voie orale
	Celestène <sup>R</sup> , Diprostene <sup>R</sup>	infiltration
	Celestène <sup>R</sup>	injectable
Dexaméthasone	Dectancyl <sup>R</sup>	voie orale
	Dexaméthasone <sup>R</sup>	injectable
	Soludécadron <sup>R</sup>	infiltration
Cortivazol	Altim <sup>R</sup>	infiltration
Triamcinolone	Kenacort retard <sup>R</sup>	injectable
	Hexatrione <sup>R</sup> , Kenacort retard <sup>R</sup>	infiltration

Tableau 11 : Les principaux corticoïdes (DOROSZ P., 2007)

### 2.1.3.3 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action est complexe. Les glucocorticoïdes sont capables d'inhiber toutes les phases de la réaction inflammatoire.

A très fortes doses, les glucocorticoïdes ont un effet lymphocytolytique permettant une inhibition de l'immunité à médiation cellulaire et, à un degré moindre, une diminution de la synthèse des anticorps humoraux.

#### *2.1.3.4 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 (BREDAN M., 2004).

Il n'est donc pas conseillé d'utiliser la corticothérapie par voie générale dans la spondylarthrite ankylosante sauf situations particulières (LAVIE F., *et al.*, 2007). 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.

## 2.2 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 salasopyrine et des anti-TNF $\alpha$  ont été mal évalués dans les spondylarthropathies. A l'heure des anti-TNF $\alpha$ , 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.

## 2.2.1 La sulfasalazine (Salazopyrine<sup>R</sup>)

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. (MAKSYMOWYCH W.P., *et al.*, 2002)

### 2.2.1.1 Structure de la sulfasalazine et activité

La sulfasalazine est clivée par les bactéries intestinales libérant ainsi un sulfamide : la sulfapyridine (antibactérien) et l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) ou mésalazine (anti inflammatoire). La sulfasalazine est peu absorbée dans l'intestin grêle (< 30 %), et dans le gros intestin, elle est coupée en sulfapyridine et en 5-ASA. La sulfapyridine est absorbée par la muqueuse intestinale, et elle serait la partie efficace dans la polyarthrite rhumatoïde. La sulfapyridine est responsable des effets indésirables. Dans les maladies inflammatoires intestinales, le 5-ASA exerce une action locale au niveau intestinale et serait la partie active dans les maladies inflammatoires intestinales.

Les chercheurs ne savent pas encore quelle partie de la sulfasalazine est efficace dans les inflammations des articulations périphériques de la spondylarthrite ankylosante.

La sulfasalazine est un véhicule qui permet de délivrer la sulfapyridine et le 5-ASA à des taux supérieurs à ceux obtenus avec les molécules administrées seules. Au cours de la spondylarthrite ankylosante, la sulfasalazine s'est montrée plus efficace que la sulfapyridine et la mésalazine seule (MAKSYMOWYCH W.P., *et al.*, 2002).

La sulfasalazine agit par des mécanismes multiples et mal élucidés : action immunosuppressive, action anti inflammatoire et action sur la synthèse des prostaglandines.

Une première méta-analyse portant sur cinq essais contrôlés et randomisés réalisés dans les années 80, concluait à l'efficacité de ce traitement contre la spondylarthrite ankylosante. Une réduction significative du dérouillage matinal, de l'intensité des douleurs et de la vitesse de sédimentation ont été observées. Une efficacité en cas d'arthrites périphériques a été observée. Deux grandes études multicentriques conduites en Europe et aux Etats Unis ont montré l'efficacité de ce traitement. Cependant, l'existence d'un effet significatif dans les formes axiales de la maladie n'a pas été clairement démontrée par ces deux études. Il semble que la sulfasalazine puisse prévenir les récives et diminuer la sévérité des uvéites antérieures au regard de celles observées précédemment au cours de la maladie (MAKSYMOWYCH W.P., *et al.*, 2002).

De nouveau nous sommes sans preuve formelle d'une efficacité de la sulfasalazine sur l'atteinte axiale de la spondylarthrite ankylosante. Son efficacité est retrouvée chez des patients atteints essentiellement de formes périphériques, actives et récentes. L'amélioration est constatée sur : le taux d'IgA circulant, la CRP, la douleur, la raideur matinale et la VS.

Dans la spondylarthrite ankylosante la sulfasalazine est utilisée en dehors de son AMM.

### ***2.2.1.2 Les effets indésirables***

Ce produit peut occasionner :

- Des effets dose-dépendants : anorexie, nausées, vomissements, gastralgies, céphalées, malaise général, carence en acide folique, méthémoglobinémie, coloration brune des urines
- Des réactions cutanées : réactions immuno-allergiques cutanées généralisées, syndrome de Lyell et de Stevens Johnson...

- Des atteintes hématologiques : anémie hémolytique, neutropénie, thrombopénie, plus rarement agranulocytose, méthémoglobinémie, anémie mégaloblastique par carence en folate (réversible à l'arrêt)
- Des complications digestives : ulcérations buccales, diarrhées, pancréatites, hépatites
- Des atteintes diverses : oligospermie lentement réversible, alopecie réversible
- Rare : syndrome lupique, tachycardie, ataxie, confusion mentale, néphropathies, cristallurie, oligoanurie, hématurie

A cause des troubles digestifs et des réactions immuno-allergiques cutanées, rénales, hépatiques ou hématologiques qui surviennent surtout au début du traitement, les malades doivent faire des dépistages par des examens biologiques systématiques trois semaines après sa mise en place puis tous les mois durant les 6 premiers mois.

En cas de survenue d'agranulocytose, de réactions allergiques, d'hémolyse franche, d'hépatite ou de complications pulmonaires, il faut interrompre définitivement le traitement.

### ***2.2.1.3 Les contre indications***

Les contre indications sont l'hypersensibilité reconnue aux salicylés et/ou aux sulfamides, le déficit en G6PD (à cause d'un déclenchement d'une hémolyse en cas de déficit en G6PD), la grossesse et l'allaitement, les prématurés et les nouveaux nés.

Il faut utiliser la sulfasalazine avec précaution :

- Avec les AVK et les sulfamides hypoglycémiantes (risque de potentialisation), car cette molécule est très liée aux protéines plasmatiques.
- Avec la digoxine (réduction de la digoxinémie de 50 %) : la sulfasalazine diminue l'absorption de la digoxine.

#### 2.2.1.4 La posologie

La posologie se situe entre 2 à 3 g de sulfasalazine par jour en deux ou trois prises (2 comprimés à 500 mg par prise). Cette posologie est atteinte progressivement par paliers de 1 g tous les trois jours. Les effets digestifs peuvent empêcher l'augmentation des doses ne permettant pas d'atteindre les doses propres à la posologie souhaitée.

Lorsque ce traitement est efficace, il agit sur les paramètres cliniques et biologiques d'inflammation dans un délai de six semaines à six mois. Il convient d'arrêter le traitement si aucune amélioration n'est perceptible au-delà de sa poursuite. De façon totalement empirique, on considère souvent que le traitement doit être poursuivi pendant au moins deux ans.

D'après les recommandations des experts en rhumatologie en 2006 (LAVIE F., *et al.*, 2007), la sulfasalazine n'est pas recommandée pour le traitement des formes axiales de la spondylarthrite ankylosante. En cas d'atteinte périphérique associée, la sulfasalazine peut être envisagée.

#### 2.2.2 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 (BREBAN M., 2004).

### **2.2.2.1 Généralités**

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique agissant comme un faux substrat inhibant compétitivement la dihydrofolate-réductase et bloquant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. La cellule, privée d'un métabolite indispensable (dihydrofolate-réductase) à la synthèse de l'ADN, s'accroît en taille et meurt. Tout cela entraîne un ralentissement de la prolifération cellulaire, surtout sur les cellules qui prolifèrent rapidement.

En rhumatologie, l'inhibition concerne les lymphocytes et les autres cellules qui prolifèrent pendant l'inflammation.

### **2.2.2.2 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 (CLAUDEPIERRE P., 2007).

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

### *2.2.2.3 Les effets indésirables*

Les effets indésirables sont de différentes natures :

- Hématologique : thrombopénie, anémie, leucocytose, agranulocytose ou pancytopenie qui sont dues à une toxicité médullaire.
- Rénale : qui se manifeste par une augmentation de la créatinine pouvant évoluer jusqu'à une insuffisance rénale irréversible.
- Hépatique : se traduit initialement par une augmentation des transaminases. Il a été décrit des cas d'atteinte hépatique, de fibrose ou de cirrhose hépatique.
- Digestive : nausées, vomissements, anorexies, diarrhées, stomatites.
- Toxicité cutanéomuqueuse : éruptions cutanées, chute de cheveux, photosensibilité...

- Manifestations allergiques : urticaire, œdème de Quinck, voire choc anaphylactique.
- Pulmonaire : pneumopathie (le signe d'appel est souvent la toux)
- Neurotoxicité : troubles cognitifs, troubles de l'humeur, dysesthésies crâniennes.
- Toxicité générale sévère : érythrodermie généralisée puis une ulcération cutanée ou muqueuse touchant tout le tube digestif.
- Divers : hyperthermie, aménorrhée, impuissance...

#### *2.2.2.4 Les contre indications*

Les principales contre indications sont les insuffisances rénales et hépatiques sévères, l'insuffisance respiratoire chronique, l'allergie à un des constituants, la grossesse et l'allaitement, la phénytoïne et le vaccin contre la fièvre jaune, le probénécide, le triméthoprime, la phénylbutazone et les salicylés.

#### *2.2.2.5 Surveillance*

Une surveillance stricte est indispensable afin de prévenir ou de diagnostiquer les effets indésirables du méthotrexate. Des bilans sanguins seront pratiqués avant la mise en place du traitement et pendant toute sa durée (pour les troubles hématologiques).

La prise de méthotrexate nécessite une contraception efficace pendant toute la durée du traitement. Si au cours de celui-ci le malade présente des signes pulmonaires tels que toux ou essoufflement ou qu'il a de la fièvre, il doit consulter immédiatement son médecin. Si le malade doit se faire opérer ou s'il doit se faire vacciner, il doit en informer le médecin.

### 2.2.2.6 Recommandation des experts

D'après les recommandations d'experts en rhumatologie en 2006 (LAVIE F., *et al.*, 2007), il n'est pas indiqué de prescrire le méthotrexate pour le traitement des formes axiales de la spondylarthrite ankylosante.

### 2.2.3 L'azathioprine

L'azathioprine, commercialisée sous le nom d'Imurel<sup>R</sup>, 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 (BREBAN M., 2004)

### 2.2.4 Le pamidronate intraveineux

Le pamidronate (Aredia<sup>R</sup>) 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 (BREBAN M., 2004)

Il n'a pas d'AMM pour cette utilisation.

### 2.2.5 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 $\alpha$ . Le thalidomide diminue la synthèse du TNF $\alpha$  par les monocytes humains en augmentant la dégradation de son ARN messenger sans inhiber de la synthèse protéique. (COMBE B., 2001)

#### 2.2.5.1 Les effets secondaires

Les effets secondaires sont fréquents (COMBE B., 2001) :

- L'effet tératogène est l'effet le plus connu. La fréquence des malformations serait en moyenne de 30 % et celles-ci peuvent toucher les membres mais également la plupart des organes. Le risque de tératogénicité impose une surveillance très stricte chez la femme en période d'activité génitale; une contraception efficace et une surveillance biologique hormonale sont indispensables. La présomption de l'effet tératogène chez l'homme n'est pas consensuelle. Par principe de précaution, en France, on propose d'interdire

tout rapport à risque de conception pendant la durée du traitement et dans les trois mois suivant l'arrêt du traitement. Le thalidomide n'aurait pas d'effet mutagène.

- La neuropathie périphérique est le principal inconvénient du médicament. Il s'agit d'une neuropathie axonale essentiellement sensitive, bilatérale et symétrique à début distal. Une surveillance régulière de l'électromyogramme et un dépistage clinique régulier sont rendus nécessaires à cause du risque de neuropathie périphérique en cas de traitement prolongé.
- Les autres effets secondaires sont modérés ou mineurs mais leurs intensités peuvent être gênantes et empêcher l'augmentation de la posologie, comme des malaises, de la somnolence (45 à 90 %), de l'asthénie, des vertiges, des céphalées, de la constipation, des nausées, de la xérostomie, de la dysesthésie, de la fièvre, des troubles cutanés et sphinctériens, des tremblements et des aménorrhées.
- Récemment des toxidermies plus sévères ont été rapportées avec notamment un cas de nécrolyse épidermique toxique. Un risque d'augmentation des thromboses veineuses a également été signalé chez les patients atteints de myélome multiple.

### **2.2.5.2 L'utilité dans la maladie**

Deux cas de spondylarthrite ankylosante réfractaire B27 positif, ont été traités par le thalidomide à la dose de 100 mg/j, puis augmentée progressivement jusqu'à 300 mg/j. La dose a été diminuée à 200 mg/j pendant 6 mois (traitement d'entretien) (BREBAN M., *et al.*, 1999). Une amélioration rapide des paramètres cliniques (BASDAI et BAFI) et biologiques (VS et CRP) a été obtenue chez les deux patients avec dans un cas une rechute rapide à l'arrêt du médicament.

Une autre étude ouverte de 2003 a cherché à évaluer l'efficacité du thalidomide chez les malades atteints de spondylarthrite ankylosante réfractaire (WEI J.C., *et al.*, 2003). Le

thalidomide à la posologie de 200 mg par jour a été administré à 13 patients. 80 % des malades ont noté une amélioration de leur état d'au moins 20 % et 4 des malades ont eu une amélioration supérieure à 50 %. 8 patients termineront l'étude sur 6 mois car deux ont dû arrêter pour cause d'une éruption cutanée et deux autres ont dû l'interrompre pour cause d'une absence d'efficacité. Aucune amélioration significative du taux de CRP et d'IgA n'a toutefois pu être observée.

Le thalidomide serait capable de réduire la douleur et le syndrome inflammatoire biologique. L'efficacité du thalidomide nécessite cependant d'être confirmée par des études contrôlées mais les limites d'utilisation du médicament semblent largement dépendantes de la survenue d'effets secondaires fréquents (qui peuvent être considérés comme mineurs bien que parfois très gênants comme la somnolence, la constipation, les vertiges et les nausées) qui limitent souvent l'augmentation des doses et ainsi l'obtention d'une posologie efficace.

Le thalidomide est un médicament qui a nécessité une autorisation temporaire d'utilisation ou ATU. L'ATU a pris fin le 19 octobre 2009.

### **2.2.6 Les autres traitements testés**

Tous les traitements de fond classique de la polyarthrite rhumatoïde ont été utilisés dans la spondylarthrite ankylosante réfractaire aux AINS, avec des résultats assez décevants : les antipaludéens de synthèse, les sels d'or, le léflunomide (Arava<sup>R</sup>) et la D-pénicillamine.

## **2.3 Les biothérapies anti-TNF $\alpha$**

Jusqu'à la fin des années 1990, l'arsenal thérapeutique disponible et efficace dans les spondylarthropathies apparaît globalement restreint. Les données de la littérature, et surtout l'expérience et le vécu clinique, montraient qu'il existait une proportion non

négligeable de patients dont la spondylarthrite ankylosante n'était pas contrôlée par ces médicaments. A ces patients venaient s'ajouter ceux qui ne pouvaient plus poursuivre ces traitements à cause d'une mauvaise tolérance ou ceux qui poursuivaient ces médicaments mais avec une qualité de vie diminuée.

Les traitements de fond classiques qui ont été décrits précédemment n'ont pratiquement pas d'impact sur les symptômes et les signes de la maladie lorsque celle-ci est exclusivement axiale. C'est dire tout l'intérêt que revêt l'avènement de nouveaux traitements de fond comme les inhibiteurs du TNF $\alpha$ .

### 2.3.1 Le TNF $\alpha$

Il existe deux types de TNF (Tumor Necrosis Factor) : le TNF $\alpha$  (ou cachexine) et le TNF $\beta$  (ou lymphotoxine  $\alpha$ ). Celui qui est intéressant dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante est le TNF $\alpha$ .

Le TNF $\alpha$  ou Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  est un médiateur qui fait partie du groupe des cytokines à action pro-inflammatoire. Les cytokines sont des protéines capables de réguler des phénomènes de communications intercellulaires. Le TNF $\alpha$  est un médiateur de l'immunité naturelle car sa sécrétion ne nécessite pas l'intervention d'un antigène. Le TNF $\alpha$  participe à l'activation du système immunitaire lors des processus infectieux ou néoplasiques (effet bénéfique) mais il a aussi un rôle délétère dans les processus inflammatoires chroniques.

Le TNF a été identifié en 1975 comme une substance reproduisant les effets de nécroses tumorales du lipopolysaccharide. Le gène codant le TNF $\alpha$  se situe sur le bras court du chromosome 6. La séquence d'acides aminés codant l'antigène HLA B27 se situe aussi sur le bras court du chromosome 6. (HASEGAWA A., *et al.*, 2001)

Le TNF $\alpha$  est produit par de nombreuses cellules, principalement celles du système réticuloendothélial : les macrophages ou les monocytes, et dans une moindre mesure par les lymphocytes T. Le TNF $\alpha$  est synthétisé sous forme de pro-hormone (protéine transmembranaire de 26 kDa) qui est clivée par l'enzyme de conversion du TNF $\alpha$  (ECTA ou TACE en anglais) pour donner une protéine définitive dont le poids moléculaire est de 17 kDa (monomère). Cette protéine libérée va s'assembler en trimère circulant (3 monomères de 17kDa) qui est la forme soluble active. Cette forme soluble va se fixer sur deux types de récepteurs TNFR1 (ou TNFP55) et TNFR2 (ou TNFP75), présents essentiellement sur les leucocytes et les cellules endothéliales. La fixation sur le récepteur TNFR1 est responsable des effets délétères, alors que la fixation au récepteur TNFR2 est responsable des effets immunomodulateurs. Il existe des formes solubles, qui une fois libérées dans la circulation, captent le TNF $\alpha$  et agissent en inhibiteurs naturels. Selon leur type, ces récepteurs membranaires pourraient avoir des rôles différents dans la cascade des réactions immunologiques.

L'action du TNF $\alpha$  débute par sa fixation sur son récepteur membranaire sur les cellules cibles. Son action physiologique se caractérise par une activité sur de multiples cibles tissulaires et cellulaires dont l'objectif commun est la défense de l'organisme. Le TNF $\alpha$  favorise la nécrose des tumeurs, stimule la croissance, la différenciation, le chimiotactisme et la migration des cellules inflammatoires (notamment les macrophages), stimule sa propre synthèse, ainsi que celle de l'IL1, de l'IL6, de l'IL8, de l'IFN $\gamma$  et du TGF $\beta$  (FAUTREL B., CHERIN P., 2000).

Le TNF $\alpha$  participe à la défense de l'organisme par de nombreuses actions :

- Effet antitumoral et anti-infectieux par stimulation de l'activité phagocytaire des leucocytes
- Effet stimulant de la synthèse par l'endothélium vasculaire de molécules adhésives qui favorisent la fixation des leucocytes

- Effet pyrogène direct et indirect par libération de prostaglandines E ou PGE au niveau hypothalamique : la fièvre ainsi provoquée tend à s'opposer aux infections virales
- Effet pro-inflammatoire direct et indirect par libération des cytokines, IL1, IL6 et l'interféron  $\beta$
- Effet complexe sur la production de radicaux libres
- Effet sur la synthèse de protéines de l'inflammation (CRP) par le foie
- Effet sur la destruction osseuse et cartilagineuse par production de métalloprotéases dont les stromélysines.

Les facteurs induisant la synthèse du  $\text{TNF}\alpha$  sont des facteurs bactériens, principalement le lipopolysaccharide (LPS) (provenant de bactéries gram négatif), mais aussi des stimuli immunologiques : d'autres cytokines, essentiellement l'IL1 (interleukine 1), des facteurs de croissance... Sa synthèse par les macrophages peut être modulée par l'IL4, l'IL10, les glucocorticoïdes surrénaliens, les prostaglandines E2 et l'AMPc, ainsi que par des facteurs de régulation transcriptionnel (NFkB, AP1 et MAP kinases).

Au cours d'une pathologie inflammatoire chronique telle que la spondylarthrite ankylosante, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (dont les deux principales sont le  $\text{TNF}\alpha$  et l'IL1) est supérieure à celle des cytokines anti-inflammatoires. Son rôle pathogène est la conséquence même de ses activités biologiques.

### 2.3.2 Les anti-TNF $\alpha$ disponibles

Il y a trois possibilités de s'opposer au TNF $\alpha$  (fig 14) :

- En diminuant la production de TNF $\alpha$  : c'est le cas par exemple du thalidomide
- En neutralisant le TNF $\alpha$  après sa production : c'est le principe des anticorps monoclonaux
- En bloquant les cibles du TNF $\alpha$  : c'est le mécanisme d'action des récepteurs solubles

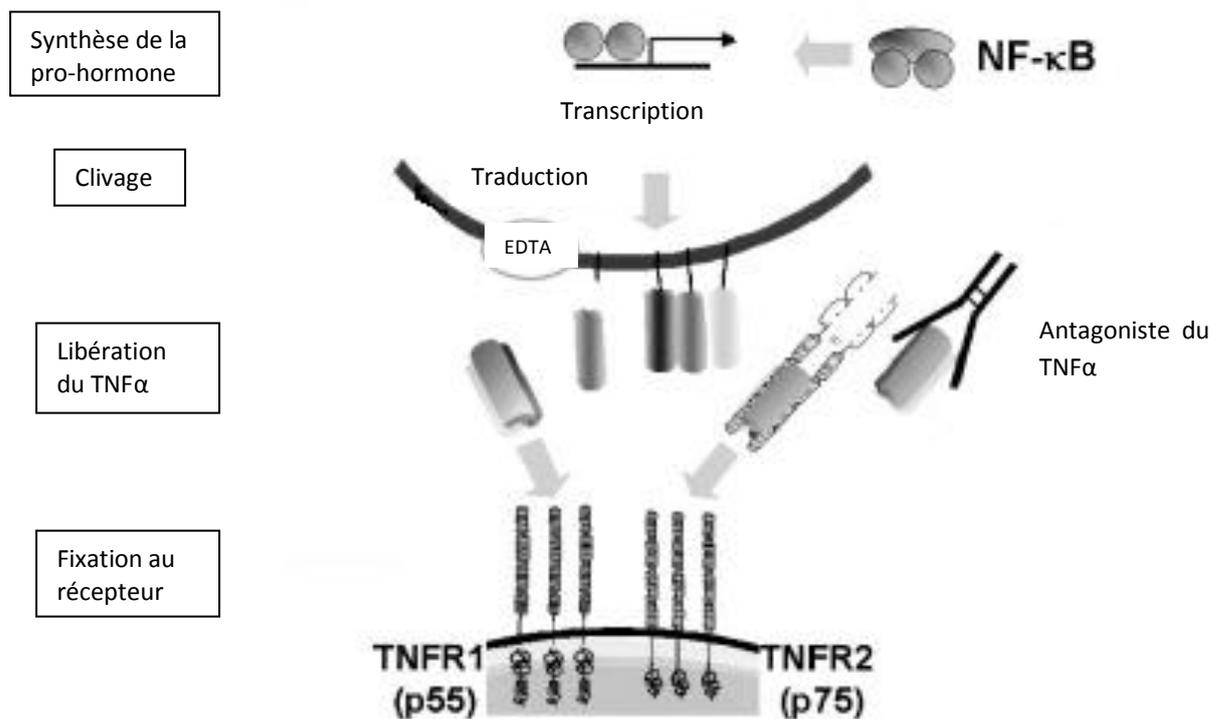


Fig 14 : Mécanisme d'action des anti-TNF $\alpha$

(<http://www.med.univ-rennes1.fr>)

On compte actuellement trois anti-TNF $\alpha$  que l'on subdivise en deux familles : les anticorps monoclonaux et les récepteurs solubles du TNF $\alpha$ .

Les anticorps monoclonaux sont au nombre de deux. Ils agissent en se liant à la forme soluble du TNF $\alpha$ , inhibant ainsi la liaison du TNF $\alpha$  à ses récepteurs et ses activités pro-

inflammatoires. Mais ils se lient aussi à la forme transmembranaire du TNF $\alpha$ , entraînant une lyse de la cellule activée. Ces molécules sont :

- L'infliximab (Remicade<sup>R</sup>)
- L'adalimumab (Humira<sup>R</sup>)

Les récepteurs solubles du TNF $\alpha$  reproduisent le mécanisme physiologique de régulation du TNF $\alpha$  en se fixant à sa forme libre, empêchant ainsi sa liaison avec ses récepteurs membranaires. Ils sont représentés par l'éta nercept (Enbrel<sup>R</sup>).

### 2.3.3 Place des anti-TNF $\alpha$ dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante

Le TNF $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  au sein du processus inflammatoire (LANFANT-WEYBEL K., *et al.*, 2009).

#### 2.3.3.1 Efficacité clinique à court terme

Trois études pivots ont évalué l'impact de l'éta nercept, 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 $\alpha$  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	
	Molécule (monothérapie)	Effectif	Réponse à 12 ou 24 semaines			ASAS20	ASAS40
			ASAS20	ASAS5/6	BASDAI50		
Davis <i>et al.</i> 2005	Étanercept (Enbrel®) 25 mg $\times$ 2/semaine	277 SA (139 PBO)	57 % vs 22 %*	ND	ND	61 <sup>É</sup> -67 % (4 ans)	49 <sup>É</sup> -50 % (4 ans)
Van der Heijde <i>et al.</i> 2005 ASSERT	Infliximab (Remicade®) 5 mg/kg/6 semaines	279 SA (78 PBO)	61,2 % vs 19,2 %*	49 % vs 8%*	51 % vs 10,7 %*	72 <sup>É</sup> -74 % (2 ans)	46 <sup>É</sup> -59 % (2 ans)
Van der Heijde 2006 ATLAS <sup>†</sup>	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)

\* p < 0,001.

<sup>§</sup> évaluation à 12 semaines pour l'étude ATLAS.

<sup>¶</sup> proportion de répondeurs par analyse en intention de traitement selon la méthodologie LOCF (*last observation carried forward*).

<sup>†</sup> patients initialement sous placebo ayant reçu ensuite l'inhibiteur du TNF $\alpha$  ; ND : non disponible (réponses ASAS50 et ASAS70 évaluées dans cette étude) ; PBO : placebo ; SA : spondylarthrite ankylosante].

**Tableau 12 :** Principales études pivots ayant évalué la réponse clinique sous anti-TNF $\alpha$  dans la spondylarthrite ankylosante (LANFANT-WEYBEL K., *et al.*, 2009)

### ***2.3.3.2 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-TNF $\alpha$  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-TNF $\alpha$  n'est observée qu'en cas de traitement continu. Si le traitement par anti-TNF $\alpha$  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-TNF $\alpha$  régulier que chez ceux traités uniquement lors de l'apparition des symptômes (LANFANT-WEYBEL K., *et al.*, 2009).

### ***2.3.3.3 Effets sur les principales manifestations extra-articulaires associées***

Les trois anti-TNF $\alpha$  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 $\alpha$ . La majorité des poussées d'uvéite survenant lors d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  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 (LANFANT-WEYBEL K., *et al.*, 2009).

#### **2.3.3.4 Impact sur la progression structurale**

Pour que les anti-TNF $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  et/ou l'existence de mécanismes indépendants du TNF $\alpha$  (LANFANT-WEYBEL K., *et al.*, 2009).

#### **2.3.4 Indication des anti-TNF $\alpha$ chez une personne atteinte de spondylarthrite ankylosante**

Avant l'induction d'un traitement anti-TNF $\alpha$  le malade doit répondre à quatre critères majeurs : la spondylarthrite ankylosante doit être diagnostiquée, la maladie doit être active, que les traitements antérieurs n'ont pas été suffisants et que le malade n'a pas de contre indications à l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  (PHAM T., *et al.*, 2007) (tableau 13-14).

### **2.3.4.1 Diagnostic de spondylarthrite ankylosante**

L'indication des anti-TNF $\alpha$  peut être considérée si le diagnostic de spondylarthrite ankylosante est certain. Cette certitude de diagnostic s'appuiera, sur les critères de New York modifiés ou, en leur absence, sur des atteintes caractéristiques sacroiliaques du rachis, ou des sites périphériques mis en évidence sur les radiographies ou le scanner (atteinte structurale) ou l'IRM (atteinte inflammatoire). Le diagnostic sera porté par un médecin spécialiste (rhumatologue) ayant une expertise dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante (PHAM T., *et al.*, 2007) (tableau 13).

### **2.3.4.2 Activité de la maladie**

Trois critères relatifs à l'activité peuvent s'appliquer à la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante par les anti-TNF $\alpha$  :

- Activité de la maladie malgré les traitements conventionnels
- Sévérité de la maladie (traitement préventif des atteintes structurales)
- Facteurs prédictifs de la réponse au traitement par anti-TNF $\alpha$ .

Il a été décidé par le groupe d'experts de rhumatologies de ne retenir pour l'indication de ces traitements que le premier critère, à savoir la persistance d'une maladie active malgré les traitements conventionnels (PHAM T., *et al.*, 2007).

Les anti-TNF $\alpha$  seront proposés chez des patients avec une maladie active. L'activité de celle-ci devra être constatée à deux visites successives, espacées d'au moins quatre semaines.

L'activité de la maladie sera définie à partir de deux sources : le malade par un autoquestionnaire et le médecin par son évaluation globale.

Une maladie active sera définie par un score de BASDAI supérieur ou égal à 4 (sur l'échelle de 0 à 10) pour les formes à prédominance axiale et si le nombre d'articulations

douloureuses et d'articulations gonflées est supérieur ou égal à 3 (sur 76/78 articulations totales). Pour que la maladie soit considérée comme active il faut en plus que le jugement global du médecin soit supérieur ou égal à 4 sur l'EVA quelle que soit la forme clinique. Le jugement global de l'activité par le médecin sera fondé sur l'examen clinique, les résultats des examens biologiques et iconographiques, et particulièrement sur la présence des éléments suivants : coxites actives, synovites et/ou enthésites actives, uvéites actives ou récidivantes, vitesse de sédimentation ou taux de CRP élevés, présence d'une inflammation du rachis ou des sacro-iliaques et/ou une progression radiologique articulaire périphérique (tableau 13).

#### *2.3.4.3 Traitements antérieurs de la spondylarthrite ankylosante*

Du fait de leurs effets indésirables potentiellement graves (que nous verrons plus loin) notamment infectieux, du manque de données de tolérance à long terme et de leur coût, l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  est recommandée en seconde intention dans les malades atteints de spondylarthrite ankylosante, si les traitements conventionnels n'ont pas montré leur efficacité.

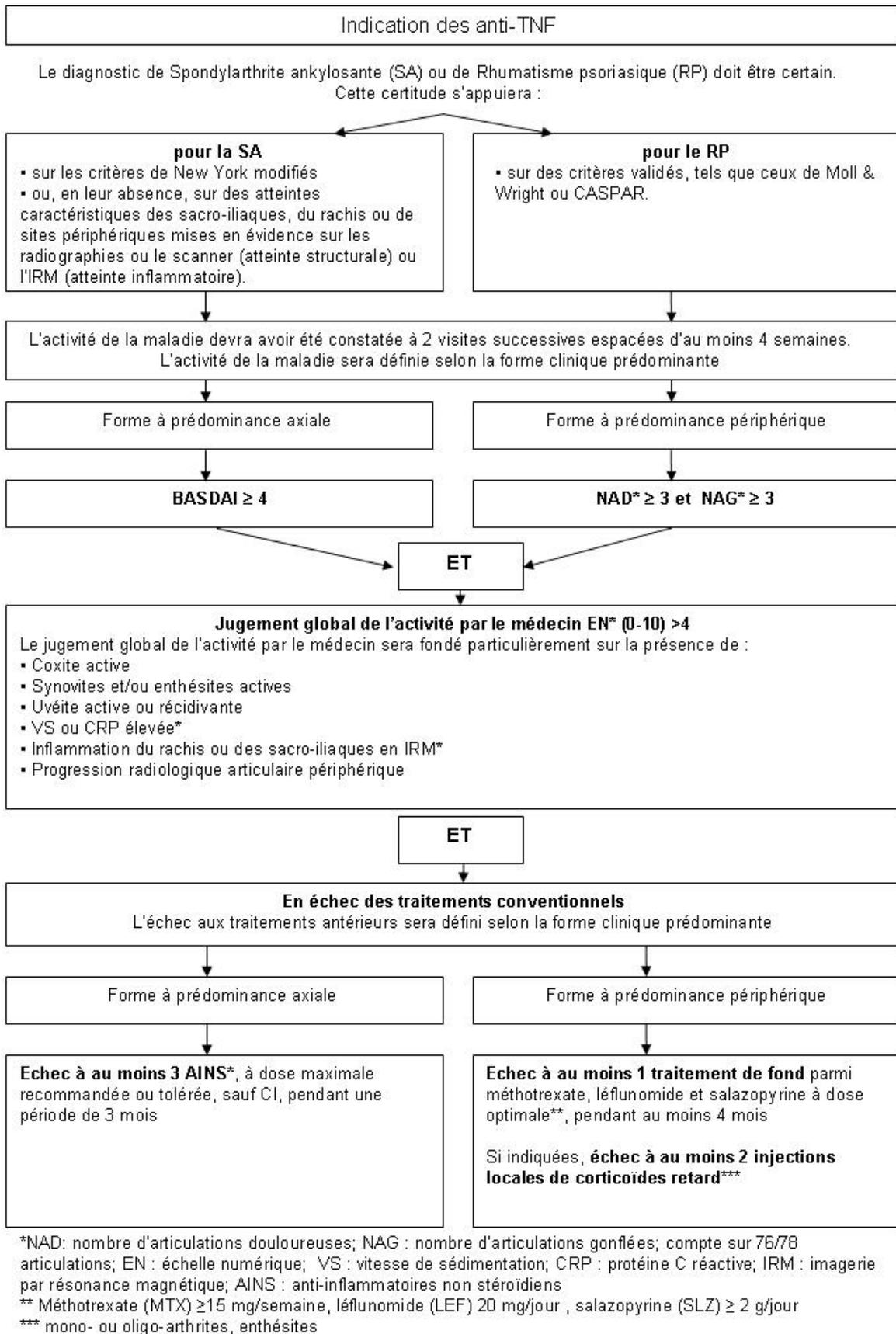
Pour les formes axiales, les traitements de fond classiques n'ont pas démontré leur efficacité. L'échec au traitement conventionnel a été défini par l'inefficacité d'au moins trois AINS, à la dose optimale tolérée (sauf contre indication) utilisés pendant une période totale d'au moins trois mois.

Pour les formes à prédominance périphérique, les anti-TNF $\alpha$  seront administrés après échec des traitements de fond traditionnels (PHAM T., *et al.*, 2007) (tableau 13).

#### *2.3.4.4 Absence de contre indication à l'utilisation des anti-TNF $\alpha$*

La liste des contre-indications des anti-TNF $\alpha$  a été établie à partir du libellé des AMM. Elles seront détaillées plus loin. Il existe des contre-indications absolues et des contre-indications relatives. Le traitement par anti-TNF $\alpha$  ne sera pas initié en cas de contre-

indications absolues. Les contre-indications relatives justifient un avis spécialisé qui doivent faire l'objet d'une discussion avec le patient, des bénéfices et des risques des anti-TNF $\alpha$  dans un tel contexte (PHAM T., *et al.*, 2007) (tableau 14).



**Tableau 13** : Recommandations d'utilisation des anti-TNFα : indication (<http://www.cri-net.com/>)

<b>Force D</b> Niveau 3 / 4	<b>4 – Situations ou comorbidités à rechercher</b>	<p><b><u>Contre-indications absolues :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Infections actives, aiguës ou chroniques, qu'elles soient bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires (en particulier tuberculose, VIH et infection chronique par le VHB).</li> <li>. Néoplasie ou hémopathie, de moins de 5 ans, à potentiel évolutif.</li> <li>. Insuffisance cardiaque classe III et IV (NYHA).</li> <li>. Maladie démyélinisante.</li> <li>. Grossesse ou allaitement.</li> </ul> <p><b><u>Contre-indication relative, justifiant le cas échéant un avis spécialisé,</u></b> par ex. :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Situations à risque sur le plan infectieux, telles que :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ulcère cutané</li> <li>- Infection chronique</li> <li>- Tuberculose latente non traitée</li> <li>- Sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois</li> <li>- Cathétérisme urinaire à demeure</li> <li>- Diabète non contrôlé, BPCO</li> </ul> </li> <li>. Cancers de plus de 5 ans, traités et considérés comme guéris</li> <li>. Lésions précancéreuses, telles que: polypes coliques ou vésicaux, dysplasie du col de l'utérus, myélodysplasie.</li> </ul>
--------------------------------	--	--

**Tableau 14 :** Recommandations d'utilisation des anti-TNF : indication (suite) (<http://www.cri-net.com/>)

### 2.3.5 Les contre-indications

Les contre-indications à rechercher d'après les recommandations de la société française de rhumatologie sont (cf Tableau 14):

- Les contre-indications absolues :
  - Infections actives aiguës ou chroniques
  - Néoplasie ou hémopathie, de moins de 5 ans, à potentiel évolutif
  - Insuffisance cardiaque classe III et IV
  - Maladie démyélinisante
  - Grossesse ou allaitement
- Les contre-indications relatives :
  - Situations à risque sur un plan infectieux, telles que : ulcères cutanés, infections chroniques, tuberculose latente non traitée, sepsie sur

prothèse sur les douze derniers mois, cathétérisme à demeure, un diabète non contrôlé, BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive)

- Cancers de plus de 5 ans, traités et considérés comme guéris
- Lésions précancéreuses, telles que : polypes coliques ou vésicaux, dysplasie de l'utérus, myélodysplasie

### 2.3.6 Initiation du traitement anti-TNF $\alpha$

D'après les recommandations de la société française de rhumatologie, l'initiation du traitement nécessite un bilan pré thérapeutique, le choix de la molécule et les traitements associés (PHAM T., *et al.*, 2007).

#### 2.3.6.1 Le bilan préthérapeutique

Un bilan pré-thérapeutique est recommandé avant la mise en place du traitement (tableau 16). Le blocage du TNF $\alpha$  par les agents biologiques augmente certains risques infectieux, notamment celui de réactivation d'une tuberculose latente lors de la mise en route du traitement. Il est donc recommandé de procéder au dépistage d'une tuberculose latente. Elle est avérée, une prophylaxie adaptée doit être mise en place, selon les recommandations de l'AFSSAPS. Avant d'initier le traitement, il faut prendre soin d'éradiquer tout foyer infectieux, ou prendre des mesures préventives vis-à-vis d'autres infections potentielles. Le médecin vérifiera si les vaccins et les rappels sont à jour. Il sera même conseillé au malade de se faire vacciner contre la grippe et contre le pneumocoque pour les sujets à risque.

L'utilisation des anti-TNF $\alpha$  augmente le risque de réactivation d'une tuberculose latente qui doit par conséquent être dépistée et traitée avant toute initiation d'un tel

traitement. L'AFSSAPS a publié des recommandations nationales (tableau 15) pour la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF $\alpha$  (07/07/2005) ([www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)).

## Recommandation de l'AFSSAPS concernant le dépistage et la prise en charge d'une tuberculose latente avant la mise en route d'un anti-TNF $\alpha$

### → Dépistage des sujets à risque

Le dépistage repose sur l'interrogatoire, la réalisation systématique d'une intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine lue à la 72<sup>ème</sup> heure, et d'une radiographie du thorax de face et de profil.

Une tuberculose latente peut survenir en cas de :

- Primo-infection (virage ou augmentation de l'IDR à la tuberculine de plus de 5 mm, après contact avec une personne atteinte d'une tuberculose bacillifère)
- Les sujets à fort risque de réactivation tuberculeuse sont :
  - Les sujets ayant fait une tuberculose dans le passé, mais ayant été traités avant 1970 ou n'ayant pas eu un traitement d'au moins 6 mois comprenant dans les 6 mois au minimum 2 mois de l'association rifampicine avec pyrazinamide
  - Les sujets ayant été en contact proche avec une personne ayant développée une tuberculose pulmonaire
  - Les sujets ayant une IDR à la tuberculine supérieure à 5 mm plus de 10 ans après une vaccination par le BCG ou phlycténulaire, n'ayant jamais fait de tuberculose active et sans avoir reçu de traitement
  - Les sujets ayant des séquelles tuberculeuses importantes sans que l'on ait la certitude d'un traitement stérilisant

Les sujets qui ont eu une tuberculose suffisamment traitée ne sont pas à risque.

### → Tuberculose active

Les personnes suspectées de tuberculose active devront bénéficier d'un bilan diagnostique complet ainsi que d'un traitement antituberculeux adapté. Le traitement curatif

est le suivant : rifampicine (10 mg/kg/j en une seule prise), isoniazide (4 mg/kg/j), pyrazinamide (20 mg/kg/j), éthambutol (15 à 20 mg/kg) en une seule prise pendant les deux premiers mois, poursuivi ensuite par une bithérapie : rifampicine + isoniazide.

Que ce soit une tuberculose latente ou une tuberculose active le traitement par anti-TNF $\alpha$  doit être différé.

### →Prise en charge d'une tuberculose latente

Avant d'instaurer un traitement par anti-TNF $\alpha$ , il faut mettre en route une chimioprophylaxie antituberculeuse chez tous les sujets à risque de réactivation tuberculeuse. Cette prévention doit être appliquée au moins 3 semaines avant le début du traitement.

Modalités du traitement prophylactique : 3 schémas thérapeutiques possibles :

- Rifampicine (Rifadine<sup>R</sup>) : 10 mg/kg/j en une seule prise + isoniazide (Rimifon<sup>R</sup>) : 4 mg/kg/j, pendant 3 mois. L'association rifampicine + isoniazide (Rifinah<sup>R</sup>) : 2cp/j en une seule prise, pendant 3 mois, permet une administration simplifiée
- L'isoniazide seul : 5 mg/kg/j, pendant 9 mois, est une alternative en cas de toxicité ou chez les sujets très âgés ou cirrhotiques
- En cas de contre-indication à l'isoniazide ou de souches résistantes à cette molécule, le traitement consiste à l'association rifampicine : 10 mg/kg/j + pyrazinamide : 20 mg/kg/j, en une seule prise pour les deux traitements et pendant 2 mois avec une surveillance stricte des transaminases. Ce schéma est à éviter en raison de sa toxicité hépatique potentielle chez les patients porteurs d'une hépatopathie, les patients alcooliques ou les patients recevant un autre traitement hépatotoxique.

**Tableau 15** : Recommandation de l'AFSSAPS concernant le dépistage et la prise en charge d'une tuberculose latente avant la mise en route d'un anti-TNF $\alpha$  ([www.afsaaps.fr](http://www.afsaaps.fr))

### 2.3.6.2 Le choix de la molécule

Quatre molécules ont pour l'instant obtenu une AMM dans la spondylarthrite ankylosante. Il s'agit de l'infliximab depuis juin 2003, de l'éta nercept depuis janvier 2004, l'adalimumab depuis juin 2006 et une toute nouvelle molécule qui a reçue une AMM pour la spondylarthrite ankylosante au mois d'octobre 2009 : golimumab mais il n'est pas encore disponible.

Il n'y a pas de hiérarchie des molécules anti-TNF $\alpha$  fondée sur l'efficacité. En effet il n'existe aucun essai contrôlé comparant directement les trois agents actuellement disponibles. Le choix sera fonction d'une décision partagée entre le médecin et le patient en fonction des données de tolérance disponibles et des caractéristiques du patient : son avis, ses antécédents, ses comorbidités, son observance attendue et le suivi du patient (cf tableau 16). Le choix de la molécule doit tenir compte du mode d'administration souhaité pour le patient. L'infliximab est administré par des perfusions intraveineuses toutes les 6 à 8 semaines. L'adalimumab est administré en injection sous cutanée toutes les deux semaines ; tout comme l'éta nercept mais dont le rythme d'injection est de deux fois par semaine.

Le risque d'infections sévères est le même pour les trois molécules aux doses usuelles selon les données de tolérance disponibles. Le risque de tuberculose semble plus important pour l'adalimumab et l'infliximab que pour l'éta nercept.

En cas de maladie inflammatoire chronique intestinale évolutive associée à la spondylarthrite ankylosante, la préférence ira aux anticorps monoclonaux.

### 2.3.6.3 Les traitements associés

Il n'y a pas d'arguments cliniques disponibles pour recommander une association systémique d'un traitement de fond conventionnel en terme d'efficacité avec l'anti-TNF $\alpha$  dans la spondylarthrite ankylosante (tableau 17).

Une étude a été réalisée sur 19 patients pour évaluer l'efficacité du méthotrexate associé à l'infliximab (PEREZ-GUIJO V., *et al.*, 2007). La seule différence entre le groupe

recevant l'infliximab et le groupe auquel il a été administré l'infliximab et le méthotrexate est la différence d'âge et l'ancienneté de la maladie. Les résultats de l'étude laissent penser que l'infliximab diminue l'activité de la maladie et que cet effet est plus net en cas d'administration concomitante de méthotrexate. L'association de l'infliximab au méthotrexate semble améliorer la réponse thérapeutique dans la spondylarthrite ankylosante active. Toutefois, des études plus vastes et plus prolongées sont nécessaires pour étudier les avantages possibles de l'association.

L'association d'un traitement de fond conventionnel immunosuppresseur à l'infliximab pourrait éventuellement prévenir ou réduire l'apparition d'anticorps anti-infliximab. Les données proviennent d'études menées dans d'autres pathologies comme la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde. Ces données suggèrent qu'une augmentation du risque de réaction allergique et qu'une diminution de la réponse au traitement, seraient associées au développement d'anticorps anti-infliximab. Il a été observé que l'inefficacité de l'infliximab dans la polyarthrite rhumatoïde est corrélée à de faibles taux sériques d'infliximab et à la présence d'anticorps anti-infliximab. Des résultats similaires ont été observés avec l'adalimumab.

#### ***2.3.6.4 Suivi et surveillance à mettre en place dès l'initiation d'un traitement par anti-TNF $\alpha$***

Les malades atteints de spondylarthrite ankylosante doivent être suivis par un rhumatologue en association avec le médecin traitant. Le suivi des patients est basé sur l'efficacité des traitements et sur la recherche d'éventuels effets indésirables (tableau 17).

<p>Force D Niveau 3 / 4</p>	<p>1 – Bilan pré-thérapeutique</p>	<p><b>Examens complémentaires à demander</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Hémogramme</li> <li>. Electrophorèse des protéides sériques</li> <li>. Transaminases</li> <li>. Sérologie des hépatites B et C ; sérologie VIH (après accord patient)</li> <li>. Ac anti-nucléaires ; si significativement positifs, Ac anti-ADN natifs</li> <li>. Radiographie de thorax</li> <li>. Intradermoréaction à la tuberculine (5 Unités)</li> <li>. Contrôle et mise à jour des vaccinations : vaccin anti-grippal et anti-pneumococcique chez les sujets à risque</li> <li>. En fonction de la clinique, la recherche d'une infection urinaire, sinusienne ou dentaire peut être justifiée</li> </ul>
<p>↓</p>		
<p>Force C Niveau 3</p>	<p>2 – Choix de la molécule</p>	<p><b>Il n'y a pas de hiérarchie des molécules anti-TNF fondée sur l'efficacité.</b> Le choix se fera dans le cadre d'une décision partagée avec le patient, sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>les données de tolérance disponibles</b> Le risque d'infection sévère apparaît similaire avec les 3 molécules à doses usuelles. Cependant, le risque de tuberculose semble plus important avec l'infliximab et l'adalimumab qu'avec l'étanercept.</li> <li>- <b>les caractéristiques du patient</b> En cas de MICI évolutive associée, la préférence ira aux anticorps monoclonaux (infliximab, adalimumab)</li> </ul>

Tableau 16 : Recommandations d'utilisation des anti-TNF $\alpha$  : initiation (<http://www.cri-net.com/>)

Force D Niveau 1b /4	3 – Traitements associés	Il n'y a pas d'argument pour recommander une association systématique d'un traitement de fond conventionnel en terme d'efficacité
↓		
Force D Niveau 3 /4	4 – Surveillance	<p><b>Le suivi des patients atteints de SA ou de RP traités par anti-TNF<math>\alpha</math> sera assuré par un médecin spécialiste en rhumatologie en association avec le médecin traitant.</b></p> <p>Ce suivi a pour but d'évaluer l'efficacité des traitements et de surveiller l'apparition d'éventuels effets indésirables. Il doit comprendre :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><u>Pour la clinique :</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- recueil des mesures d'activité et de sévérité définis par l'ASAS*, en particulier : <ul style="list-style-type: none"> <li>- évaluation globale de la maladie par le patient</li> <li>- douleur</li> <li>- mesures de mobilité rachidienne</li> <li>- BASDAI</li> <li>- nombre d'articulations gonflées et/ou douloureuses.</li> </ul> </li> <li>- recherche systématique d'effets indésirables des traitements et recueil de la dose cumulée de PUVathérapie</li> </ul> </li> <li>• <b><u>Pour la biologie :</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vitesse de sédimentation, protéine C-réactive, hémogramme, transaminases</li> <li>- paramètres de suivi des traitements associés</li> </ul> </li> <li>• <b><u>Pour l'imagerie :</u></b> <p>La prescription d'anti-TNF<math>\alpha</math> en l'état actuel des connaissances ne modifie pas les pratiques usuelles de surveillance par imagerie des SA et RP.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><u>Le rythme de suivi sera différent en fonction des molécules et de leur voie d'administration.</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour les patients traités par infliximab, le suivi clinique et biologique se fera au moment des perfusions</li> <li>- Pour les patients traités par anti-TNF<math>\alpha</math> par voie sous-cutanée, le suivi clinique et biologique se fera tous les 2 à 3 mois.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

\*ASsessment in Ankylosing Spondylitis working group

**Tableau 17** : Recommandations d'utilisation des anti-TNF $\alpha$  : initiation (suite) (<http://www.cri-net.com/>)

### 2.3.7 Adaptation thérapeutique

Toujours d'après les recommandations de la société française de rhumatologie (PHAM T., *et al.*, 2007), l'adaptation thérapeutique doit être réalisée en cas de non réponse, en cas d'intolérance et en cas de rémission.

Pour adapter le traitement, les experts ont dû définir un objectif thérapeutique en fonction de la forme clinique du rhumatisme :

- Pour les formes axiales : amélioration du BASDAI d'au moins deux points sur une échelle de 0 à 10
- Pour les formes périphériques : amélioration d'au moins 30 % du nombre d'articulations gonflées et du nombre d'articulations douloureuses

Le manque de données sur la tolérance à long terme de ces traitements ainsi que leur coût justifient de ne pas poursuivre un agent anti-TNF $\alpha$  en cas d'inefficacité du traitement après six à douze semaines de traitement.

### *2.3.7.1 Adaptation en cas de non réponse*

Il n'y a pas d'arguments pour recommander l'introduction d'un traitement de fond conventionnel en cas de non réponse aux anti-TNF $\alpha$  (tableau 18).

Différents essais montrent qu'une modification de la fréquence des perfusions ou de la posologie est possible pour l'infliximab. Mais les dernières données de tolérance semblent montrer un effet-dose du risque infectieux et néoplasique.

S'il y a échec d'un agent anti-TNF $\alpha$ , il est possible de changer d'agent. Il n'existe pas de hiérarchie en ce qui concerne l'efficacité des molécules anti-TNF $\alpha$ . Des différences d'efficacité chez un même individu peuvent avoir lieu. Certains patients ne répondent pas de façon primaire à l'un des anti-TNF $\alpha$ . Actuellement, il n'existe pas d'indicateur pour prédire la réponse chez un patient de tel ou tel anti-TNF $\alpha$ .

### *2.3.7.2 Adaptation en cas d'intolérance*

Certaines réactions d'intolérance sont communes aux anti-TNF $\alpha$ , alors que d'autres sont spécifiques à chaque anti-TNF $\alpha$ . En théorie, il est possible de changer de molécule anti-

TNF $\alpha$  si la réaction d'intolérance est due à la molécule anti-TNF $\alpha$ . Cette théorie doit être discutée au cas par cas (tableau 18)

### *2.3.7.3 Adaptation en cas de rémission*

En cas de rémission de la maladie, le groupe d'experts recommande une réduction voire un arrêt du traitement anti-inflammatoire associé ((PHAM T., *et al.*, 2007). Si la rémission est prolongée, il est possible d'envisager une réduction de posologie de l'anti-TNF $\alpha$ . Cependant, il n'existe pas de définition univoque de la rémission, ni de définition du caractère prolongé de cette rémission (tableau 18).

<u>III – ADAPTATION</u>		
Force D Niveau 3/4	<b>1 – Objectif thérapeutique</b>	<p>Pour les formes axiales : amélioration du BASDAI d'au moins 2 points sur une échelle de 0 à 10</p> <p>Pour les formes périphériques : amélioration d'au moins 30% du nombre d'articulations gonflées et du nombre d'articulations douloureuses</p> <p>Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 6 à 12 semaines de traitement, le traitement anti-TNF sera considéré comme insuffisamment efficace et arrêté</p>
↓		
Force D Niveau 1 / 3 / 4	<b>2 – En cas de non réponse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il n'y a pas d'argument pour recommander l'introduction d'un traitement de fond</li> <li>• Une modification de la fréquence des perfusions ou de la posologie est possible pour l'infliximab, sans arguments pour soutenir un rythme inférieur à toutes les 6 semaines ou une posologie supérieure à 5 mg/kg</li> <li>• Le remplacement d'un anti-TNF par un autre anti-TNF est possible</li> </ul>
↓		
Force D Niv. 3 / 4	<b>3 – En cas d'intolérance</b>	La reprise ou le changement d'anti-TNF doit être discuté en fonction de la nature de l'effet indésirable
↓		
Force C Niveau 3/4	<b>4 – En cas de rémission</b>	<p>En cas de rémission, il est recommandé d'envisager une réduction, voire un arrêt, du traitement anti-inflammatoire associé.</p> <p>En cas de rémission prolongée, il est possible d'envisager une réduction de l'anti-TNF alpha.</p>

**Tableau 18** : Recommandations d'utilisation des anti-TNF $\alpha$  : adaptation (<http://www.cri-net.com/>)

### 2.3.8 Quelques cas particuliers pour l'utilisation des anti-TNF $\alpha$

Une vigilance particulière vis-à-vis des pathologies cancéreuses est à recommander car ces pathologies sont favorisées par les traitements immunosuppresseurs en général, les lymphomes et les cancers cutanés notamment. Cela implique une surveillance toute

particulière des aires ganglionnaires et des grains de beauté. Mais aucun excès de tumeur maligne n'a jusqu'à présent été imputé aux anti-TNF $\alpha$  de façon certaine.

En cas d'intervention chirurgicale des précautions s'imposent. Il faut la programmer à distance des anti-TNF $\alpha$ . On ne reprendra l'anti-TNF $\alpha$  qu'une fois la cicatrisation obtenue.

Les anti-TNF $\alpha$  sont contre indiqués pendant la grossesse. La prescription d'anti-TNF $\alpha$  chez la femme en âge de procréer nécessite l'utilisation d'une contraception efficace. Pour l'instant aucune preuve d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'a été rapportée. En l'absence de données suffisantes, les anti-TNF $\alpha$  ne sont pas recommandés pendant la grossesse. Cependant des rapports post-marketing portant sur environ 300 grossesses sous infliximab n'ont pas révélé d'effets inattendus sur le déroulement de la grossesse. L'expérience clinique disponible pour l'infliximab est trop limitée pour exclure tout risque. Pour ce qui est de l'adalimumab et de l'étaanercept aucune étude n'a été réalisée chez la femme enceinte. En raison de l'inhibition du TNF $\alpha$ , les anti-TNF $\alpha$  administrés pendant la grossesse pourraient affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Si une grossesse est envisagée, l'instauration d'un anti-TNF $\alpha$  n'est pas recommandée. Les femmes en âge de procréer doivent poursuivre pendant 5 mois leur contraception après l'arrêt de l'adalimumab. Une contraception efficace doit être poursuivie pendant au moins 6 mois après l'arrêt de l'infliximab.

L'allaitement maternel n'est pas recommandé, par principe de précaution. On ne sait pas si les anti-TNF $\alpha$  se retrouvent dans le lait maternel. Mais les immunoglobulines peuvent être excrétées dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter si elles reçoivent des anti-TNF $\alpha$ . Les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins cinq mois après la dernière injection d'adalimumab et 6 mois après le traitement par infliximab.

Il est très important d'informer les patients sous anti-TNF $\alpha$  sur les éventuels risques d'effets indésirables et surtout sur les signes évocateurs d'effets indésirables graves tels que la fièvre, la toux...

### 2.3.9 Infiximab

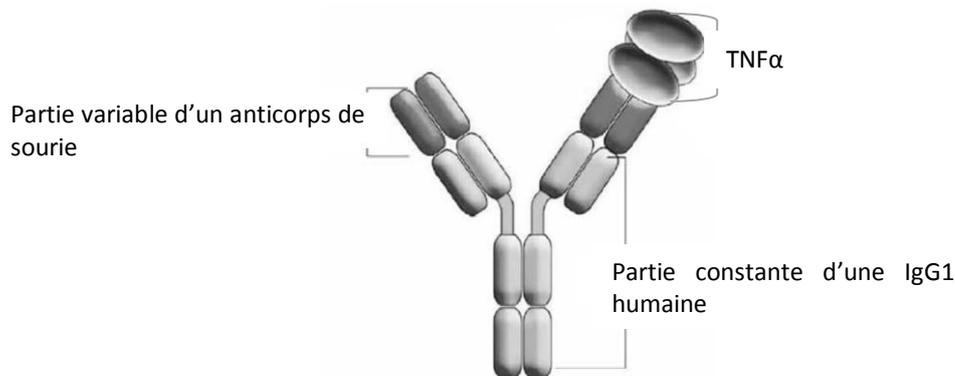


Fig 15 : Représentation schématique de l'infiximab (<http://www.med.univ-rennes1.fr>)

#### 2.3.9.1 La molécule

L'infiximab est commercialisé sous le nom de Remicade<sup>R</sup>. Il s'agit du premier agent biologique bloquant le TNF $\alpha$ , expérimenté dans la spondylarthrite ankylosante. L'infiximab a été initialement développé dans la maladie de Crohn. Ses indications se sont étendues à la spondylarthrite ankylosante en 2003. Il s'administre par voie intraveineuse en perfusions.

L'infiximab est un anticorps chimérique qui possède une partie variable d'origine murine (25 %) reconnaissant le TNF $\alpha$  humain et une partie conservée humaine (75 %) (fig15). L'infiximab se lie avec une grande affinité aux formes solubles et transmembranaires du TNF $\alpha$  mais pas au TNF $\beta$ . *In vivo*, l'infiximab forme rapidement des complexes stables avec le TNF $\alpha$  humain. Ce processus équivaut à la perte de bio activité du TNF $\alpha$ .

La présence d'une portion murine pourrait expliquer certaines réactions de type allergique décrites avec ce médicament, soit immédiatement au cours de la perfusion, soit de façon retardée, quelques heures voire jours après l'administration du produit. Il peut y avoir une production d'anticorps dirigés contre la partie murine.

L'infliximab a une demi-vie qui varie de 8 à 9,5 jours. Il s'agit d'une poudre pour solution à diluer pour perfusion. Il s'administre par voie intraveineuse en milieu hospitalier, à des doses usuelles de 3 à 5 mg/kg. Le schéma thérapeutique standard comporte une phase d'induction suivie d'un traitement d'entretien. La phase d'induction comporte trois perfusions à J0 (jours de la première perfusion), puis deux semaines après la première perfusion, puis à la 6<sup>ème</sup> semaine. Le traitement d'entretien consiste, après la phase d'induction, en des perfusions toutes les 6 à 8 semaines. Le délai entre deux perfusions peut être raccourci en cas de perte d'efficacité en fin d'intercure. Si le malade ne répond pas à la semaine 6 aucun autre traitement par infliximab ne doit être administré.

#### *2.3.9.2 L'efficacité dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante*

D'après la monographie du Remicade<sup>R</sup>, l'efficacité et la tolérance de l'infliximab ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle (contre le placebo) chez 70 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active (BASDAI <4). Les patients ont reçu durant une période de 3 mois en double aveugle, 5mg/kg d'infliximab (aux semaines 0, 2 et 6). A partir de la semaine 12 les patients du groupe placebo ont été redirigés vers le groupe infliximab. Puis toutes les 6 semaines les patients ont reçu de l'infliximab jusqu'à la semaine 54. 57 % des patients ont vu une amélioration d'au moins 50 % de réduction du BASDAI par rapport à la valeur initiale, alors que le résultat est de 9 % sous placebo. L'amélioration observée à partir de la semaine 2 s'est maintenue jusqu'à la semaine 54 (fin de l'étude). Les fonctions physiques et la qualité de vie ont aussi été améliorées. Dans l'étude l'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients HLA-B27 négatifs.

L'efficacité de l'infliximab au cours de la spondylarthrite ankylosante a été démontrée par plusieurs études. Ces études sont concordantes dans leurs conclusions.

L'administration d'infliximab entraîne une amélioration rapide et quasi-constante des paramètres cliniques et biologiques de l'inflammation. La cinétique de l'effet est variable d'un patient à un autre. Chez certains, l'effet de l'infliximab se fera sentir quelques heures après la première injection, et pour d'autres, l'effet pourra être plus tardif. Les patients qui répondent le mieux sont ceux qui ont une inflammation biologique. Plus de la moitié des patients sous infliximab ont arrêté la prise d'AINS.

Il arrive parfois qu'après un effet initial favorable, il y ait une perte d'efficacité du traitement. Ceci peut schématiquement correspondre à deux éventualités. La première est une perte d'efficacité par immunisation vis-à-vis de l'anti-TNF $\alpha$ , auquel cas l'augmentation des doses ne permet pas de récupérer l'efficacité et il existe des réactions d'intolérance lors de la perfusion. La deuxième est l'administration insuffisante du produit administré, auquel cas il faut augmenter les doses ou diminuer le délai entre deux perfusions. (BREBAN M., 2004)

### *2.3.9.3 Les effets indésirables*

L'infliximab est généralement bien toléré. Des réactions au moment de la perfusion sont possibles.

Les principaux effets indésirables de l'infliximab sont (VIDAL) (MARTIN T., 2006) :

- Réactions liées à la perfusion :
  - Chocs anaphylactiques (d'où la présence d'un équipement d'urgence lors de l'administration), réactions d'hypersensibilité retardée
  - Réactions au site d'injection, œdèmes, douleurs, frissons/tremblements, mauvaises cicatrisations

- Les infections :
  - Infections bactériennes, virales et fongiques, infections opportunistes (tuberculose). L'utilisation de l'infliximab s'accompagne d'une augmentation de l'incidence des infections pathogènes classiques, notamment broncho-pulmonaires. L'incidence de la tuberculose est également augmentée, il s'agit le plus souvent d'une réactivation. Il existe également une augmentation des infections à *Listeria*, il est prudent de conseiller aux patients d'éviter la consommation de laitages non pasteurisés.
  - Les défenses de l'hôte contre l'infection peuvent être altérées par l'infliximab.
  - La suppression du TNF $\alpha$  peut masquer les symptômes d'une infection tels que la fièvre.
  - Les raisons pour lesquelles les taux d'infection, et notamment de tuberculose, sont plus élevés sous infliximab que sous étanercept ne sont pas claires, mais il est probable que cela soit le fait de sa capacité à détruire des macrophages sur lesquels le TNF $\alpha$  est exprimé sur leur membrane.
  - Les manifestations auto-immunes : pathologies démyélinisantes, formation d'auto-anticorps, lupus induits (rare), et quelques cas de vascularite du système nerveux central.
- Manifestations hématologiques : cytopénies (peu fréquent)
- Néoplasies : lors des études cliniques, l'utilisation de l'anti-TNF $\alpha$  ne semble pas augmenter l'incidence de cancer et, en particulier de syndromes lymphoprolifératifs. Cependant, des études à long terme sont indispensables pour conclure de manière définitive.

- Autres effets :
  - Au cours d'études, l'utilisation de l'infliximab à doses élevées (10 mg/kg), s'est accompagnée d'aggravation d'insuffisances cardiaques.
  - Un peu plus d'une trentaine de cas de réactions hépatiques sévères ont été rapportées incluant des insuffisances hépatiques aiguës, des hépatites sévères, des syndromes cholestatiques.
  - Développement d'anticorps antichimériques.

#### 2.3.9.4 Prescription

Il s'agit d'un médicament inscrit à la liste I, réservé à l'usage hospitalier. La prescription est réservée aux spécialistes hospitaliers et/ou aux services spécialisés en gastro-entérologie, ou en médecine interne, ou en chirurgie digestive ou en rhumatologie.

#### 2.3.10 Etanercept

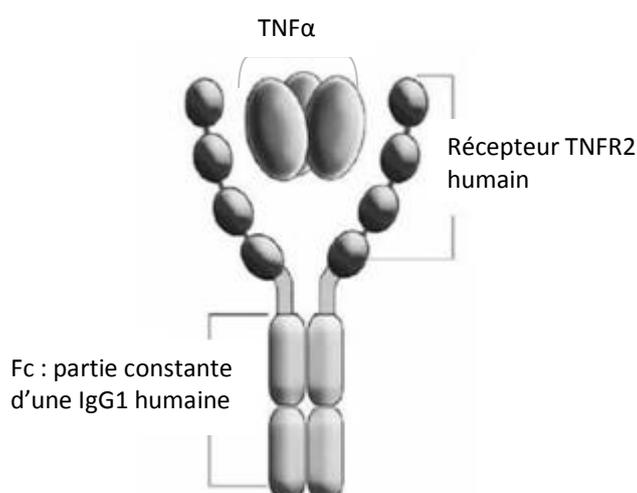


Fig 16 : Représentation schématique de l'étaanercept (<http://www.med.univ-rennes1.fr>)

### **2.3.10.1 La molécule**

L'éтанercept est commercialisé sous le nom d'Enbrel<sup>R</sup>. Il s'agit du récepteur soluble du TNF $\alpha$  humain. L'Étanercept a une AMM depuis janvier 2004 pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante. Il s'administre par voie sous-cutané (VIDAL).

Il s'agit d'une protéine de fusion, produite par génie génétique et exprimée dans des cellules ovariennes de hamster chinois. La protéine est dimérisée en fusionnant le domaine de liaison extracellulaire du récepteur TNFR2 (p75) et le domaine Fc de l'IgG1 humaine (fig 16). L'éтанercept (récepteur dimère) présente une affinité plus marquée pour le TNF que les récepteurs monomères et sont des inhibiteurs compétitifs beaucoup plus puissants de la liaison du TNF à ses récepteurs cellulaires. L'éтанercept est un récepteur soluble qui inhibe de façon compétitive la liaison du TNF $\alpha$  à ses récepteurs. Ce processus équivaut à la perte de bio activité du TNF $\alpha$ . Il se comporte comme un antagoniste des récepteurs du TNF $\alpha$  et du TNF $\beta$ .

L'éтанercept a une demi-vie courte d'environ 4 jours. Il s'agit d'une poudre à reconstituer avec son solvant avant l'administration. L'éтанercept s'utilise par voie sous-cutanée, ce qui permet une utilisation ambulatoire à la dose de 25 mg deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine. Les concentrations sériques de l'administration de 25 mg deux fois par semaine et de 50 mg une fois par semaine sont identiques.

### **2.3.10.2 Efficacité dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante**

L'efficacité de l'Enbrel<sup>R</sup> dans la spondylarthrite ankylosante a été évaluée dans 3 études contrôlées, randomisées, en double aveugle, comparant l'administration de 25 mg deux fois par semaine d'Enbrel<sup>R</sup> versus placebo (VIDAL). Les études ont porté sur un total de 401 patients dont 203 traités sous Enbrel<sup>R</sup>. Lors de la plus grande de ces études, 277 patients ont été inclus, âgés de 18 à 70 ans, et présentant une spondylarthrite ankylosante active et sans ankylose complète de la colonne vertébrale. Les patients qui recevaient des traitements de fond, des AINS ou des corticoïdes pouvaient les poursuivre mais à des doses constantes. Des

doses de 25 mg d'Enbrel<sup>R</sup> (138 patients) ou de placebo (139 patients) ont été administrées en sous-cutané à raison de deux fois par semaine pendant 6 mois. Comparativement au placebo, le traitement par Enbrel<sup>R</sup> a montré des améliorations significatives des réponses ASAS20, ASAS50 et ASAS70 après la deuxième semaine de traitement (tableau 19).

Réponse de la spondylarthrite ankylosante	Pourcentage de patients	
	Placebo (n=139)	Enbrel <sup>R</sup> (n=138)
ASAS20		
2 semaines	22	46
3 mois	27	60
6 mois	23	58
ASAS50		
2 semaines	7	24
3 mois	13	45
6 mois	10	42
ASAS70		
2 semaines	2	12
3 mois	7	29
6 mois	5	28

**Tableau 19** : Résultats de l'étude (VIDAL)

Parmi les patients atteints de spondylarthrite ankylosante et recevant de l'Enbrel<sup>R</sup>, les réponses cliniques sont apparues dès la deuxième semaine et se sont maintenues jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois de traitement (qui correspond à la fin de l'étude).

Les réponses sont parues similaires entre les patients qui recevaient initialement des traitements concomitants et les patients qui n'en recevaient pas.

Pour les deux autres études, qui ont porté sur un plus petit nombre de patients, les résultats sont similaires.

Une quatrième étude a été réalisée, elle porte sur l'efficacité et la tolérance entre l'administration de 50 mg d'Enbrel<sup>R</sup> deux fois par semaine versus l'administration de 50 mg d'Enbrel<sup>R</sup> une fois par semaine en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Il en ressort que l'efficacité et la tolérance de 25 mg deux fois par semaine et de 50 mg par semaine ont été similaires (VIDAL).

### *2.3.10.3 Les effets indésirables*

L'éтанercept est généralement bien toléré, mais des effets secondaires sérieux peuvent survenir. L'effet indésirable le plus commun est une réaction au site d'injection, en général elle est modérée et survient durant le premier mois de traitement et dure quelques jours.

Les principaux effets secondaires sont (MARTIN T., 2006) :

- Réactions au site d'injection : saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement
- Les infections :
  - Très fréquentes : infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées
  - Peu fréquentes : infections graves (pneumonies, cellulites, arthrites septiques, septicémies)
  - Rare : tuberculose
- Manifestations auto-immunes : affections démyélinisantes, formations d'auto-anticorps, lupus induits
- Néoplasies : comme pour l'inflximab, compte tenu des données actuelles, l'utilisation de l'anti-TNF $\alpha$  ne semble pas augmenter l'incidence de cancer et,

en particulier, de syndrome lymphoprolifératif. Cependant, des études à long terme sont indispensables pour conclure de manière définitive.

- Autres effets rares :
  - Troubles hématologiques : anémie, leucopénie, neutropénie, pancytopénie, aplasie
  - Insuffisance cardiaque : la prudence impose de prendre en compte le fait que l'utilisation d'anti-TNF $\alpha$  puisse aggraver une insuffisance cardiaque

#### 2.3.10.4 Prescription

L'étanercept est inscrit à la liste I. L'étanercept répond à une prescription initiale hospitalière de 1 an. La prescription est réservée aux spécialistes de rhumatologie, en service interne, en pédiatrie ou en dermatologie et rédigée sur une ordonnance de médicament d'exception. Le renouvellement peut se faire par un spécialiste sur une ordonnance d'exception, entre les renouvellements hospitaliers tous les ans. Le produit est délivré en officine.

#### 2.3.11 Adalimumab

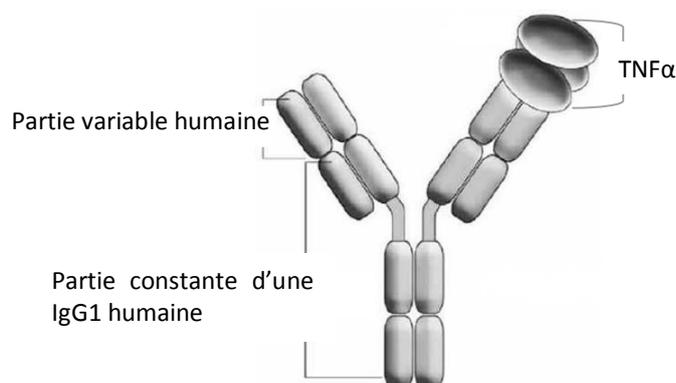


Fig 17 : Représentation schématique de l'adalimumab (<http://www.med.univ-rennes1.fr>)

### *2.3.11.1 La molécule*

L'adalimumab est commercialisé sous le nom de Humira<sup>R</sup>. Il s'agit du troisième agent anti-TNF $\alpha$  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 17). Il est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois. L'adalimumab se lie au TNF $\alpha$  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.

### *2.3.11.2 Efficacité dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante*

Deux études ont évalué la dose de 40 mg d'Humira<sup>R</sup> 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'Humira<sup>R</sup> 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<sup>R</sup> (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 20).

Réponse de la spondylarthrite ankylosante	Pourcentage de patients	
	Placebo (n=107)	Humira <sup>R</sup> (n=208)
ASAS20		
Semaine 2	16	42
Semaine 12	21	58
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	8	24
BASDAI50		
Semaine 2	4	20
Semaine 12	16	45
Semaine 24	15	42

**Tableau 20** : 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.

### 2.3.11.3 *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 :
  - Palpitations et tachycardies, hypertensions
  - Troubles sanguins : lymphopénies et anémies (qui sont fréquents), leucopénies, leucocytoses, neutropénies, thrombopénies...

### 2.3.11.4 *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.

## 2.3.12 Le golimumab

(D'après les Résumé des caractéristiques du Produit (RCP) de Simponi)

### 2.3.12.1 La molécule

Le golimumab (Simponi<sup>R</sup>) n'est pas encore commercialisée en France. Il s'agit du dernier anti-TNF $\alpha$  qui a obtenu son AMM par l'agence européenne du médicament (EMA) en octobre 2009 pour la spondylarthrite ankylosante. Il s'administre par voie sous cutanée.

Le golimumab est un anticorps monoclonal humain qui forme des complexes stables à forte affinité avec les formes transmembranaires et solubles du TNF $\alpha$  humain, ce qui empêche la liaison du TNF $\alpha$  à ses récepteurs. Ce processus équivaut à la perte de bio activité du TNF $\alpha$ .

Il s'agit d'un stylo pour administration sous cutanée. Après avoir été formés de manière appropriée à la technique d'injection sous cutanée, les patients pourraient s'injecter eux-mêmes Simponi<sup>R</sup> si leur médecin considère que cela est approprié. Dans la spondylarthrite ankylosante, la dose administrée est de 50 mg une fois par mois, à la même date chaque mois. Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement. Si le malade ne répond pas après ce délai la poursuite du traitement doit être reconsidérée.

Chez les patients pesant plus de 100 kg qui n'obtiennent pas de réponse clinique satisfaisante après 3 ou 4 doses, la dose peut être augmentée à 100 mg par mois. Mais la poursuite de leur traitement doit être reconsidérée pour les patients qui n'ont pas eu de bénéfice thérapeutique après 3 à 4 doses supplémentaires à 100 mg.

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de golimumab chez la femme enceinte. Comme tous les anti-TNF $\alpha$ , le golimumab administré pendant la grossesse

pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né (en raison de l'inhibition du TNF). L'utilisation du golimumab chez la femme enceinte n'est pas recommandée. Pour les femmes en âge de procréer qui seraient sous golimumab, une contraception appropriée doit être mise en place afin de prévenir toute grossesse. Et elles devraient poursuivre son utilisation pendant 6 mois après le dernier traitement sous golimumab.

Personne ne peut affirmer que le golimumab est excrété dans le lait maternel ou absorbé systématiquement après ingestion. Lors des études, il a été montré que le golimumab passe dans le lait maternel des singes, et comme de nombreuses immunoglobulines humaines sont excrétées dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par golimumab par principe de précaution.

#### *2.3.12.2 Efficacité dans la spondylarthrite ankylosante*

La tolérance et l'efficacité de Simponi<sup>R</sup> ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-RAISE) chez 356 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les patients incorporés dans l'étude souffraient de spondylarthrite ankylosante active malgré un traitement précédent ou en cours par AINS ou DMARD (disease modifying antirheumatic drugs) et qui n'avaient encore jamais été traités par anti-TNF $\alpha$ . Simponi<sup>R</sup> ou le placebo étaient administrés en sous cutanée toutes les 4 semaines. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit le placebo, soit Simponi<sup>R</sup> 50 mg ou Simponi<sup>R</sup> 100 mg. Les malades étaient autorisés à poursuivre leur traitement DMARD concomitant (méthotrexate, sulfasalazine, et/ou hydrochloroquine). Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de patient ayant une réponse ASAS20 à la semaine 14. La durée du traitement était de 24 semaines.

Aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de 50 mg ou de 100 mg de Simponi<sup>R</sup>.

78 patients prenaient le placebo contre 158 patients prenant Simponi<sup>R</sup> à la dose de 50 mg. Le pourcentage de patients répondeurs selon les critères ASAS20 était de 59 % pour Simponi<sup>R</sup> à la semaine 14 contre 22 % pour le placebo. Le pourcentage n'a pratiquement pas changé à la semaine 24 (56 % et 23 %). Selon les critères ASAS40, le pourcentage de répondeurs passe de 45 % pour Simponi<sup>R</sup> contre 15 % pour le placebo à la semaine 14 et reste inchangé à la semaine 24 (44 % et 15 %).

Des réponses BASDAI50, 70 et 90 statistiquement significatives ont également été observées aux semaines 14 et 24. Lors de la première évaluation à 4 semaines après l'injection de Simponi<sup>R</sup>, des améliorations des mesures clés de l'activité de la spondylarthrite ankylosante ont été observées. Ces améliorations se sont maintenues jusqu'à la semaine 24. L'efficacité comparable a été observée indépendamment de la présence ou non de traitement concomitant DMARD, de l'antigène HLA B27, du taux initial de CRP à la semaine 14.

Lors du traitement par Simponi<sup>R</sup>, la fonction physique évaluée par les variations du BASFI a montré une amélioration entre la semaine 0 et les semaines 14 ou 24.

### ***2.3.12.3 Les effets indésirables***

Les principaux effets indésirables détectés lors des études cliniques sont :

- Les infections : des infections des voies respiratoires hautes (nasopharyngite, pharyngite, laryngite et rhinite) ont été le plus souvent retrouvées. Lors des études, des infections bactériennes (ex : cellulite), des infections virales (ex : grippe, herpès), des bronchites, des sinusites, et des infections fongiques superficielles se sont développées fréquemment.
- Les tumeurs : comme pour les autres anti-TNF $\alpha$ , des tumeurs et des lymphomes ont été observés lors des études mais avec des fréquences très faibles (<1/1000 pour le lymphome).

- Des affections hématologiques : des anémies sont fréquemment observées (entre 1/10 à 1/100) et dans des cas moindres des leucopénies, des thrombocytopénies et encore plus rarement des pancytopénies.
- Des affections cardiovasculaires : il a été observé des hypertensionns et plus rarement des thromboses, des insuffisances cardiaques congestives, des arythmies...
- Des affections de la peau : des rashes, des prurits, des dermatites et des alopecies ont été notés.
- Des troubles généraux et des anomalies au site d'injection : asthénies, réactions aux sites d'injection (érythème, urticaire, irritations...), altération des facultés de guérison...
- Une augmentation des enzymes hépatiques
- Un syndrome lupique a été rarement observé, moins d'un cas sur 1000.

### 2.3.13 Autres biothérapies en études

L'IL-1RA (antagoniste du récepteur de l'interleukine 1) a été développé sous le nom d'anakinra (Kineret<sup>R</sup>). L'interleukine 1 (IL1) est une cytokine impliquée dans les rhumatismes inflammatoires chroniques et surtout la polyarthrite rhumatoïde. Des données récentes invitent à envisager l'IL1 comme une cible éventuelle d'intervention thérapeutique dans la spondylarthrite ankylosante (WENDLING D., 2005).

Deux études ouvertes pilotes ont été très récemment rapportées. Ces études évaluent la réponse clinique et IRM de l'anakinra à 100mg/jour en sous cutané dans la spondylarthrite ankylosante active à court et moyen terme. La première a évalué l'efficacité de l'anakinra durant trois mois chez neuf patients. A trois mois, l'amélioration clinique est significative pour l'activité (BASDAI), la fonction (BASFI), la qualité de vie, l'inflammation biologique. Les 2/3 des patients atteignent un niveau de réponse ASAS20. Pour ce qui est de

l'IRM (suivis pour 8 patients) les lésions inflammatoires enthésiques initiales disparaissent à 61 % totalement ou s'améliorent après trois mois de traitement.

La seconde étude porte sur 20 patients réfractaires aux AINS et traités par anakinra pendant 24 semaines. Une réponse ASAS20 est obtenue chez 26 % des patients, ASAS40 chez 21 % et ASAS70 chez 10 % d'entre eux à six mois. 21 % des patients ont une amélioration de 50 % du BASDAI à six mois, sans modification de la CRP ou du score IRM. Globalement pour l'ensemble du groupe, il n'y a pas d'amélioration pour les moyennes du BASDAI, du BASFI, du BASMI, de la douleur et des évaluations globales.

Dans les deux études, le traitement est bien toléré, avec des réactions locales au point d'injection. Les résultats cliniques sont en deçà des espérances attendues d'une biothérapie surtout compte tenu de l'efficacité démontrée des anti-TNF $\alpha$  dans cette pathologie. Le petit nombre de patients est à considérer mais il est voisin du nombre de patients lors des premières études sur les anti-TNF $\alpha$  qui ont montré des résultats plus encourageants. Ces études cliniques préliminaires ouvertes ne permettent pas de démontrer l'efficacité de l'anakinra dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante.

## 2.4 La chirurgie

La plupart des personnes atteintes de spondylarthrite ankylosante n'ont heureusement pas besoin d'avoir recours à la chirurgie. Les principales indications chirurgicales au cours de la spondylarthrite ankylosante concernent la hanche et le rachis. La chirurgie de la hanche est celle de toute pathologie rhumatismale pouvant conduire à une destruction articulaire et nécessiter un remplacement prothétique (prothèse de hanche). Les patients handicapés par une coxite sévère ont pu récupérer une fonction convenable après une prothèse totale de hanche.

L'amélioration de la thérapeutique dans la spondylarthrite ankylosante laisse penser que la chirurgie sera de moins en moins préconisée.

Exceptionnellement en cas d'atteinte sévère et persistante d'une talalgie postérieure une intervention chirurgicale peut être envisagée (BREBAN M., 2004).

Même si l'atteinte vertébrale est très fréquente dans la maladie, la nécessité de recourir à la chirurgie rachidienne est extrêmement rare. Du fait d'une importante morbidité, la chirurgie de correction vertébrale ne s'envisage que dans les déformations cyphotiques handicapantes pour la marche ou la vision (impossibilité de relever la tête). La chirurgie rachidienne permet d'obtenir des résultats spectaculaires en restaurant la fonction, l'autonomie et le confort de vie.

Quatre situations principales peuvent conduire à proposer un traitement chirurgical dans la spondylarthrite ankylosante :

- La déformation en cyphose : ce type d'intervention est indiqué dans les cas de grande déformation invalidante notamment lorsque les conditions de vie quotidienne deviennent difficiles. Les gestes chirurgicaux donnent assez souvent des résultats satisfaisants en terme de correction et de fonctionnalité. La morbidité per et postopératoire en particulier d'ordre neurologique, ainsi que la mortalité de ces chirurgies semblent avoir diminué de façon significative, parallèlement aux progrès réalisés en particulier dans l'anesthésie.
- Les fractures du rachis avec ankylose : au cours de la spondylarthrite ankylosante le risque de fracture du rachis est augmenté du fait de la rigidité de la colonne vertébrale et de l'ostéoporose associée. La fracture du rachis aiguë doit être considérée comme une urgence chirurgicale à cause des complications neurologiques et chirurgicales.
- Les pseudoarthroses rachidiennes spontanées : il s'agit d'une discopathie destructrice post-fracturaire rare.
- Les atteintes de la charnière occipito-cervicale : il peut s'agir de lésions destructrices osseuses, de lésions constructives ou de subluxations. Une prise en charge chirurgicale est indiquée en cas de symptomatologie douloureuse

invalidante résistant au traitement médical, de troubles neurologiques, d'instabilité avec risque neurologique ou de déformation en cyphose empêchant l'horizontalité du regard.

La chirurgie rachidienne de la spondylarthrite ankylosante reste une chirurgie à risque.

La chirurgie des autres articulations périphériques dans la spondylarthrite ankylosante peut être nécessaire. Les destructions et éventuellement ankyloses en position vicieuse touchant les genoux, voir les épaules, peuvent conduire à envisager une chirurgie de remplacement prothétique.

## 2.5 La rééducation

La rééducation au cours de la spondylarthrite ankylosante est indispensable (BEAUDREUIL J., *et al.*, 2005). La spondylarthrite ankylosante enraidit et déforme avant tout l'axe rachidien, c'est pourquoi la colonne vertébrale doit principalement bénéficier de la rééducation. La rééducation rachidienne est aussi importante que le traitement médicamenteux, elle en est son complément. Un enraidissement costo-vertébral et thoracique peut être observé au cours de la maladie et peut conduire dans les formes les plus sévères à l'insuffisance respiratoire chronique. A côté de cette atteinte axiale, il peut survenir des atteintes périphériques qui peuvent aboutir à l'ankylose articulaire.

### 2.5.1 Objectifs

La rééducation a pour objectif de conserver ou améliorer la mobilité, la force et la forme physique, et de prévenir ou réduire les déformations. La rééducation repose sur différentes techniques dont la kinésithérapie et le port d'orthèses. Pour que la rééducation

se passe dans de bonnes conditions, elle nécessite au préalable le traitement efficace de l'inflammation, de la douleur, ainsi qu'un contrôle systémique de cette dernière au cours des séances.

### 2.5.2 Les principaux moyens de rééducation

Les principaux moyens sont :

- La kinésithérapie individuelle : il s'agit de réaliser individuellement des exercices adaptés à chaque patient, en présence d'un kinésithérapeute. C'est le mode de prise en charge le plus courant en France. L'objectif est d'enseigner et de contrôler le programme d'exercices personnalisés que devra faire seul le patient chez lui. Une fois que les exercices seront bien exécutés et bien assimilés, le patient continuera de les pratiquer à domicile. Au décours d'une phase évolutive de la maladie, quelques séances pour relancer ou modifier le programme pourront être nécessaires.
- La kinésithérapie en groupe sera utilisée seule ou en complément de la kinésithérapie individuelle. Elle permet de profiter de la dynamique de groupe avec un aspect ludique. Il a été démontré que les exercices à la maison combinés aux exercices en groupe permettent d'améliorer les bénéfices (WANG C.Y., *et al.*, 2009).
- Les autoprogrammes d'exercices quotidiens à domicile sont indispensables à la rééducation. Il s'agit de réaliser les postures et les exercices appris. Ils permettront de favoriser l'assouplissement et de lutter contre les déformations. Ils seront peu nombreux et simples à réaliser pour que l'observance soit optimale. Il est recommandé de faire les exercices au minimum 30 minutes par jour et au minimum 5 jours par semaine. Le plus gros challenge de ces autoprogrammes est la motivation, les patients tendant à la perdre au cours du temps (WANG C.Y., *et al.*, 2009).

- Les orthèses vertébrales permettront de corriger les déformations importantes.

### 2.5.3 Les orthèses

Il s'agit en général d'appareillage de repos confectionné pour diminuer la douleur et prévenir les déformations. Ce sont généralement les ergothérapeutes qui les fabriquent sur mesure. Les orthèses sont réalisées avec de nouveaux matériaux très légers. Elles sont surtout utilisées pour les genoux, les pieds et les mains. Elles sont amovibles, les malades devant les mettre la nuit et pendant les périodes de repos dans la journée.

Lorsque la courbe lombaire commence à s'effacer, il peut être proposé une orthèse lombaire pour éviter que le rachis ne se déforme trop. Des orthèses vertébrales peuvent aussi être indiquées quand les déformations sur le plan sagittal apparaissent ou s'aggravent malgré la pratique régulière des exercices de rééducation et en l'absence d'ankylose vertébrale irréversible. La durée de port de l'orthèse varie en fonction de l'importance de la déformation et ne doit jamais être inférieure à six mois pour être efficace. Les orthèses vertébrales peuvent être :

- Une orthèse de lordose trois points de Cochin : il s'agit d'une orthèse légère. Les trois points d'appui sont le sternum, la région pubienne et la région lombaire. Des sangles relient les trois points d'appuis et permettent en permanence de réaliser une poussée lombaire antérieure permettant ainsi de corriger l'effacement de la lordose lombaire. C'est très souvent la première déformation du rachis qui apparaît au cours de la spondylarthrite ankylosante.
- Le corset de Swaïm : il s'agit d'une orthèse de redressement actif de la cyphose dorsale et/ou de l'antéprojection de la tête. Moulé en plâtre ce corset s'arrête juste au dessus de la cyphose dorsale et comporte en avant soit un appui sternal qui va redresser la cyphose dorsale, soit un support mentonnier pour corriger l'antéprojection de la tête. Au fur et à mesure du

redressement, l'appui est maintenu par l'addition de feutre entre le plâtre et la peau ou la réalisation d'une nouvelle orthèse (BREBAN M., 2004).

Les semelles orthopédiques (orthèses plantaires) sont très utilisées. Elles sont confectionnées en fonction des anomalies du pied trouvées par le rhumatologue. Elles permettent ainsi de soulager les douleurs des orteils à la marche.

#### **2.5.4 La kinésithérapie**

La kinésithérapie repose sur des exercices physiques de mobilisation et de renforcement musculaire. Les exercices sont réalisés de façon progressive et sont adaptés à chaque patient. La kinébalnéothérapie (réalisation d'exercices en piscine) peut faciliter la réalisation de ces exercices, car elle limite les contraintes articulaires.

Les exercices de mobilisation font appel à des techniques dynamiques, passives et actives, ainsi qu'à des postures particulièrement adaptées à la pratique à domicile. Ces exercices sont effectués dans une perspective de prévention de l'enraidissement ou de récupération, ils sont préférentiellement dirigés vers les zones en cours d'enraidissement ou susceptibles de s'enraidir. Ils porteront sur les différents segments rachidiens, les articulations costovertébrales et les articulations périphériques.

Les exercices de renforcement musculaire s'appliquent aux muscles pouvant empêcher les déformations. Ces muscles sont les extenseurs rachidiens et les extenseurs de hanche et de genou. Cette pratique vise également à améliorer l'endurance à l'effort des patients.

#### **2.5.5 Efficacité au cours de la spondylarthrite ankylosante**

L'apport des orthèses rachidiennes n'a pas fait l'objet d'évaluations contrôlées au cours de la spondylarthrite ankylosante.

La kinésithérapie avec l'autorééducation ont fait l'objet d'études prospectives contrôlées et randomisées au cours de la spondylarthrite ankylosante. Des prises en charge individuelles supervisées ou non par un kinésithérapeute ont été évaluées. Une prise en charge supervisée et individuelle comprenant 8 à 16 séances pendant 4 mois, entraîne une amélioration significative de la mobilité du tronc évaluée par la distance mains sol et de la fonction par rapport au groupe témoin. Cette amélioration se poursuit à 8 mois, lorsque les patients continuent à réaliser leurs exercices à domicile de manière quotidienne. Mais une autre étude réalisée où le programme était initié par vidéo et par courrier à domicile contraste.

L'intérêt d'exercices individuels réalisés de manière non supervisée à domicile a été analysé, en fonction de la durée de la maladie. L'étude montre que pour les patients dont la spondylarthrite ankylosante évolue depuis plus de 15 ans, les exercices d'assouplissement rachidiens doivent être réalisés de façon assidue au moins 5 jours sur 7 pour avoir un effet bénéfique sur la douleur et la fonction. Pour les patients ayant une maladie qui évolue depuis moins de 15 ans, les activités physiques de loisir doivent être réalisées au moins 30 minutes par jour pour avoir un effet bénéfique sur la douleur, la raideur et la fonction.

Une étude a porté sur l'effet de la rééducation en groupe en plus de l'auto rééducation. Il en ressort des résultats meilleurs, au bout de 9 mois, pour le traitement en groupe sur les critères de mobilité dorsolombaire, d'endurance à l'effort et sur l'impression subjective globale du patient. Après une seconde période de 9 mois, la moitié des patients qui suivaient la rééducation en groupe ont arrêté. A la fin de la deuxième période une différence de 30 % a été de nouveau observée à la faveur des patients ayant poursuivi la rééducation en groupe sur l'incapacité et l'appréciation globale.

L'ensemble de ces données indique donc que les programmes d'exercices physiques ou de kinésithérapies ont un intérêt au cours de la spondylarthrite ankylosante en termes de douleur, déficience physique, incapacité ou perception globale par le patient.

## 2.5.6 La stratégie d'utilisation de la rééducation

### 2.5.6.1 Le principe

La rééducation est envisagée au même titre que les thérapeutiques médicamenteuses symptomatiques et de fond de la spondylarthrite ankylosante.

Une modalité largement recommandée consiste en une initiation supervisée par un kinésithérapeute et prolongée au long terme par une auto rééducation quotidienne à domicile. De la motivation du patient dépend le succès de la rééducation, donc lors de la prescription de la rééducation ce concept doit être expliqué au patient. La prescription requiert une interaction entre le prescripteur et le thérapeute (assurant la réalisation du traitement) sous forme minimale d'une ordonnance. Le bilan pré thérapeutique conditionne les indications de la rééducation. Une surveillance est nécessaire au cours de leur traitement.

### 2.5.6.2 Les indications

Les indications à la rééducation varient en fonction du stade de la maladie.

#### **Au début de la maladie**

Au stade initial de la spondylarthrite ankylosante ou en cas de forme clinique non enraidissante, l'objectif est la prévention. A ce stade la raideur est absente ou modérée, il n'y a pas encore de déformation ou d'ankylose, la forme physique générale n'est pas altérée, le patient n'est pas en situation d'incapacité fonctionnelle. Quelques séances individuelles supervisées par un kinésithérapeute au rythme d'une par semaine sont nécessaires pour enseigner et diriger une auto rééducation personnelle au long cours. L'auto rééducation est axée sur l'entretien des mobilités dorsolombaires, costovertébrales, cervicales et coxofémorales ainsi que sur l'entretien des muscles extenseurs du rachis et des hanches. Le

patient est incité à une observance quotidienne de ces exercices. L'activité physique générale de loisir est recommandée.

### **Stade avancé de la maladie**

A ce stade apparaissent un enraidissement et des anomalies de courbures. 15 à 20 séances de kinésithérapies sont nécessaires. Il s'agit d'une prise en charge supervisée, pluridihebdomadaire et adaptée à l'évaluation physique de chaque patient. L'objectif est, en plus de la prévention des sites non atteints, d'entretenir les mobilités résiduelles ou de récupérer les mobilités résiduelles ainsi que de stabiliser d'éventuelles déformations. Dès qu'une déformation est mise en évidence par comparaison des mesures successives entre elles, les exercices sont d'abord intensifiés et dirigés sur la courbure concernée. Si une aggravation malgré l'intensification des exercices est observée, une indication à l'immobilisation par orthèse pour une période allant de 6 à 12 mois doit être envisagée et discutée avec le patient. Dans ce cas la poursuite d'exercices physiques ne doit pas être exclue.

### **Stade d'enraidissement sévère avec déformation**

A ce stade l'objectif est la stabilisation des déformations et l'entretien de la fonction respiratoire. Tant qu'il existe un peu de mobilité aux différents étages, il est logique de poursuivre le programme de rééducation comme aux stades précédents. Quand la mobilité est nulle malgré un traitement médicamenteux efficace, il est probable que le patient soit au stade de l'ankylose. Si celle-ci est confirmée, l'objectif repose sur une sollicitation isométrique des muscles du tronc et sur un travail ventilatoire sinon costal, au moins diaphragmatique. Toutes mobilités résiduelles ou préservées seront entretenues. Le risque de techniques trop invasives est celui d'une fracture des syndesmophytes particulièrement grave aux étages dorsal et cervical (source d'instabilité et de complications neurologiques).

## **3<sup>ème</sup> partie : La vie quotidienne**

Qu'il s'agisse de douleurs et de fatigue, d'image de soi et de rapport aux autres, mais aussi de vie sociale ou d'activité professionnelle, la spondylarthrite ankylosante a de nombreuses répercussions sur la vie quotidienne. Les activités de cette dernière sont perturbées pour la majorité des malades. Une amélioration du cadre de vie est souvent à prévoir. Les malades doivent apprendre à vivre avec la diminution des capacités physiques imposées par la maladie. Ils doivent apprendre à gérer leurs douleurs, leur fatigue et leur temps.

Certaines activités de la vie quotidienne peuvent être modifiées comme les longs trajets qui peuvent devenir pénibles du fait de la station prolongée assise et des vibrations. La marche prolongée, le port de charge, le fait de monter ou de descendre les escaliers et bien d'autres gestes physiques très simples peuvent, lors de poussées, devenir autant d'épreuves pour le malade.

La spondylarthrite ankylosante, dont les symptômes sont le plus souvent peu visibles et fluctuants, perturbe le malade mais aussi son entourage. L'entourage peut avoir du mal à croire le malade quand il parle de ses difficultés. Les progrès dans la prise en charge ont contribué à raréfier les tableaux cliniques avec des déformations importantes. Mais la douleur et la maladie restent présentes, l'entourage incapable d'objectiver et de quantifier le mal fait souvent preuve de scepticisme. Le malade ressent un sentiment d'incompréhension qui peut le forcer à intérioriser sa maladie et à se replier sur lui. Il existe un décalage entre ce que paraît le malade et ce qu'il est, entre ce qu'il veut et ce qu'il peut faire.

Ce ne sont pas toujours les malades les plus atteints qui rencontrent le plus de difficultés psychologiques et sociales. Le contexte dans lequel intervient la maladie est déterminant. Les facteurs individuels interfèrent avec la façon dont le malade se prend en charge tel que l'âge, le sexe, la situation familiale et professionnelle.

Dès que la maladie est officiellement déclarée, *a fortiori* si la demande d'ALD (affectations longue durée) a été acceptée, aucune distinction n'est plus faite par les organismes financiers et les services administratifs (sauf pour la CPAM : caisse primaire d'assurance maladie et la COTOREP : commission technique d'orientation et de reclassement professionnel). Pour les banques, il devient difficile d'avoir une acceptation de prêt et pour

les compagnies d'assurances, il est plus compliqué pour le malade de se faire assurer pour ces prêts.

Si la spondylarthrite ankylosante reste le plus souvent compatible avec la vie sociale et professionnelle, elle peut conduire à des repos forcés, des arrêts de travail, voir mener à l'invalidité. De nombreuses aides peuvent être mises à disposition du malade en fonction de l'atteinte de la maladie. La vie professionnelle peut être modifiée par la maladie.

### **3.1 La douleur et la fatigue**

Les difficultés ressenties dans la vie quotidienne découlent bien souvent des douleurs et de la fatigue ressenties en permanence.

#### **3.1.1 La douleur**

La douleur fait partie intégrante de la spondylarthrite ankylosante. Elle peut se situer à différents niveaux du corps : les douleurs fessières, rachidiennes, thoraciques, au niveau des articulations périphériques, les douleurs enthésiopathiques et les douleurs au niveau des manifestations extra-articulaires. Les douleurs dues aux manifestations extra-articulaires peuvent se situer par exemple au niveau des yeux avec les uvéites, au niveau digestif avec les entérocolopathies.

Les douleurs dans la spondylarthrite ankylosante sont difficiles à définir, à décrire avec des mots. Le malade a des douleurs matinales qui nécessitent un dérouillage et qui relève plus de la gêne. Et le malade peut avoir des douleurs qui deviennent obsédantes et peuvent conduire à de la mauvaise humeur, à de l'agressivité et qui empêche de penser à autre chose. La douleur peut être sournoise en se faisant sentir à des endroits différents et conduire à l'incompréhension des proches.

Chez certains patients les phases de douleurs alternent avec des phases d'accalmies. Chez d'autres la douleur est présente tout le temps. Certains mouvements de la vie quotidienne peuvent rendre les douleurs plus intenses ou les déclencher, exemple : faire les courses, le ménage, porter de petites charges... Les gestes d'autres personnes peuvent également faire mal comme une bousculade, une tape dans le dos, des gestes brusques des enfants...

Le malade doit apprendre à gérer sa douleur en essayant d'adapter son mode de vie et ses activités. Il doit éviter l'immobilisation prolongée qui peut entraîner des douleurs. Mais il ne doit pas basculer dans l'excès car quand la douleur s'estompe le malade a tendance à en faire trop et il risque de ressentir la douleur par la suite. Le malade doit savoir être raisonnable en continuant à se faire plaisir.

L'évaluation de la douleur est très importante pour déboucher sur une optimisation du traitement contre la douleur. Mais cette évaluation est dure à réaliser par le médecin, car il n'y a que le malade qui peut l'évaluer. Elle peut être évaluée par l'EVA (échelle visuelle analogique) qui va de pas de douleur (0 mm) à douleur insupportable (100 mm), il s'agit d'une auto évaluation qui dépend du patient (fig 18). C'est-à-dire qu'un malade qui met 80 mm n'a pas forcément plus mal qu'un malade qui met 60 mm. Il ne s'agit donc que d'un indicateur d'évolution dans le temps qui peut permettre de voir si un malade répond au traitement.

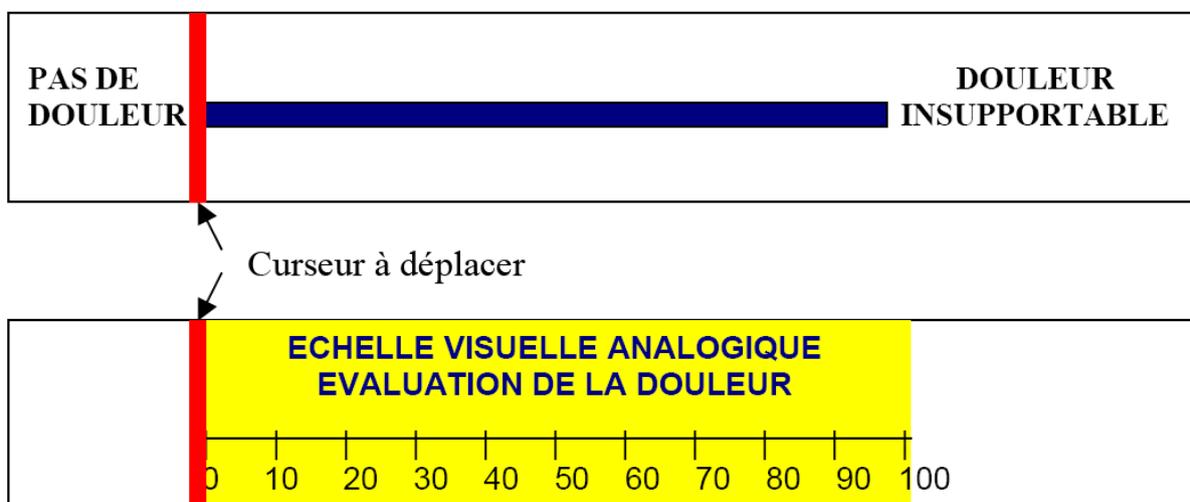


Fig 18 : Echelle visuelle analogique (<http://www.alrf.asso.fr>)

La composante de la douleur est retrouvée dans le questionnaire du BASFI, du BASDAI et des critères de l'ASAS qui permettent d'évaluer l'évolution de la maladie et d'évaluer la réponse aux traitements mis en place. Le BASDAI fait partie des critères reconnus pour le groupe d'experts en rhumatologie par la mise en place des traitements de fond par anti-TNF $\alpha$ .

La douleur fait partie intégrante de la vie du malade atteint de spondylarthrite ankylosante.

### 3.1.2 La fatigue

La fatigue a été longtemps ignorée au cours de la spondylarthrite ankylosante, probablement du fait qu'elle est difficile à évaluer, qu'il s'agit d'un facteur fonctionnel subjectif pouvant exprimer d'autres facteurs (maladie associée, troubles émotionnels, effets secondaires des médicaments), qu'elle peut être confondue avec d'autres manifestations de la maladie ou leurs conséquences comme par exemple le résultat de la douleur chronique et des troubles du sommeil. Au cours des dernières décennies, la fatigue a été retenue comme un symptôme de la spondylarthrite ankylosante et elle a été reconnue comme un signe important devant être évalué et pris en compte dans les actions attendues des médicaments. La fatigue est prise en compte dans les critères de l'ASAS et du BASDAI qui, on l'a vu, sont utilisés pour évaluer les traitements, le BASDAI est, ne l'oublions pas, un critère reconnu par le groupe d'experts en rhumatologie pour la mise en place d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ . La fatigue a des répercussions sur la qualité de vie et sur l'évaluation de l'efficacité des traitements médicamenteux ou rééducatifs (MISSAOUI B., REVEL M., 2006).

Comme pour la douleur, il existe de nombreuses façons de mesurer ce symptôme. Le plus utilisé est l'échelle visuelle analogique (EVA). Sur le même principe que l'évaluation de la douleur, il s'agit de faire mesurer au patient grâce à une échelle graduée de 0 (0 mm) à 10 (100 mm) l'intensité de sa fatigue. 0 correspond à aucune fatigue ressentie, et 10 est le plus fort niveau de fatigue.

Dans la majorité des travaux, la fatigue est ressentie par plus de la moitié des malades atteints de spondylarthrite ankylosante (MISSAOUI B., REVEL M., 2006). Environ 51 % des patients, inclus dans une étude portant sur 812 patients atteints de spondylarthropathie, se plaignaient de fatigue considérée comme majeure. La fatigue représente la troisième plainte après la douleur et la raideur. Dans d'autres études, la fatigue est rapportée comme le symptôme principal pour 50 à 65 % des patients.

La douleur et la fatigue sont rapportées souvent ensemble et avec une intensité voisine. Dans plusieurs études, la fatigue apparaît fortement corrélée avec la douleur, la durée et l'intensité de la raideur et les déficiences évaluées par le BASFI. Il apparaît dans ces études que plus le score du BASFI est grand et plus la fatigue est grande. Dans l'étude de Mengshoel, la fatigue est corrélée à la douleur et elle apparaît dans les 24 heures après les lombalgies.

La douleur est associée à des troubles du sommeil qui eux mêmes génèrent de la fatigue et l'amélioration d'un de ces paramètres amène une amélioration des deux autres. Des troubles du sommeil sont fréquemment rapportés avec des réveils par des douleurs de type inflammatoire et de façon plus marquée chez les patients se plaignant de fatigue importante. Chez ces mêmes patients, des réveils nocturnes fréquents et une fatigue au réveil sont retrouvés. La fatigue lors d'études, semble être liée à l'incapacité fonctionnelle mesurée par le BASFI. Les patients incriminent aussi le climat comme intervenant sur la fatigue. Le froid et l'humidité sembleraient accroître la fatigue alors que les patients se disent moins fatigués quand il fait chaud.

En fonction des médicaments, l'effet sur la fatigue n'est pas identique. Selon des études les AINS et les antalgiques ne montrent pas le même effet sur la fatigue. Dans une étude les patients qui se plaignent d'une fatigue importante consomment plus d'AINS avec un effet notable. Alors que dans d'autres, les AINS agissent sur la douleur et l'incapacité fonctionnelle mais pas sur la fatigue.

Il en est de même pour les anti-TNF $\alpha$  qui ont une efficacité certaine sur l'ensemble des symptômes de la spondylarthrite ankylosante. Mais leur action sur la fatigue reste

discutée. En effet dans certaines études les anti-TNF $\alpha$  montrent une amélioration de la fatigue et dans d'autres ils n'en montrent aucune.

L'activité physique pourrait contribuer à diminuer la sensation de fatigue. Mais l'effet de l'exercice sur celle-ci semble dépendre de la sévérité de la fatigue et de l'état de santé mentale du malade. L'exercice est bénéfique sur la fatigue lorsqu'elle est légère à modérée et quand l'état de santé mentale est bon. Une activité physique de loisir régulière (entre 30 à 90 min par semaine) avec principalement une activité aérobique semble bénéfique à la diminution de la sensation de la fatigue.

La fatigue peut être fluctuante d'un jour à l'autre et au cours de la même journée. Comme pour la douleur, il faut que les malades apprennent à la gérer. Il faut savoir aussi que la fatigue n'est pas toujours due à la maladie, il peut y avoir de nombreuses raisons d'être fatigué.

### 3.1.3 Les conséquences psychologiques

La douleur et la fatigue ont une grande influence sur la qualité de vie des malades atteints de spondylarthrite ankylosante.

Lors d'une maladie chronique douloureuse, il n'est pas rare que la douleur ait une répercussion sur l'état psychique du malade. Lors d'une douleur chronique un cercle vicieux douleur/retentissement psychologique peut s'installer. De nombreux malades arrivent à mener une vie équilibrée malgré la spondylarthrite ankylosante, mais rares sont les malades qui n'ont jamais eu un moment de découragement. Un tiers des malades atteints de spondylarthrite ankylosante (plus souvent des femmes) ont des formes dépressives sévères dont la douleur apparaît comme le principal facteur déclenchant.

Il a été observé une relation entre la fatigue, l'activité de la maladie auto évaluée par le patient et la santé psychologique (MISSAOUI B., REVEL M., 2006). Les patients souffrant de spondylarthrite ankylosante ont des scores de vitalité mesurée par le SF36 plus bas que les

sujets sains d'une population témoin. Les patients qui ont une vitalité basse et une fatigue importante ont des scores d'activité de la maladie mesurée par le BASDAI et d'incapacité fonctionnelle mesurée par le BASFI élevés avec un mauvais état de santé mentale du SF36.

Le SF36 est un questionnaire qui porte sur l'état de santé du malade, tel qu'il la ressent. Le questionnaire possède 11 items. A chaque question, le malade entoure la réponse qui correspond le mieux à ce qu'il ressent. Chaque réponse correspond à un nombre.

Du fait de l'évaluation aléatoire de la maladie, le malade a du mal à faire des projets dans l'avenir, et il a souvent peur que son état ne s'aggrave et devienne invalidant. Le malade espère peu d'amélioration, il mise plus sur une stabilisation de son état qui lui permettrait de conserver son identité et son statut social.

## **3.2 Activité sportive et thermalisme**

### **3.2.1 L'activité sportive**

Excepté dans les formes sévères, quand le syndrome inflammatoire, la douleur et la raideur gênent, voire empêchent, un certain nombre d'activités physiques, il n'y a aucune raison pour limiter les loisirs. La poursuite d'activités physiques à un niveau raisonnable est au contraire un élément d'entretien de la forme physique générale, comme nous l'avons vu plus haut dans la thèse. Le fait que les malades continuent leur activité physique peut constituer une action bénéfique sur leur bien-être et sur l'entretien musculaire et articulaire. Les malades doivent éviter les sports violents. Le malade doit choisir de préférence un sport qui n'expose pas à des traumatismes ou à des microtraumatismes, au froid et à l'humidité (DOUGADOS M., 2005).

La natation est excellente. Le dos crawlé est très bon afin de mobiliser et muscler l'ensemble du corps, de redresser le dos et à chaque battement des bras d'ouvrir la cage

thoracique et de travailler la respiration. Le malade peut faire du vélo mais il doit faire attention à sa position sur le vélo. Il ne doit pas faire le dos rond.

L'activité sportive doit être adaptée à chaque malade : non seulement en fonction de ses goûts et de ses capacités, mais aussi en fonction de l'activité de sa maladie. Si mobiliser la colonne et les articulations est bénéfique en dehors des poussées inflammatoires, cette pratique peut s'avérer préjudiciable, quand la maladie est active. L'activité sportive doit être adaptée à tout moment et le malade ne doit pas forcer sur sa colonne vertébrale ou sur ses articulations si elles sont douloureuses.

### 3.2.2 Le thermalisme

Très peu de travaux ont porté sur l'effet du thermalisme sur la spondylarthrite ankylosante. Une étude a évalué les patients (14 souffrant de spondylarthrite ankylosante) avant et après deux semaines de thermalisme (CLAUDEPIERRE P., 2005). A l'issue de la cure, il a été noté une amélioration significative de la raideur matinale, de la distance doigt-sol et de l'appréciation globale par le malade et le médecin. L'amélioration de ces paramètres s'est maintenue pendant trois mois après le traitement. Lors de cette étude, les auteurs ont noté une diminution de la consommation d'antalgiques et d'AINS.

La première étude randomisée contrôlée, sur le thermalisme dans la spondylarthrite ankylosante, a comparé l'effet de l'adjonction d'une cure thermale aux traitements classiques (AINS + kinésithérapie). L'étude a porté sur 120 patients répartis de façon aléatoire en trois groupes : le premier est composé de patients qui ne prenaient que le traitement classique. Le deuxième et le troisième étaient composés de patients qui en plus du traitement classique il a été ajouté une cure thermale de trois semaines mais dans deux pays différents. L'efficacité était évaluée par les paramètres recommandés par le groupe ASAS combinés dans un index global d'évaluation. Une évaluation une semaine après les trois semaines de traitement ont montré une amélioration significative de l'index global d'évaluation des groupes qui ont fait la cure (groupes cure) par rapport au groupe qui n'a

pas fait de cure (groupe témoin). Cette différence était encore plus significative aux semaines 16 et 28 dans un seul des groupes «groupe cure». Le score du BASFI s'est amélioré de 19 à 24 % dans les groupes cure par rapport au groupe témoin. De 24 à 30 % en ce qui concerne la douleur et de 29 à 33 % en ce qui concerne l'appréciation globale. Cette étude conclue donc à un effet bénéfique des cures thermales à court terme et même pendant plusieurs mois en fonction des patients. Le lieu de la cure semble jouer un rôle sur la durée de l'effet. Lors de cette étude les améliorations des paramètres d'évaluations sont modestes : exemple pour le BASFI la diminution était de moins de 20 %. Ce qui peut laisser penser qu'il ne s'agit pas d'une amélioration marquée des symptômes et de l'état global du patient.

Les quelques données de la littérature à ce sujet concluent que les cures thermales, associées à la pratique d'exercices, s'accompagnent d'une amélioration clinique. Mes ces études ne permettent pas de conclure formellement à l'efficacité des cures thermales dans la spondylarthrite ankylosante car il ne s'agit que d'un petit nombre d'études et qu'elles possèdent des limites.

Les cures thermales n'ont pas d'effet sur le processus évolutif de la maladie, mais elles peuvent également être, le moment idéal pour l'acquisition de connaissances sur la maladie et sa prise charge. Il faut savoir que si le malade est en poussée inflammatoire importante de spondylarthrite ankylosante, ce n'est pas le moment de faire une cure.

### 3.3 L'activité professionnelle

La spondylarthrite ankylosante peut avoir des répercussions importantes sur l'activité professionnelle, plusieurs études ont montré ces répercussions. Celles-ci sont dépendantes de l'activité de la maladie ainsi que des possibilités de réduction du temps de travail, d'aménagement du poste de travail ou de reconversion professionnelle. Tous les travailleurs atteints de spondylarthrite ankylosante peuvent être touchés par ce problème, quel que soit

leur secteur professionnel, leur niveau de qualification ou de responsabilités. Mais ses conséquences dépendent du métier exercé, notamment des possibilités d'aménagement du poste de travail ou de reconversion professionnelle.

La maladie touche souvent des sujets jeunes et actifs, ce qui va conditionner leur avenir professionnel (KCHIR M.M., *et al.*, 2009). Souvent l'incapacité des patients à poursuivre leur travail retentit de façon considérable sur leur vie sociale et psychoaffective. Peu d'études portent sur l'impact de la spondylarthrite ankylosante au niveau de l'activité professionnelle. La plupart de ces études affirment que le taux d'arrêt de travail au cours de la spondylarthrite ankylosante est élevé par rapport à celui de la population générale mais reste inférieur à celui rapporté dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans cet article, il a été démontré que le travail manuel, le nombre élevé d'heures de travail par semaine, l'exposition au froid ainsi que l'absence d'aide des collègues sont liés à un risque d'arrêt précoce de travail. Une mauvaise posture maintenue pendant de longues périodes ainsi qu'une exposition au froid augmenteraient le risque d'incapacité au travail. Dans une autre étude (KCHIR M.M., *et al.*, 2009), 62 % des patients montrent une accentuation des douleurs au cours du travail en rapport avec une mauvaise posture, un travail monotone et une longue durée de travail pendant la journée.

Le risque d'arrêt de travail paraît plus élevé chez les travailleurs manuels quel que soit le secteur d'activité professionnel. Une étude comparant des travailleurs manuels malades et ceux non-malades, a montré que le risque lié au travail manuel est significativement plus élevé chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante par rapport à la population générale. D'autres facteurs ont été relevés dans la littérature, comme l'aide suffisante des collègues au travail, l'accès difficile au lieu de travail...

L'adaptation du poste de travail, l'ambiance physique au travail ainsi que l'adoption d'une posture ergonomique sont nécessaires dès la découverte de la maladie. Tout cela permet de prévenir l'arrêt précoce et l'incapacité au travail. L'ancienneté de la maladie ne semble pas influencer le risque d'arrêt de travail chez les patients. Le BASDAI, le BASFI, le BASMI sont corrélés de façon significative avec un risque élevé d'arrêt de travail.

Concilier l'activité professionnelle et les limites imposées par la maladie peut s'avérer difficile. La douleur et la fatigue ne sont pas toujours visibles, certains malades préfèrent garder leur maladie secrète, de peur que cela se retourne contre eux, voire de perdre leur place. Il en résultera fréquemment une situation relationnelle difficile avec les principaux collègues du malade qui ne comprendront pas les modifications comportementales dues aux douleurs et à la fatigue.

Lorsque la situation devient ingérable le malade en parle. C'est le plus souvent à ce moment que commencent les démarches pour se faire reconnaître travailleur handicapé. Lorsque le travailleur atteint de spondylarthrite ankylosante est reconnu travailleur handicapé, il ne peut plus revenir en arrière. Cette reconnaissance permet d'accorder au travailleur des droits au sein de l'entreprise : aménagement des horaires et du poste de travail, reconversion professionnelle, priorité d'accès à certains emplois, formations en vue d'une reconversion professionnelle. Mais cette reconnaissance peut rendre aussi la vie professionnelle plus compliquée. Le statut de travailleur handicapé est attribué par la COTOREP.

La reconnaissance de travailleur handicapé est assortie d'un taux d'invalidité défini par la COTOREP. Cette dernière évalue la nature du handicap et ses répercussions sur l'adaptation au poste de travail selon trois catégories :

- Catégorie A : le handicap est léger ou temporaire et permet d'espérer une adaptation suffisante au travail dans un délai de deux ans maximum.
- Catégorie B : le handicap est modéré et durable et entraîne une limitation permanente de l'activité professionnelle.
- Catégorie C : le handicap professionnel est grave et définitif, il nécessite un aménagement important du poste de travail.

La CPAM (caisse primaire d'assurance maladie) peut prononcer une inaptitude au travail lorsqu'elle constate la perte d'au moins 2/3 des capacités de travail du malade. Elle

décète alors une invalidité classée en 3 catégories à laquelle correspond une pension d'invalidité.

### 3.4 Le regard des autres

La maladie a des répercussions sur la vie affective, sur l'entourage et sur le malade. La douleur et la fatigue sont souvent mal comprises et peuvent conduire pour le malade à une irritabilité, à de l'impatience et à des difficultés de communication, qui peut être souvent mal ressenties par l'entourage. La spondylarthrite ankylosante est une maladie qui ne se voit pas c'est-à-dire qu'il n'y a pas de déformations visibles sauf pour les atteintes sévères (qui sont très rares), à la différence de la polyarthrite rhumatoïde. Cette invisibilité des symptômes peut conduire à cataloguer le malade de «flemmard» ou de profiteuse par les autres. Le malade est souvent mal compris par les personnes non atteintes de spondylarthrite ankylosante.

D'après l'enquête Regard Croisés sur la Spondylarthrite disponible sur le site <http://www.spondylarthrite.org/> (site de l'association française des spondylarthrites), il ressort que la douleur est parfois mal comprise par les proches (27 % des proches surestiment la douleur et 24 % la sous-estime). La sévérité est souvent difficile à appréhender par les proches (26 % des proches sous-estiment la tendance des malades à s'imposer certaines limites, 30 % sous-estiment la sévérité de l'état de la personne par rapport à ce qu'elle attendait). Une minorité de malades estiment que les efforts qu'ils réalisent pour effectuer les activités de la vie quotidienne sont perçus correctement par les amis et les collègues de travail ou d'étude.

### 3.5 L'alimentation

A priori, il n'y a pas de régime particulier dans le cas de la spondylarthrite ankylosante.

Il faut faire attention à ne pas carencer l'organisme qui doit déjà se défendre contre la spondylarthrite ankylosante. Les carences peuvent avoir des conséquences graves pour la spondylarthrite : manger peu ou pas de protéine c'est moins de muscles or le dos et les articulations sont maintenus par la musculature. Le manque de calcium est dangereux pour le renouvellement osseux, car le risque d'ostéoporose est plus fréquent au cours de la maladie. Les glucides apportent de l'énergie à l'organisme. Une carence en glucides c'est moins d'énergie pour le corps, or l'un des symptômes de la spondylarthrite ankylosante est la fatigue.

Mais en cas de traitement par corticoïdes, il est recommandé de suivre un régime pauvre en sel (à cause de la rétention hydro sodée), pauvre en sucres (à cause de l'effet diabétogène des corticoïdes) et en graisses animales (beurre, crème fraîche, charcuterie...) (à cause de l'effet orexigène). Il convient cependant de favoriser l'apport en calcium (à cause de l'ostéoporose due aux corticoïdes), et en protéines (car les corticoïdes augmentent le catabolisme protéique).

La supplémentation en graisses particulières (acides gras poly-insaturés) pourrait avoir un effet anti-inflammatoire. Mais cela n'a jamais été prouvé de manière scientifique au cours de la spondylarthrite ankylosante.

L'addition des acides gras polyinsaturés au régime alimentaire influence la composition de la membrane cellulaire (GEUSENS P., 1996). Pendant l'inflammation, des acides gras de type eicosanoïdes sont formés et les métabolites (thromboxanes, prostaglandine, prostacyclines, leucotriènes) sont responsables de la douleur, de la rigidité des articulations et de la chronicité de l'inflammation. Un changement de la membrane cellulaire dans sa constitution en acides gras, comme un changement de la composition des acides gras dans le régime alimentaire journalier, pourraient ainsi influencer la production

des eicosanoïdes et ses métabolismes, et jouer un rôle dans l'inflammation. L'activité inflammatoire des leucotriènes est différente selon les divers métabolites. Ce sont les leucotriènes, avec une activité inflammatoire plus basse, qui sont produits lorsqu'ils sont dérivés des acides gras polyinsaturés incorporés dans les membranes cellulaires.

Dans une étude suédoise (SUNDSTROM B., *et al.*, 2006), les auteurs ont étudié l'effet de la supplémentation en acide gras oméga 3 sur les données cliniques de la maladie et la consommation en médicaments chez les patients souffrant de spondylarthrite ankylosante. L'étude a porté sur 24 patients qui ont été randomisés en deux groupes recevant une supplémentation en oméga 3, mais dans un groupe il s'agissait d'une petite dose (1,95 g d'oméga 3 / jour) et dans l'autre, d'une dose plus forte (4,55 g d'oméga 3 / jour). L'étude a porté sur 21 semaines. 18 patients ont fini l'étude, soit 9 patients par groupe. Les patients du groupe à plus forte dose ont montré une diminution significative de l'activité de la maladie selon le score de BASDAI, diminution qui n'a pas été retrouvée dans le groupe à faible dose. Aucune différence significative n'a été observée sur la consommation de médicaments ou sur la capacité fonctionnelle entre les deux groupes. Cette étude ne permet pas de conclure à l'efficacité des omégas 3 sur la spondylarthrite ankylosante. Pour conclure, il faudrait plus d'études et sur un panel plus large et mieux contrôlé.

La simple modification d'habitude alimentaire (préférer des acides gras à action anti inflammatoire) ne peut avoir qu'une efficacité minime, car il ne s'agit que de faibles doses d'oméga 3 et 6.

A la différence de la population générale, les besoins énergétiques des malades atteints de spondylarthrite ankylosante sont augmentés. En cas de perte de poids importante, il est nécessaire d'enrichir l'alimentation en calories et en protéines.

### 3.6 La grossesse

Il n'existe aucune modification du déroulement d'une grossesse en cas de spondylarthrite ankylosante. Il n'existe pas plus de fausses couches spontanées ou d'accouchements prématurés que dans la population générale.

En ce qui concerne les conséquences de la grossesse sur la spondylarthrite ankylosante, toutes les situations peuvent s'observer : soit une amélioration de la maladie, soit une nouvelle poussée, soit aucune modification. L'accouchement peut se dérouler naturellement par voie basse, mais il peut être difficile s'il existe une atteinte des articulations coxofémorales. De ce fait, la fréquence des césariennes est augmentée en cas de spondylarthrite ankylosante. De même après l'accouchement, on peut constater soit une aggravation ou soit aucun changement. Une aggravation de la maladie est observée chez environ 50 % des patientes dans les six mois suivant la grossesse. L'activité de la spondylarthrite ankylosante redeviendra ensuite celle qui était présente avant l'accouchement (PERDRIGER A., 2005).

Lorsqu'une grossesse est envisagée, la malade atteinte de spondylarthrite ankylosante doit en discuter avec son médecin et son rhumatologue, car tous les médicaments ne sont pas adaptés à la grossesse (LIOTE F., 2005) (SIBILIA J., *et al.*, 2005).

Le paracétamol est l'antalgique de référence pendant la grossesse. Les doses optimales de 4 g / jour peuvent être utilisées.

Le célébrex<sup>R</sup> est contre-indiqué à tous les stades de la grossesse. Les AINS sont formellement contre indiqués par l'Afssaps dès le 6<sup>ème</sup> mois de grossesse, car ils inhibent la synthèse des prostaglandines et peuvent prolonger le travail et majorer les risques du postpartum, les risques hémorragiques en particulier ou provoquer une toxicité cardiopulmonaire du fœtus ainsi qu'un dysfonctionnement rénal. Les AINS doivent être évités au cours du premier trimestre de grossesse en raison d'un éventuel effet tératogène non démontré dans l'espèce humaine.

Les infiltrations locales de dérivés cortisoniques sont sans risque pour la mère et le fœtus à condition d'éviter la répétition des injections qui majore le risque d'effets systémiques. Les corticoïdes peuvent être utilisés pendant la grossesse sous forme de prednisone (médicament de référence du fait de sa demi-vie courte et de son faible passage placentaire). Les risques de la corticothérapie pour la mère sont : l'intolérance au glucose et l'hypertension artérielle accompagnée de son risque de prééclampsie et de toxémie gravidique. L'enfant à naître a un risque modéré de retard de croissance avec des différences de poids à la naissance de l'ordre de 500 g environ.

La sulfasalazine peut être poursuivie durant toute la grossesse. La bonne pratique serait d'utiliser la dose efficace minimale. Si une posologie élevée est requise, une échographie rénale fœtale est conseillée.

Le méthotrexate est contre indiqué pendant la grossesse à cause du risque tératogène et ne doit être prescrit qu'avec une contraception efficace. La contraception doit être maintenue 3 mois après l'arrêt du méthotrexate chez les femmes et 5 mois chez l'homme.

Le thalidomide est bien sûr contre indiqué à tous les moments de la grossesse. Une contraception efficace doit être mise en place lors du traitement et poursuivie pendant 3 mois après l'arrêt du traitement.

En l'absence de données suffisantes, les anti-TNF $\alpha$  sont contre indiqués au cours de la grossesse et imposent la mise en place d'un traitement efficace.

## 3.7 Quelques repères administratifs

### 3.7.1 ALD

Les formes sévères de la spondylarthrite ankylosante font partie de la liste des affectations longues durées (ALD). L'inscription au titre de l'ALD ouvre droit au

remboursement à 100 % par la sécurité sociale de la plupart des soins liés à la spondylarthrite ankylosante. Le médecin généraliste ou le rhumatologue établit le dossier de demande d'inscription à l'ALD à la CPAM en fonction de la sévérité de la maladie. La CPAM étudie le dossier et accepte, ou rejette la demande en cas de désaccord. Si la demande est acceptée, le malade reçoit une attestation de mise en ALD et tous les soins prescrits sur la partie ALD des ordonnances bizones sont remboursés à 100 % par la sécurité sociale, à condition qu'il s'agisse de soins ou de prestations remboursables. Cette prise en charge est accordée pour une durée déterminée. A la fin de cette durée la demande doit être renouvelée par le médecin.

### 3.7.2 La pension d'invalidité

La CPAM se prononce sur l'éventuelle inaptitude au travail lorsqu'elle constate la perte d'au moins 2/3 des capacités au travail. La CPAM décrète alors une invalidité en fonction de trois catégories :

- Catégorie 1 : le malade peut exercer une activité professionnelle réduite et perçoit une pension d'invalidité correspondant à 30 % du salaire moyen des dix meilleures années. Dans cette catégorie le montant total des sommes perçues (salaire et pension) ne peut pas dépasser l'ancien salaire.
- Catégorie 2 : le malade n'est plus capable d'exercer une activité professionnelle et perçoit une pension d'invalidité correspondant à 50 % du salaire moyen des dix dernières meilleures années.
- Catégorie 3 : le malade n'est plus capable d'exercer une activité professionnelle et a besoin de recourir à l'assistance d'une tierce personne. Le montant de la pension équivaut à celui d'une pension de 2<sup>ème</sup> catégorie augmenté d'un montant forfaitaire appelé « majoration pour tierce personne ». Il s'agit d'une situation très rare même en cas de spondylarthrite ankylosante sévère.

La demande d'invalidité peut être proposée par la caisse d'assurance maladie du malade, par le médecin ou par le malade. Un certificat médical et le formulaire « assurance invalidité – demande de pension » doit être transmis à la caisse d'assurance maladie du malade. En cas d'accord du médecin conseil pour une mise en invalidité, la caisse d'assurance maladie adressera au malade une notification d'attribution d'une pension d'invalidité, précisant la catégorie et le montant de la pension, et l'informant de la prise en charge à 100 % de ses soins médicaux, à l'exception des médicaments à vignette bleue. La pension d'invalidité est attribuée à titre temporaire. ([www.service-public.fr](http://www.service-public.fr))

Certaines assurances complémentaires ou caisses de prévoyances complètent le montant de la pension en cas d'invalidité de 2<sup>ème</sup> catégorie, à condition que le malade ait souscrit auparavant à un contrat d'assurance complémentaire.

### **3.7.3 L'allocation aux adultes handicapés (AAH)**

L'allocation aux adultes handicapés (AAH) est une aide financière destinée aux personnes qui ne peuvent travailler (à cause de la maladie) et à faibles ressources financières. Elle a pour objet de garantir un revenu minimum aux personnes handicapées pour qu'elles puissent faire face aux dépenses de la vie courante. ([www.service-public.fr](http://www.service-public.fr))

La demande est adressée à la COTOREP. L'AAH est attribuée après décision médicale de la COTOREP et accord de l'organisme de prestation familiale (CAF ou autre) qui vérifie les autres conditions d'accès : incapacité permanente d'au moins 80 %, ou comprises entre 50 et 79 % et avoir une restriction substantielle d'accès à l'emploi du fait de son handicap; remplir les conditions de résidence et de nationalité, d'âge et de ressources.

C'est l'organisme de prestation familiale qui versera l'allocation. Elle est normalement attribuée pour 5 ans, mais elle peut l'être pour 10 ans en cas d'incapacité supérieure à 80 % si aucune évolution favorable n'est envisagée à moyen terme.

### 3.7.4 Autres aides possibles

D'autres aides financières sont possibles comme ([www.service-public.fr](http://www.service-public.fr)) :

- La prestation de compensation du handicap : est une aide financière destinée à financer les besoins liés à la perte d'autonomie des personnes handicapées. Elle remplace le dispositif de l'allocation compensatrice pour tierce personne. Cette prestation couvre les aides humaines, techniques, liées à l'aménagement du logement et du véhicule de la personne handicapée, de même que d'éventuels surcoûts dus à son transport, aides spécifiques ou exceptionnelles, aides animalières. A condition que le malade remplisse les conditions nécessaires à l'attribution.
- La majoration pour la vie autonome : est une prestation qui remplace le complément d'allocation pour adulte handicapé. Elle permet aux personnes handicapées (handicap supérieur à 80 %) qui ont fait le choix de vivre dans un logement indépendant, de faire face à des dépenses supplémentaires, du fait des aménagements que cela implique.

La carte d'invalidité est délivrée sur demande à toute personne dont le taux d'incapacité permanente est d'au moins de 80 % ou aux bénéficiaires d'une pension d'invalidité classée en 3<sup>ème</sup> catégorie par la sécurité sociale. La carte d'invalidité donne droit :

- A une priorité d'accès aux places assises dans les transports en commun, dans les espaces et salles d'attente, ainsi que dans les établissements et les manifestations accueillant le public
- A une priorité dans les files d'attente des lieux publics
- A des avantages fiscaux
- A une exonération éventuelle de la redevance audiovisuelle
- A diverses réductions tarifaires

La carte d'invalidité est donnée pour une durée déterminée qui peut être renouvelable.

La carte de priorité pour les personnes handicapées, anciennement appelée carte de station debout pénible, permet d'obtenir une priorité d'accès aux places assises dans les transports en commun, dans les espaces et salles d'attente, de même que dans les établissements et les manifestations publiques. Elle permet également d'obtenir une priorité dans les files d'attente. Toutes personnes dont le taux d'incapacité (rendant la station debout pénible) est inférieur à 80 %, peut demander une carte portant la mention « Priorité pour personne handicapée ». La carte est délivrée pour une durée déterminée qui peut être renouvelée.

# Conclusion

La spondylarthrite ankylosante est une maladie classée dans les spondylarthropathies, et elle se caractérise par une atteinte axiale. Cette maladie n'est pas mortelle et les personnes atteintes ont la même espérance de vie que les non malades, avec un retentissement sur leur qualité de vie. Deuxième maladie rhumatismale en France (en termes de prévalence), elle est mal connue en général car il ne s'agit pas d'une maladie visible. En effet, les formes sévères avec des déformations sont de plus en plus rares (grâce à une meilleure prise en charge), à la différence de la polyarthrite rhumatoïde (mieux connue par la population). Son origine et son mécanisme d'action ne sont pas encore connus. Il semblerait que l'haplotype HLA B27 joue un rôle, mais ne serait pas le seul facteur favorisant. D'autres gènes et la flore bactérienne pourraient jouer un rôle. Le développement de la maladie serait polygénique. L'haplotype HLA B27 est un marqueur de la maladie et n'est, en aucun cas, une cause de la maladie.

La spondylarthrite ankylosante se caractérise par des manifestations rhumatismales qui sont de deux types :

- Axiale : avec des atteintes lombo-pelviennes (des douleurs fessières et des raideurs), des atteintes rachidiennes (des douleurs, une cyphose et de l'ankylose), et par des atteintes de la paroi thoracique (des douleurs, une sensation d'oppression et des difficultés à l'inspiration profonde).
- Périphérique : portant surtout sur les grosses articulations comme la hanche, les genoux, les épaules... L'atteinte périphérique peut se manifester par des arthrites et/ou des enthésites.

Des manifestations extra-articulaires peuvent se présenter (mais elles ne sont pas obligatoires) telles des atteintes oculaires (uvéites), cutanées (psoriasis), intestinales, cardiaques (troubles du rythme, valvulopathies), pulmonaires, génitales et un retentissement osseux. Ces manifestations peuvent varier aussi bien d'un individu à un autre, que chez un même malade. La maladie évolue par crises.

Le délai de diagnostic est très long (5 à 8 ans en moyenne). Le diagnostic repose sur tout un faisceau d'arguments : sur les manifestations ressenties par le malade au cours de la

visite médicale ainsi que sur les manifestations ressenties ultérieurement, sur des examens cliniques, des bilans sanguins et l'imagerie. La recherche de l'haplotype HLA B27 ne sert que pour conforter un diagnostic et non porter le diagnostic. L'évolution et le pronostic de la spondylarthrite ankylosante dépendent de chaque malade. Il est très difficile de prévoir les crises et leurs intensités.

A l'heure actuelle, aucun traitement ne soigne définitivement cette maladie. En effet, les médicaments utilisés ne permettent que de ralentir l'évolution de la maladie et non l'éradiquer. Le traitement de première intention de la spondylarthrite ankylosante est les AINS. Ils peuvent être associés à des antalgiques (surtout de niveau 1 et 2, le niveau 3 est exceptionnel) quand la douleur n'est pas assez bien calmée par les AINS mais ils ne soignent pas la maladie. Les corticoïdes sont utilisés en infiltration au niveau des articulations et très rarement par voie orale (à la différence des autres rhumatismes inflammatoires). Les atteintes extra-articulaires : psoriasis, uvéites, atteintes inflammatoires réagissent assez bien aux corticoïdes utilisés localement. Il ne s'agit que de traitements symptomatiques.

De nombreux traitements de fond ont été proposés pour soigner la spondylarthrite ankylosante, il s'agit de traitements utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde, mais avec des résultats assez décevants. Ces traitements ont été mal évalués. Le thalidomide serait capable de diminuer la douleur et le syndrome inflammatoire biologique, mais ces effets resteraient à confirmer. De plus la thalidomide a des effets secondaires dose-dépendants mineurs très gênants et des effets secondaires tératogènes. Il n'est plus utilisé depuis l'arrivée des anti-TNF $\alpha$ .

Lorsque les AINS ne suffisent plus à calmer les douleurs et l'inflammation, l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  est préconisée. Les anti-TNF $\alpha$  appartiennent à une classe de médicament récente qui n'est utilisée que pour les cas sévères de spondylarthrite ankylosante. Les anti-TNF $\alpha$  sont utilisés en deuxième intention, si le traitement conventionnel (AINS) n'est pas assez efficace. Cette classe améliore les signes et les symptômes. Ils améliorent significativement les atteintes axiales et les atteintes articulaires périphériques. Actuellement trois molécules anti-TNF $\alpha$  sont commercialisées : l'infliximab, l'adalimumab et l'étaNERcept. Une quatrième molécule anti-TNF $\alpha$  a reçu son AMM par l'agence européenne

du médicament en octobre 2009, elle n'est pas encore commercialisée en France : le golimumab. En raison de leur coût, de leurs effets secondaires potentiellement graves et du peu de recul que l'on a sur ce type de traitement, les anti-TNF $\alpha$  ne sont utilisés qu'en deuxième intention. D'autres biothérapies sont à l'étude : comme l'anakinra (mais les effets sont moins spectaculaires que le traitement par anti-TNF $\alpha$ ).

La chirurgie peut être utilisée exceptionnellement dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, en raison du risque qui en découle. La rééducation semble avoir un effet bénéfique sur le développement de la maladie et permettrait en plus des traitements médicamenteux, de garder une mobilité.

Le malade atteint de spondylarthrite ankylosante a une moins bonne qualité de vie que celle de la population générale : les douleurs et la fatigue ressenties peuvent rendre certains gestes quotidiens difficiles. Ces douleurs et cette fatigue peuvent, de plus, provoquer des épisodes de dépression. La pratique d'un sport (de loisir) et le thermalisme semblent avoir un effet bénéfique sur la maladie quand elle le permet. La spondylarthrite ankylosante n'empêche pas d'avoir d'enfants mais certains traitements étant contre indiqués en cas de grossesse, il est impératif d'en discuter avec son médecin traitant. A priori, le régime alimentaire serait sans incidences sur la spondylarthrite ankylosante.

De nombreuses aides financières peuvent être demandées si la maladie se développe comme la demande d'ALD, la pension d'invalidité, l'allocation aux adultes handicapés... en fonction de l'atteinte du malade.

De nouvelles avancées sont nécessaires dans la connaissance de la maladie, aussi bien dans son origine que dans son mécanisme d'action. Ces connaissances permettront peut-être de trouver des moyens de prévention. Une meilleure connaissance du mécanisme d'action de la maladie permettrait également de proposer de meilleurs traitements afin de guérir définitivement la spondylarthrite ankylosante. Des médicaments innovants sont en développement telle les nouvelles molécules anti-TNF ou même de nouvelles classes de

médicaments. Des améliorations doivent aussi être réalisés afin de réduire le délai écoulé entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic qui est actuellement de 5 à 8 ans.

# Bibliographie

AMOR B., Critères de diagnostics et pronostiques des spondylarthropathies, Compte rendu de la conférence de RENNES de l'association française des spondylarthritiques du 17 mai 2003, 7-10

AMOR B., DOUGADOS M., MIJIYAWA M., Critères de classifications des spondylarthropathies, *Rev Mal Osteoartic*, 1990, n° 57, 85-89

ANDERSON J.J., VAN DER HEIJDE D., FELSON D.T., DOUGADOS M., ASAS preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum*, 2001, n° 44, 1876-1896

ARDIZZONE M., JAVIER R.M., KUNTZ J.L., Spondylarthrite ankylosante et ostéoporose, *La Revue de médecine interne*, 2006, n° 27, 392-399

ARMSTRONG R. D., PANAYI G. S., WELSH K. I., Histocompatibility antigens in psoriasis, psoriatic arthropathy, and ankylosing spondylitis, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1983, n° 42, 142-146

ARNAUD L., HAROCHE J., PIETTE J.C., AMOURA Z., Les biothérapies immunomodulatrices du futur : quelles perspectives ?, *Presse Med.*, 2009, n° 38, 749-760

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

BANNWARTH B., Traitements anti-inflammatoires. Place des AINS classiques et des Coxibs, *EMC-Médecine2*, 2005, 524-531

BEAUDREUIL J., CLERC-WEYL D., GALLOU J.J., Rééducation de la spondylarthrite ankylosante, *L'actualité rhumatologique*, 2005, 371-384

BRAUN J., PINCUS T., Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis, *Clin Exp Rheumatol*, 2002, vol. 20, sup 28, 16-22

BREBAN M., GOMBERT B., AMOR B., DOUGADOS M., Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum*, 1999, n° 42, 580-591

BREBAN M., *La spondylarthrite*, éditions John Libbey eurotext, 2004, 223 p

BREBAN M., MICELI-RICHARD C. ; ZINOVIEVA E., MONNET D., SAID-NAHAL R., La génétique des spondylarthropathies, *Revue du Rhumatisme*, 2006, vol. 73, 665-672

BROWN M.A., BROPHY S., BRADBURY L. et al., Identification of major loci controlling clinical manifestations of ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis*, 2003, n° 48, 2234-2239

CALIN A., GARRET S.L., WITHELOCK H., KENNEDY L.G., O'HEA J., MALLORIE P.A., et al., A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis : the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), *J Rheumatol*, 1994, n° 21, 2281-2285

CLAUDEPIERRE P., Thermalisme dans la spondylarthrite ankylosante : encore d'actualité ?, *Revue du Rhumatisme*, éditorial, 2005, vol. 72, 597-600

CLAUDEPIERRE P., VOISIN M.C Les entèses : histologie, anatomie pathologie et physiopathologie, *Revue du Rhumatisme*, 2005, vol. 72, 34-41

CLAUDEPIERRE Pascal, Spondylarthrite ankylosante, *Traité de thérapeutique rhumatologique*, sous la direction de BARDIN T. et ORCEL P., édition Médecine-Sciences Flammarion, 2<sup>ème</sup> édition, 2007, 512-522

COMBE B., Le thalidomide : vers de nouvelles indications ?, *Rev Rhum (édition française)*, 2001, vol. 68, 951-957

DOROSZ P., *Guide pratique des médicaments : DOROSZ*, édition Maloine, 27<sup>ème</sup> édition, 2007, 1893 p.

DOUGADOS M., *La spondylarthrite ankylosante en 100 questions*, édition 2005

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

EL MAGHRAOUI A., l'atteinte pleuropulmonaire de la spondylarthrite ankylosante, *revue du rhumatisme*, vol. 72, 2005, pages 1263-1269

EL MAGHRAOUI A., La spondylarthrite ankylosante, *Press Med*, 2004, n° 33, pages 1459-1464

EL MAGHRAOUI A., Ostéoporose et spondylarthrite ankylosante, *Revue du Rhumatisme*, 2004, vol. 71, 573-578

FAUTREL B., CHERIN P., Intérêt des molécules anti-TNF $\alpha$  dans les maladies inflammatoires et infectieuses, *Revue de médecine Interne*, 2000, n° 21, 872-888

FINANCE C., Données personnelles

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

GARRET S.L., JENKINSON T.R., WHITELOCK H.C., KENNEDY L.G., GAISFORD P., CALIN A., A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis : the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), *J. Rheumatol*, 1994, n° 21, 2286-2291

GEUSENS P., Lipides : acides gras polyinsaturés Oméga 3, leur rôle anti-inflammatoire, l'exemple de la polyarthrite rhumatoïde, *Nutri. Clin. Métabol.*, 1996, n° 10, pages 33-34

HACQUARD-BOUDER C., ITTAH M., BREBAN M., Modèles animaux de spondylarthropathies liés au HLA B27 : où en est la recherche ?, *Revue du rhumatisme*, 2006, n° 73, 215-221

HALARY C., *La spondylarthrite Ankylosante : une maladie, ses traitements*, Thèse de docteur d'état en pharmacie, Limoges, 13 Avril 2007, 159 p

HASEGAWA A., GREENE M., MURALI R., Modifying TNF  $\alpha$  for therapeutic use : a perspective on the TNF receptor système, *Medicinal Chemistry*, 2001, vol. 1, n° 1, 1-12

JENKINSON T., MALLORIE P.A., WHITELOCK H.C., KENNEDY L.G., GARRETT S.L., CALIN A., Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis : The Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), *J Rheumatol*, 1994, n° 21, 1694-1698

KCHIR M.M., GHANNOUCHI M.M., HAMDI W., AZZOUZ D., KOCHBATI S., SAADELLAOUI K., DAOUDA L., HAMIDA A.B., ZOUARI M.B., Impact de la spondylarthrite ankylosante sur l'activité professionnelle, *Revue du Rhumatisme*, 2009, vol. 76, 668-672

KOCHBATI S., DAOUD L., SAADELLAOUI K., GHANNOUCHI M., HAMDI W., AZZOUZA D.H., KCHIR M.M., Profil densitométrique osseux au cours de la Spondylarthrite Ankylosante, *Revue du Rhumatisme*, 2007, 1162

LANFANT-WEYBEL K., LEQUERRE T., VITTECOQ O., Anti-TNF alpha dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante, *Press Med*, 2009, n° 38, 774-787

LAVIE F., PAVY S., DERNIS E., GOUPILLE P., CANTAGREL A., TEBIB J., CLAUDEPIERRE P., FLIPO R.M., LE LOET X., MAILLEFERT J.F., MARIETTE X., SARAUX A., SCHAEVERBEKE T., WENDLING D., COMDED., Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis : Development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion, *Joint Bone Spine*, 2007, n° 74, 346-352

LIOTE F., Médicaments rhumatologiques autorisés pendant la grossesse, *Revue du Rhumatisme*, 2005, vol. 72, 755-760

LOTRIAN C., *La Spondylarthrite Ankylosante et les gènes impliqués dans la maladie*, Thèse de docteur d'état en médecine, Angers, 14 janvier 2008, 128 p

MACKAY K., MACK C.S., BROPHY S., CALIN A., The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) : a new validated approach to disease assessment, *Arthritis Rheum*, 1998, n° 41, 2263-2270

MAKSYMOWYCH W.P., BREBAN M., BRAUN J., Ankylosing spondylitis and current disease-controlling agents : do they work ?, *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 2002, vol. 16, n° 4, 619-630

MARTIN T., Anticorps anti-TNF, quelles applications, quels effets secondaires ?, *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 2006, n° 46, 261-266

MAUGARS Y., MATHIS C., BERTHELOT J.M., CHARLIER C., PROST A., Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies : a double-blind study, *British Journal of Rheumatology*, 1996, n° 35, 767-770

MISSAOUI B., REVEL M., Fatigue et spondylarthrite ankylosante, *Annales de réadaptation et de médecine physique*, 2006, n° 49, 305-308

MONTASTRUC J.L., Les antalgiques de palier 2 en pratique, *Douleurs*, 2005, vol. 6, n° 6, 347-354

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

PERDRIGER A., Grossesse et rhumatisme inflammatoires, *Revue du Rhumatisme*, 2005, vol. 72, pages 739-743

PEREZ-GUIJO V., CRAVO A.R., DEL CARMEN CASTRO M., FONT P., MUNOZ-GOMARIZ E., COLLANTES-ESTEVEZ E., L'association au méthotrexate améliore l'efficacité de l'infliximab dans la spondylarthrite ankylosante, *Revue du Rhumatisme*, 2007, vol. 74, 470-474

PHAM T., Physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante. Actualités, *Revue du Rhumatisme*, 2008, vol. 75, 925-930

PHAM T., FAUTREL B., DERNIS E., GOUPILLE P., GUILLEMIN F., LE LOEF X., RAVAUD P., CLAUDEPIERRE P., MICELI-RICHARD C., DE BRANDT M., BREBAN M., MAILLEFERT J.F., MASSON C., SARAUX A., SCHAEVERBEKE T., WENDLING D., MARIETTE X., COMBE B., Recommandations de la Société française de rhumatologie pour l'utilisation des agents anti TNF dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique : mise à jour 2007, *Revue du Rhumatisme*, 2007, n° 74, 1312-1322

Résumé des Caractéristiques du Produit du Simponi<sup>R</sup>, Centocor B.V., 2009

SAID NAHAL R., MICELI-RICHARD C., GAUTREAU C., TAMOUZA R., BOROT N., CHARRON D., The role of HLA genes in familial spondylarthropathy : a comprehensive study of 70 multiplex families, *Ann Rheum Dis*, 2002, n° 61, 201-206

SARAUX A., Epidémiologie des maladies rhumatismales en France, *la revue du Rhumatisme*, 2007, vol. 74, 9-11

SARAUX A., GUILLEMIN F., FARDELLONE P., FAUTREL B., MASSON C., et al., Prevalence of spondylarthropathies in France, *Ann Rheum Dis*, 2003, n° 62, 90-91

SIBILIA J., PHAM T., SORDET C., JAULHAC B., CLAUDEPIERRE P., Spondylarthrite ankylosante et autres spondylarthropathies, *EMC-Médecine 2*, 2005, 488-511

SUNDSTROM B., STALNACKE K., HAGFORS L., JOHANSSON G., Supplementation of omega-3 fatty acids in patients with ankylosing spondylitis, *Scand J. Rheumatol.*, 2006, n° 35, 359-362

TOUSSIROT E., WENDLING D., Immunogénétique de la spondylarthrite ankylosante, *La revue de médecine interne*, 2006, n° 27, 762-771

TRZEPLA E., *La spondylarthrite ankylosante et les nouveaux traitements*, Thèse de docteur d'état en pharmacie, Caen, 6 décembre 2006, 198 p

VAN DER LINDEN S., VAN DER HEIJDE D., BRAUN J., Ankylosing Spondylitis, In : HARRIS JJr ED, BUDD RC, FIRESTEIN GS, GENOVESE MC, SERGENT JS, RUDDY S. SLEDGE CB, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 2, seventh Edition Elsevier Saunders, 2005, 1125-1141

VAN DER LINDEN SM., VALKENBURG HA., CATS A., Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis : a proposal for modification of the New York criteria, *Arthritis Rheum*, 1984, n° 27, 361-368

VIDAL, *Vidal*, 85<sup>ème</sup> édition, imprimé par MAURY-IMPRIMEUR S.A., 2009, 3005p

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

WANG C.Y., CHIANG P.Y., LEE H.S., WEI J.C.C., The effectiveness of exercise therapy for ankylosing spondylitis : a review, *Int. J. of Rheum. Dis.*, 2009, n° 12, 207-210

WEI J.C., CHAN T.W., LIN H.S., HUANG F., CHOU C.T., Thalidomide for severe refractory ankylosing spondylitis : a 6-month open-label trial, *J. of Rheum.*, 2003, vol. 30, n° 12, 2627-2631

WENDLING D., L'interleukine 1 (IL-1) : une nouvelle cible thérapeutique pour la spondylarthrite ankylosante ?, *Revue du Rhumatisme*, 2005, vol. 72, 767-769

# Sites consultés

[http://cofer.univ-lille2.fr/2eme\\_cycle/items/item\\_282.htm](http://cofer.univ-lille2.fr/2eme_cycle/items/item_282.htm) : site de l'université de Lille 2 (consulté au mois d'octobre 2009)

<http://infiltrations-rhumatologiques.com/> (mise à jour le 16 juin 2008)

[http://www.alrf.asso.fr/site/analgesie/fich\\_tech/referentiel\\_adaam\\_1.pdf](http://www.alrf.asso.fr/site/analgesie/fich_tech/referentiel_adaam_1.pdf) : site de l'ALRF Anesthésie Loco Régionale Francophone, EVA

[http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/MCC.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/MCC.pdf) : Fréquence des affections de longues durées au régime général (mise à jour le 5 avril 2006)

<http://www.ameli.fr> : site de l'assurance maladie (consulté au mois de novembre 2009)

[http://www.arthrite.ca/local/files/PDF%20documents/Types%20of%20arthritis/TAS\\_AS\\_eBROCH\\_FR.pdf](http://www.arthrite.ca/local/files/PDF%20documents/Types%20of%20arthritis/TAS_AS_eBROCH_FR.pdf) : la société de l'arthrite du canada (mise à jour en 2007)

<http://www.lecofer.org> : banque d'imagerie (consulté au mois de décembre 2009)

<http://www.cri-net.com/> : site du club de rhumatisme et d'inflammation (consulté en novembre 2009)

[http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/0d7318ac8b672f9dbac0a7690a213eac.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/0d7318ac8b672f9dbac0a7690a213eac.pdf) : site de l'afssaps, Recommandations nationales : prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF $\alpha$  (mise à jour le 07 juillet 2005)

<http://www.bechterew.ch> : site de la société suisse de la spondylarthrite ankylosante (consulté en octobre 2009)

[http://www.med.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20091218024159blaviollanti\\_TNF.pdf](http://www.med.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20091218024159blaviollanti_TNF.pdf) : cour sur les antagonistes du TNF du docteur LAVIOLLE Bruno, à l'université de Rennes (Novembre 2009)

[http://www.ponroy.com/ml/images/content/conseils\\_sante/schema\\_conseil\\_sante/schema\\_dune\\_articulation\\_mobile\\_cartilage.jpg](http://www.ponroy.com/ml/images/content/conseils_sante/schema_conseil_sante/schema_dune_articulation_mobile_cartilage.jpg) : schéma d'une articulation mobile (consulté en octobre 2009)

<http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/OE-dossier-spondylarthrite/sommaire-spondylarthrite.asp> , site de l'association française de rhumatologie, Spondylarthrite ankylosante, rédigé par PEROCHEAU D. sous la direction du Professeur WENDLING (consulté en décembre 2009)

<http://www.service-public.fr/> (consulté en décembre 2009)

<http://www.spondylarthrite.org/> : site de l'association française des spondylarthrites (consulté en octobre 2009)

<http://www.spondylarthrite-ankylosante.info> : site d'information sur la spondylarthrite ankylosante (mise à jour en avril 2009)

<http://www.spondylitis.org/about/as.aspx> : site de l'association américaine des spondylarthropathies (consulté en octobre 2009)

<http://www.univ-st-etienne.fr/saintoph/finit/ophtal22/uveites1.htm#definit> : site l'université de st Etienne, cours sur les uvéites (mise à jour le 16 janvier 2003)

[http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco\\_Chap21a-anti-inflammatoires\\_non\\_steroidiens.pdf](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap21a-anti-inflammatoires_non_steroidiens.pdf) : cour de médecine sur les AINS (mise à jour janvier en janvier 2005)

**DEMANDE D'IMPRIMATUR**

Date de soutenance : 4 juin 2010

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par Emilie SKORZEWSKI

Sujet : La spondylarthrite ankylosante : les traitements actuels  
et la prise en charge globale des patients

Jury :

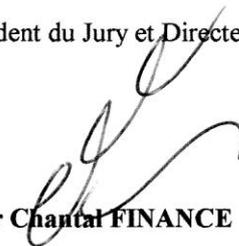
Président et Directeur : Pr Chantal FINANCE, PU-PH  
Virologie

Juges : Dr Béatrice DEMORE, MCU-PH Pharmacie clinique  
Dr Thierry VIVARD, Médecin rhumatologue

Vu,

Nancy, le 30 avril 2010

Le Président du Jury et Directeur de Thèse

  
Pr Chantal FINANCE

Vu et approuvé,

Nancy, le

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

  
Francine PAULUS

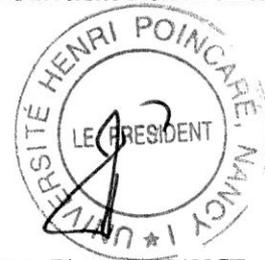


Vu,

Nancy, le 7.05.2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

  
Jean-Pierre FINANCE



N° d'enregistrement : 3284

N° d'identification :

**TITRE**

**La spondylarthrite ankylosante :  
les traitements actuels et la prise en charge globale des patients**

**Thèse soutenue le 04 juin 2010**

**Par Emilie SKORZEWSKI**

**RESUME :**

L'objectif de ce travail est de faire le point sur la spondylarthrite ankylosante. La première partie porte sur la maladie et ses atteintes. Elle est une maladie d'enraidissement, douloureuse, de nature inflammatoire. Elle touche principalement le squelette axial mais toutes les articulations peuvent être atteintes. Des manifestations extra-articulaires peuvent apparaître. Le gène HLA-B27 est souvent associé à la maladie, d'autres gènes ainsi que l'environnement jouent un rôle dans son développement.

La deuxième partie porte sur les traitements. De nombreux traitements médicamenteux ont été administrés, mais les AINS et les anti-TNF $\alpha$  prennent une place très importante dans le traitement. La chirurgie reste exceptionnelle. La rééducation peut être utilisée en complément des traitements médicamenteux.

La troisième partie permet d'aborder la prise en charge globale du malade dans sa vie quotidienne. La fatigue et la douleur y sont très présentes. L'effet de l'exercice physique, de l'alimentation, de la grossesse et de l'activité professionnelle sur la maladie seront analysés. Quelques démarches et connaissances des organismes à contacter seront mentionnés à la fin de cette partie.

**MOTS CLES : Spondylarthrite ankylosante – AINS – Anti-TNF $\alpha$**

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Chantal FINANCE PU-PH Virologie	Virologie	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle