



HAL
open science

Impact des injections de trois anti-TNF α sur la consommation des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients atteints de spondylarthropathies : étude observationnelle sur 99 patients suivis pendant un an

Amandine Maitre

► **To cite this version:**

Amandine Maitre. Impact des injections de trois anti-TNF α sur la consommation des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients atteints de spondylarthropathies : étude observationnelle sur 99 patients suivis pendant un an. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01171644

HAL Id: dumas-01171644

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01171644>

Submitted on 6 Jul 2015

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.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

2015

N°

THESE

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

Présentée et soutenue publiquement le 18 mai 2015

par

Maitre Amandine

Née le 24 novembre 1989 à Evreux

***Impact des injections de trois anti-TNF α sur la
consommation des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez
les patients atteints de spondylarthropathies***

Etude observationnelle sur 99 patients suivis pendant un an.

Directeur de thèse : *Vittecoq, Olivier, PU-PH*

Président du jury et co-directeur : *Varin, Remi, PU-PH*

Membres du jury : *Petit, Isabelle, Pharmacien Titulaire*

Bethmann, Claire, Pharmacien titulaire

Martinet, Jérémie, AHU

Avenel, Gilles, CCA

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

2015

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 18 mai 2015

par

Maitre Amandine

Née le 24 novembre 1989 à Evreux

***Impact de trois anti-TNF α sur la consommation des
anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients atteints
de spondylarthrite.***

Etude observationnelle sur 99 patients suivis pendant un an.

Directeur de thèse : *Vittecoq, Olivier, PU-PH*

Président du jury et co-directeur : *Varin, Rémi, PU-PH*

Membres du jury : *Petit, Isabelle, Pharmacien titulaire*

Bethmann, Claire, Pharmacien titulaire

Martinet, Jérémie, AHU

Avenel, Gilles, CCA

Remerciements :

« Une fille d'ouvrier ne fera jamais de grandes études ».

J'aimerais remercier toutes les personnes qui m'ont permis de contredire cette institutrice. Le rang social n'a aucun rapport avec la réussite de chacun.

J'aimerais remercier Claire de Bethmann, qui m'a offert mes premiers pas dans la pharmacie. Sans elle je me serais dirigée vers une profession littéraire.

Merci à Isabelle Petit. Elle m'a ouvert les yeux sur le métier, notamment sur la relation de partage entre le patient et le pharmacien.

J'aimerais remercier le Professeur Vittecoq et le Docteur Avenel ainsi que le service de rhumatologie, qui m'ont permis durant l'année passée, de préparer cette thèse de fin d'exercice.

Merci à mes parents. J'espère les avoir rendu fiers.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 – 2014

U.F.R DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit WEBER

Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeur J. BORDE – Ph. LAURET – H. PIGUET – C.THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN – J.ANDRIEU – GUITRANCOURT M.BENOZIO – J.BORDE – Ph. BRASSEUR – R.COLIN – E. COMOY – J. DALION – DESHAYES – C.FESSARD – J.P FILLASTRE – P.FRIGOT – J. GARNIER – J. HEMET – B. HILLEMAND – G. HUMBERT – J.M. JOUANY – R. LAUMONIER – Ph. LAURET – M. M. LE FUR – J.P LEMERCIER – J.P LEMOINE – Mlle MAGARD – MM. B. MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF – Mme A. M. ORECCHINONI – P. PASQUIS – H. PIGUET – M. SAMSON – Mme SAMSON – DOLLFUS – J.C. SCHRUB – R.SOYER – B. TARDIF – TESTART – J.M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L.M. WOLF**

I – MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie Pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et information médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (<i>Surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé du Travail

M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean – Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne – Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique – Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERADIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecin d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato- vénérologie
M. Jean – Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Anne LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologique
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne – Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD – ZMUDA	HCN	Chirurgie Cardiaque
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque

M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean - Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loic MARPEAU	HCN	Gynécologie – Obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie – Gastro- Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme. Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr François TRON (<i>surnombre</i>)	UFR	Immunologie
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique

Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre-Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II – PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mr Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie

Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEURS CONTRACTUELS

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
Mr Thierry WABLE	Communication

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Imane EL MEOUCHE	Microbiologie
Mme Juliette GAUTIER	Pharmacie galénique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

Table des matières

Introduction	1
1. Les spondyloarthrites	2
1.1 Les manifestations cliniques des spondyloarthrites	3
1.1.1 L'atteinte axiale	3
1.1.1.1 Les rachialgies inflammatoires.....	3
1.1.1.2 Douleurs fessières (ou pygalgies).....	5
1.1.1.3 Atteinte de la paroi thoracique antérieure	5
1.1.2 Les enthésopathies périphériques	5
1.1.2.1 Dactylite	5
1.1.2.2 Les enthésites.....	6
1.1.3 L'atteinte articulaire périphérique	6
1.1.4 Les manifestations extra-articulaires	7
1.1.4.1 Les MICI	7
1.1.4.2 L'uvéite.....	8
1.1.4.3 Le psoriasis	8
1.1.4.4 Les atteintes cardiaques	9
1.1.4.5 Les atteintes pulmonaires	10
1.2 Facteurs génétiques de susceptibilité – l'haplotype HLAB27	11
1.3 Les critères de diagnostic et/ou de classification	12
1.3.1 Les critères de diagnostic ASAS	12
1.3.2 Les critères de New York modifiés	13
1.3.3 Les critères de classification d'Armor et de l'ESSG.....	14
1.4 Les différents types de spondylarthropathies	17
1.4.1 La spondylarthrite ankylosante.....	17
1.4.2 Les arthrites réactionnelles	18

1.4.3 Les entérocolopathies inflammatoires chroniques	18
1.4.4 Le rhumatisme psoriasique.....	19
1.4.5 Les spondylarthropathies indifférenciées	20
1.5 Les examens complémentaires	20
1.5.1 Les radiographies standards	20
1.5.2 Les autres techniques d'imagerie	21
1.5.2.1 L'IRM.....	21
1.5.2.2 L'échographie Doppler.....	22
1.5.2.3 La scintigraphie osseuse	22
1.5.3 Les autres explorations	22
1.5.3.1 La protéine C réactive et la vitesse de sédimentation.....	22
1.5.3.2 Le gène HLA B27	23
1.5.3.3 Les explorations fonctionnelles respiratoires	23
1.5.3.4 L'Electrocardiogramme.....	24
1.6 Le suivi d'un patient atteint de spondyloarthrite	24
1.6.1 Le suivi clinique	24
1.6.1.1 Le suivi clinique de l'atteinte axiale.....	24
1.6.1.2 Le suivi clinique de l'atteinte articulaire périphérique.....	25
1.6.1.3 Le suivi clinique des enthésopathies	26
1.6.1.4 Le suivi clinique des atteintes extra-articulaires	26
1.6.1.5 Indices de suivis de l'activité de la maladie	26
1.6.2 Le suivi biologique des spondyloarthrites.....	29
1.6.3 Le suivi radiologique	29
1.7 L'évolution des spondyloarthrites	29
1.7.1 Le pronostic à long terme	29
1.7.2 Les complications	31

1.7.2.1	Les complications propres à la maladie.....	31
1.7.2.2	Les complications dues aux traitements.....	32
2.	Stratégie thérapeutique et prise en charge des spondyloarthrites.....	33
2.1	Les Anti- inflammatoires non stéroïdiens.....	33
2.1.1	Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques	33
2.1.2	Posologie	34
2.1.3	Les effets secondaires des anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	38
2.1.3.1	Les effets sur le système digestif.....	38
2.1.3.2	Les effets sur le système rénal.....	40
2.1.3.3	Les AINS et l'hypertension artérielle.....	40
2.1.3.4	Les effets neurosensoriels.....	41
2.1.3.5	Les effets hépatiques	41
2.1.3.6	Les effets hématologiques	41
2.1.3.7	Les effets gynéco-obstétriques	42
2.1.3.8	Les manifestations immuno-allergiques.....	43
2.1.4	Les précautions d'emploi	43
2.1.5	Les interactions médicamenteuses	45
2.1.6	Les contre-indications	46
2.2	Les anti-TNF α	47
2.2.1	Qu'est-ce que le TNF α ?	47
2.2.2	Mécanisme d'action des anti-TNF	47
2.2.3	Les posologies et leur mode d'administration.....	48
2.2.4	Les précautions d'emploi et le bilan pré-thérapeutique	50
2.2.5	Les effets secondaires et contre-indications.....	52
2.2.4.1	Les effets secondaires.....	52
2.2.4.2	Les effets indésirables graves.....	54

2.2.4.3 Les contre-indications	54
2.2.6 Les interactions médicamenteuses	54
2.2.7 Approche thérapeutique.....	55
3. Problématique.....	57
3.1 Profil patient	58
3.2 Estimation des résultats	58
4. Objectif.....	60
4.1. Objectif général	60
4.2 Objectifs spécifiques.....	60
5. Matériel et méthodes	61
6. Résultats	64
6.1 Caractéristiques de la population étudiée	64
6.2 Cinétique d'arrêt de la consommation des AINS et paramètres susceptibles de l'influencer (âge, sexe, modalités de suivi, ETP...)	67
6.3 Evolution de la consommation brute d'AINS (selon le score de Dougados) et paramètres ayant un impact sur celle-ci (âge, sexe, modalité de suivi, ETP...)	72
7. Discussion	82
Conclusion.....	90

Liste des tableaux et leur numérotation

<u>TABLEAU n°1</u> : Les critères de New York modifiés pour la spondyloarthrite.	Page 14
<u>TABLEAU n°2</u> : Les critères de diagnostic de spondylarthrite ankylosante d'après les critères d'Armor.	Pages 15-16
<u>TABLEAU n°3</u> : Les critères de diagnostic de spondylarthrite ankylosante d'après l'ESSG.	Page 17
<u>TABLEAU n°4</u> : Recommandations de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM) pour la prescription des AINS.	Pages 34-37
<u>TABLEAU n°5</u> : Les contre-indications des AINS.	Page 46
<u>TABLEAU n°6</u> : Les effets secondaires des anti-TNFα	Pages 52-53
<u>TABLEAU n°7</u> : Approche thérapeutique en fonction de la forme de spondyloarthrite.	Page 55
<u>TABLEAU n°8</u> : Score d'équivalence ASAS-AINS.	Page 62
<u>TABLEAU n°9</u> : Tableau récapitulatif des caractéristiques de la population.	Page 65
<u>TABLEAU n°10</u> : Relation entre l'arrêt de la consommation des AINS à 12 mois de traitement par anti-TNF chez les 99 patients de la file active, et la variation de l'activité de la maladie, les modalités d'administration du biomédicament et le suivi ou non de séances d'éducation thérapeutique (ETP) (test exact de Fischer).	Page 68
<u>TABLEAU n°11</u> : Relation ente l'arrêt de la consommation des AINS à 12 mois de traitement par anti-TNF chez les 99 patients de la file active et le genre et l'âge (test exact de Fisher).	Page 71
<u>TABLEAU n°12</u> : Relation entre l'évolution du score de Dougados sur la période de suivi de 12 mois chez les 99 patients de la file active, et l'âge et le genre (test de Student).	Page 79

TABLEAU n°13: Récapitulatif des 3 études menées sur la variation de consommation des AINS chez des patients atteints de spondyloarthrite traités par un anti-TNF.

Pages 85-86

Liste des figures et leur numérotation

<u>FIGURE n°1</u> : Le groupe des spondylarthropathies	Page 2
<u>FIGURE n°2</u> : Schéma de l'évolution de la raideur axiale des patients atteints de spondylarthropathie.	Page 4
<u>FIGURE n°3</u> : Photographie d'un orteil en saucisse.	Page 6
<u>FIGURE n°4</u> : Photographie d'une lésion psoriasique des genoux.	Page 9
<u>FIGURE n°5</u> : Photographie d'une atteinte psoriasique des coudes.	Page 9
<u>FIGURE n°6</u> : Photographie d'une atteinte unguéale au cours d'un rhumatisme psoriasique.	Page 10
<u>FIGURE n°7</u> : Radiographie d'un pied présentant des lésions psoriasiques.	Page 20
<u>FIGURE n°8</u> : Schéma de l'ensemble des articulations possiblement inflammatoires.	Page 26
<u>FIGURE n°9</u> : Fiche de consultation pour le calcul du BASDAI.	Page 28
<u>FIGURE n°10</u> : Fiche de consultation du calcul du BASFI.	Page 30
<u>FIGURE n°11</u> : Cinétique des valeurs moyennes du BASDAI, de l'ASDAS (<i>valeurs multipliées par 10</i>) et du score de Dougados chez les 99 SPA suivis pendant un an (VO : 1 ^{ère} injection d'anti-TNF ; V1 : à 6 mois et V2 : à 12 mois).	Page 66
<u>FIGURE n°12</u> : Histogramme illustrant la proportion de patients ayant stoppé la consommation des AINS à V1 et V2 (Valeurs de p obtenues par tests exacts de Fisher).	Page 67

FIGURE n° 13 : Histogramme représentant la relation entre le pourcentage d'arrêt ou de poursuite de la consommation des AINS (d'après l'interprétation du score de Dougados) et l'activité de la maladie (répondeur ou non selon l'ASDAS et le BASDAI) après un an de traitement par anti-TNF. Page 69

FIGURE n°14 : Histogramme représentant la relation entre le pourcentage de consommation ou d'arrêt des AINS (d'après l'interprétation du score de Dougados) et la voie d'administration des anti-TNF (SC ou IV) ainsi que la présence ou non d'éducation thérapeutique, après un an de traitement par anti-TNF. Page 70

FIGURE n°15 : Relation entre les variations du score de Dougados et le genre et l'âge (plus ou moins de 50 ans) des 99 patients traités par anti-TNF suivis pendant un an (d'après test exact de Fischer). Page 71

FIGURE n°16 : Histogramme comparant les scores de consommation d'AINS de Dougados aux trois temps d'évaluation (VO : 1^{ère} administration de l'anti-TNF, V1 : à 6 mois de traitement , V2 : à 12 mois). Les données de dispersion sont les erreurs standards de la moyenne (SEM). Page 72

FIGURE n°17 : Graphiques illustrant la relation entre l'activité de la maladie et les variations du score de Dougados chez les 99 patients atteints de spondyloarthrite suivis traités par anti-TNF depuis un an (les valeurs de P sont 0,23 et 0,07 ASDAS et BASDAI respectivement, d'après t-test). Page 74

FIGURE n°18 : Graphiques illustrant les variations du score de Dougados en fonction de la voie d'administration (SC ou IV) et la présence, ou non, d'une séance d'éducation thérapeutique (ETP) chez les 99 patients atteints de spondyloarthrite traités par anti-TNF depuis un an (les valeurs de P sont 0,1 et 0,95 pour les voies d'administration et l'ETP respectivement selon le t-test). Page 75

FIGURE n°19 : Evolution du score de Dougados (axe des ordonnées) (score nul, diminué, stabilisé voir augmenté) lors d'une administration par voie sous-cutanée de l'anti-TNF (soit 62 patients sur les 99 suivis) au cours de l'étude d'un an (V1 : après 6 mois de traitement et V2 : au bout de 12 mois). Page 76

FIGURE n°20 : Evolution du score de Dougados (axe des ordonnées) (score nul, diminué, stabilisé voir augmenté) lors d'une administration par voie intraveineuse de

l'anti-TNF (soit 37 patients sur les 99 suivis) au cours de l'étude d'un an (V1 : après 6 mois de traitement et V2 : au bout de 12 mois). Page 76

FIGURE n°21 : Evolution du score de Dougados (axe des ordonnées) (score nul, diminué, augmenté et/ou stabilisé) chez les patients ayant reçu une séance d'éducation thérapeutique (axe des abscisses : ETP+) au cours du suivis d'un an (à V1 : après 6 mois d'injection anti-TNF et à V2 : après 12 mois). Page 77

FIGURE n°22 : Evolution du score de Dougados (axe des ordonnées) (score nul diminué, augmenté et/ou stabilisé) chez les patients n'ayant pas reçu de séance d'éducation thérapeutique (axe des abscisses : ETP-) au cours du suivis d'un an (à V1 : après 6 mois d'injection anti-TNF et à V2 : après 12 mois). Page 78

FIGURE n°23 : Relation entre les variations du score de Dougados et le genre et l'âge (plus ou moins de 50 ans) des 99 patients traités par anti-TNF suivis pendant un an (d'après test exact de Fischer). Page 79

FIGURE n°24 : Histogramme évaluant l'impact du genre et de l'âge des 99 patients atteints de spondyloarthrite traités par anti-TNF suivis pendant un an, sur la diminution et l'arrêt de la consommation des AINS (score de Dougados). Page 80

FIGURE n°25 : Histogramme de l'étude SPARSE comparant la variation du score ASAS-AINS (ou score de Dougados) entre l'inclusion et la 8ème semaine de traitement par un anti-TNF (l'éta nercept) ou par un placebo chez des patients atteints de spondyloarthrite active. Page 83

FIGURE n°26 : Histogramme de l'étude de la cohorte DESIR évaluant la consommation d'AINS (score ASAS-AINS ou score de Dougados) durant le suivi de 2 ans et comparant les 2 groupes de patients atteints de spondyloarthrite (un premier groupe étant traité par un anti-TNF et l'autre groupe étant traité par une autre thérapeutique). Page 84

Les abréviations

ADN : Acide DesoxyiboNucléique

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASAS : Assessment of spondyloarthritis

ASDAS : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

AVK : Anticoagulant inhibiteur de la protéine K

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CI : Contre-Indication

COX : Cyclo-Oxygénase

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

CRP : Protéine C Réactive

CV : Capacité Vitale

DCI : Dénomination Commune Internationale

EFR : Exploration Fonctionnelle Respiratoire

ESSG : European Spondylarthropathy Study Group

ETP : Education Thérapeutique

EVA : Echelle Visuelle Analogique

HAS : Haute Autorité de Santé

HDJ : Hôpital De Jour

HLA : Human Leukocyte Antigen.

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

IRA : Insuffisance Rénale Aigue

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intraveineuse

Kg : Kilogramme

MICI : Maladies Chroniques Inflammatoires de l'Intestin

Mg : Milligramme

Nb : Nombre

PA : Pression artérielle

PG : Prostaglandine

PGF2 : Prostaglandine F2

PR : Polyarthrite rhumatoïde

ROR : Rubéole Oreillons Rougeole

RGO : Reflux Gastro-Intestinaux

SC : Sous-Cutanée

SCORE : Systematic Coronary Risk Evaluation

SFR : Société Française de Rhumatologie

SNC : Système Nerveux Central

SPA : Spondylarthropathies

TDM : tomodensitométrie

TNF α : Facteur nécrosant des tumeurs alpha

TXA2 : Thromboxane A2

UDG : Ulcère Gastro-Duodéal

VHB : Virus de l'hépatite B

VR : Volume résiduel

VS : Vitesse de sédimentation

Introduction

Les spondylarthropathies sont des pathologies très douloureuses, susceptibles d'engendrer un handicap important avec de fortes répercussions sur la vie quotidienne. Ce sont des maladies chroniques, liées à une interaction entre des facteurs génétiques (notamment représentés par le HLA B27) et environnementaux.

Les médicaments de référence sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ils permettent un soulagement quasi immédiat. Ils sont généralement utilisés sur le long terme à différentes posologies, sous diverses formes galéniques... Mais ces molécules ont de nombreux effets secondaires nocifs pour le patient, surtout quand ils sont pris au long cours, notamment au travers de manifestations digestives (ulcérations intestinales) et cardiaques.

Depuis quelques années, il existe sur le marché d'autres molécules capables de soulager le patient atteint de spondylarthropathie, de ralentir voire de stopper l'évolution ankylosante de la maladie et de permettre aux malades de vivre normalement. Il s'agit des bloqueurs du TNF α : adalimumab (Humira®), etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), golimumab (Simponi) et prochainement certolizumab (Cimzia) qui a obtenu récemment l'AMM dans cette indication. Ces médicaments sont généralement proposés en deuxième intention après échec de plusieurs AINS. Ces derniers peuvent être poursuivis sous anti-TNF.

Nous émettons l'hypothèse que, grâce à l'administration de ces biomédicaments bloqueurs du TNF α chez les patients spondyloarthritiques réfractaires aux AINS et/ou aux traitements de fond classique (notamment sulfasalazine et méthotrexate), la consommation des AINS est moindre avec pour corollaire de possibles effets bénéfiques sur le long terme (diminution du nombre d'événements cardiovasculaires, digestifs, rénaux...).

Nous décrivons dans un premier temps, les différentes pathologies regroupées sous l'acronyme « spondyloarthropathie » qui a évolué récemment vers l'appellation « spondyloarthrite ». Dans un second temps, nous étudierons les traitements utilisés dans ces pathologies (essentiellement les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les anti-TNF α ainsi que leurs effets délétères sur le long terme, ...). Et enfin, nous tenterons de répondre à la question suivante : « les anti-TNF α permettent-ils de diminuer voire de stopper la consommation des AINS ? » grâce à une étude observationnelle ouverte portant sur quatre-

vingt-dix-neufs patients atteints de spondyloarthrite, suivis dans le service de rhumatologie du CHU de Rouen.

1. Les spondyloarthrites

Dans ce cadre nosologique, les concepts ont évolué. Il y a quelques années, différents rhumatismes inflammatoires que sont la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles et les arthrites associées à des entérocolopathies inflammatoires (figure n°1), ont été regroupés sous l'acronyme « spondylarthropathie » du fait de leurs similitudes en terme de manifestations cliniques, de terrain génétique, de mécanismes physiopathologiques (atteinte de l'enthèse notamment).

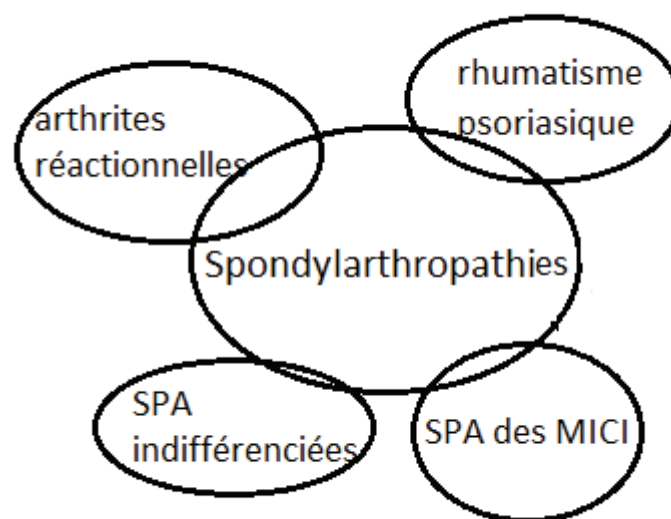


FIGURE n°1 : Le groupe des spondylarthropathies.

Plus récemment, en dépit des progrès apportés par ce concept, ce cadre nosologique s'est à nouveau simplifié dans l'objectif de définir des attitudes thérapeutiques propres à une forme clinique donnée. C'est ainsi qu'est né l'acronyme « spondyloarthrite » avec une distinction de 3 formes différentes : axiale, périphérique et enthésopathique. Par ailleurs, une autre notion a émergé en fonction de l'existence ou non d'une atteinte radiographique des articulations sacro-iliaques, qui sont généralement touchées dans ces pathologies du fait de leur richesse en enthèses qui sont les points d'ancrage dans l'os des ligaments, tendons... On distingue donc également les spondyloarthrites radiographiques et non radiographiques.

La prévalence globale des spondyloarthrites est de 0,35 % en France. Le sex-ratio est de 1,5 (homme/femme). La majorité des cas débute chez l'adulte jeune, c'est-à-dire avant 45 ans (4).

Les manifestations cliniques communes des spondyloarthrites sont les suivantes :

- Une atteinte axiale ou pelvirachidienne, qui se définit par une sacro-illite, une atteinte rachidienne et/ou thoracique antérieure.
- Une enthésopathie périphérique. Les enthèses sont des jonctions entre les ligaments, les tendons, les capsules et l'os. Cette atteinte est donc la conséquence d'une inflammation des enthèses (insertion achilléenne sur le calcaneus, du glutéal moyen sur le grand trochanter, du tendon patellaire sur la rotule par exemple).
- Une atteinte articulaire périphérique, touchant notamment les articulations des membres supérieurs (oligoarthrite asymétrique...).
- Des manifestations extra-articulaires (uvéite, psoriasis, urétrite, diarrhée, entérocolopathies inflammatoires ou MICI).
- Ces manifestations sont diversement associées d'un patient à l'autre.

1.1 Les manifestations cliniques des spondyloarthrites

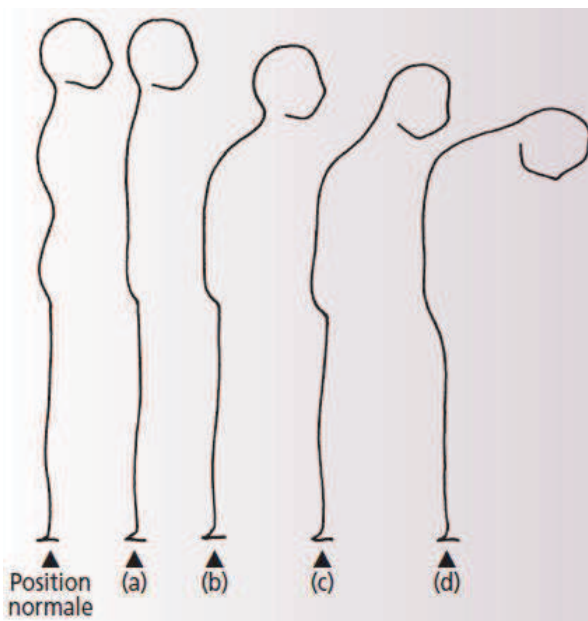
1.1.1 L'atteinte axiale

Le syndrome pelvirachidien se traduit avant tout par une inflammation des enthèses du rachis, des sacro-iliaques et du thorax antérieur.

1.1.1.1 Les rachialgies inflammatoires

Elles se traduisent par des douleurs d'horaires inflammatoires (réveils en deuxième partie de nuit, dérouillage matinal > 30 min ; amélioration à l'exercice) touchant un ou plusieurs segments du rachis. Ces douleurs sont normalement présentes depuis plus de trois mois ; Les rachialgies débutent habituellement au niveau de la charnière thoracolombaire puis s'étendent de façon descendante puis ascendante.

En l'absence de traitement approprié, l'évolution se fait vers l'ankylose rachidienne.



L'un des premiers signes est la disparition de la lordose lombaire physiologique, Puis apparaît une accentuation de la cyphose dorsale.

L'ankylose rachidienne est due à l'ossification des ligaments et des articulations postérieures. Elle est responsable de la raideur axiale (Figure n°2). Cette raideur peut se faire dans une position normale ou anormale (attitude vicieuse).

FIGURE n°2 : Schéma de l'évolution de la raideur axiale des patients atteints de spondylarthropathie en l'absence de traitement adapté (D'après Kalfon,

<http://slideplayer.us/slide/520265/>)

On décrit plusieurs stades d'évolution de la raideur axiale. Dans un premier temps, le patient perd sa lordose lombaire (a). Puis apparaît une « déformation du haut du dos » qui correspond à une accentuation de la cyphose dorsale (b). Dans ce cas, le patient tend son cou en avant pour corriger sa position. Lors du stade (c), le patient n'a plus la possibilité de modifier sa position, c'est le stade de l'ankylose du cou. Et enfin, le dernier stade, le plus douloureux et le plus difficile au quotidien est la phase où la raideur est si importante que le patient ne peut plus regarder en face de lui.

La raideur lombaire est évaluée par l'indice de Schöber. Ce test permet de mesurer la flexion de la colonne lombaire. Pour ce faire, on pratique deux marques, respectivement à hauteur des crêtes iliaques et 10 cm au-dessus de cette ligne, chez un patient en station debout. Le patient est ensuite prié de se pencher en avant autant que possible. On mesure ensuite l'augmentation de l'écart entre les deux marques pratiquées précédemment. Un écart de moins de 4 cm est considéré comme pathologique. D'autres paramètres sont également

évalués : flexion latérale du rachis lombaire ; distance occiput-mur ; rotations cervicales ; ampliation thoracique.

1.1.1.2 Douleurs fessières (ou pygalgies)

Le patient peut présenter une douleur également d'horaire inflammatoire au niveau de la fesse. Cette douleur fessière, ou pygalgie, est soit unilatérale, bilatérale ou bien à bascule. Cette douleur est localisée dans le quadrant supéro-interne de la fesse et peut irradier en dessous du pli fessier. On l'appelle également sacro-iliite. Elle peut être déclenchée par pression directe ou par des manœuvres de cisaillements des sacro-iliaques. Ce n'est pas une douleur neuropathique.

1.1.1.3 Atteinte de la paroi thoracique antérieure

Les manifestations axiales de la maladie peuvent être associées à une atteinte des articulations sternocostales et manubriosternales.

1.1.2 Les enthésopathies périphériques

1.1.2.1 Dactylite

La dactylite (ou doigt ou orteil «en saucisse») correspond à une tuméfaction globale du doigt ou de l'orteil (figure n°3). C'est, généralement l'association d'une enthésopathie inflammatoire et d'une arthrite souvent tripolaire, qui est à l'origine de cette extrémité gonflée, rouge et douloureuse.



FIGURE n°3 : Photographie d'un orteil en saucisse (2^{ème} orteil gauche gonflé, inflammatoire et douloureux) (D'après COFER. www.galerieunff3s.univ-nantes.fr/main.php?g2_itemId=66&g2_page=10).

1.1.2.2 Les enthésites

L'enthèse est une zone d'ancrage dans l'os, de différentes structures fibreuses que sont les ligaments, les capsules articulaires, les fascias et les tendons. L'enthésite, ou inflammation des enthèses axiales ou périphériques, est un de signes cliniques évocateurs de diagnostic des spondyloarthrites.

Il existe un grand nombre d'enthèses dans l'organisme. On répertorie par exemple, celles au voisinage des amphiarthroses telles que la symphyse pubienne et les disques intervertébraux, ainsi que celles proches des articulations synoviales ou bien encore, les enthèses à proximité des diarthroses fibreuses (articulation sacro-iliaques, sterno-claviculaires ou acromio-claviculaires).

Toutes les jonctions entre les ligaments, les tendons, les capsules et l'os, peuvent être atteintes. Mais on remarque tout de même, que ce sont les enthèses des membres inférieurs qui restent le siège préférentiel du processus inflammatoire. On distingue notamment les talalgies, c'est-à-dire l'inflammation de l'enthèse du tendon achilléen dans le calcaneus. La talalgie est, elle aussi d'horaires inflammatoires. Elle est généralement ressentie le matin au réveil, lors des premiers pas de la journée. Cette douleur est caractéristique si elle est ressentie chez le sujet jeune. Elle est habituellement améliorée au cours de la journée. Ce type d'enthésite représente 15 à 40% des cas viennent ensuite les enthésites rotuliennes.

D'un point de vue clinique, cette inflammation des enthèses, se traduit par une douleur locale, réveillée à l'exercice physique par la pression et la mise en tension de l'enthèse. On peut remarquer une tuméfaction locale si l'enthésite est superficielle et très inflammatoire.

L'enthésite fait intervenir les mécanismes habituels de l'inflammation et notamment la production de TNF α . C'est pourquoi le traitement par les bloqueurs du TNF α est d'une grande efficacité chez les patients spondylarthritiques atteints d'enthésites.

1.1.3 L'atteinte articulaire périphérique

Il s'agit d'une inflammation affectant une à plusieurs articulations durant au moins six mois. Elle touche surtout les membres inférieurs essentiellement les grosses articulations. L'oligoarthrite asymétrique touchant les genoux ainsi que les chevilles est évocatrice.

Il existe également des arthrites interphalangiennes distales notamment chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique. L'atteinte coxofémorale est fréquente et redoutable. C'est une complication articulaire de la maladie. Certains rhumatologues classent la coxite comme une atteinte rachidienne axiale.

1.1.4 Les manifestations extra-articulaires

Les signes extra-articulaires peuvent précéder les manifestations rhumatologiques. C'est dire l'intérêt d'un interrogatoire approfondi, portant notamment sur les antécédents familiaux et personnels.

Ces manifestations peuvent être associées aux SPA comme les MICI, le psoriasis ou l'uvéite ou constituer une complication de la maladie comme c'est le cas pour les atteintes cardiovasculaires et pulmonaires (9).

1.1.4.1 Les MICI

Les entérocopathies inflammatoires se traduisent généralement par une diarrhée d'allure banale ou glairo-sanglantes, associée à des douleurs abdominales.

Les autres signes cliniques, chez un patient connu comme ayant une spondylarthropathie, évocateurs d'une maladie Crohn ou d'une rectocolite hémorragiques sont :

- ✓ Un amaigrissement inexpliqué ou associé à une diarrhée.
- ✓ Des fissures anales.
- ✓ Une pancolite inflammatoire (atteinte inflammatoire de l'ensemble du colon).
- ✓ Des sténoses inflammatoires.

1.1.4.2 L'uvéite

Dans la plupart des cas, il s'agit d'une uvéite antérieure non granulomateuse peu symptomatique mais qui peut s'avérer sévère. Cette inflammation de la partie intermédiaire pigmentaire de l'œil, comportant l'iris, peut être unilatérale, bilatérale ou bien à bascule. L'uvéite s'associe rarement à une atteinte postérieure mais sa fréquence répétée peut entraîner une adhérence cicatricielle de deux surfaces ulcérées. On parle alors de synéchies irido-cristalliniennes.

L'uvéite peut aussi se compliquer d'une cataracte, d'un décollement rétinien, d'une hypertension oculaire ou bien encore d'un glaucome néovasculaire (Tchaplyguine F. et Gain P. 2014).

1.1.4.3 Le psoriasis

Le psoriasis est une atteinte cutanée en plaques, facilement visible sur les coudes (figure n°5), les genoux (figure n°4) et le sacrum. On peut également remarquer des lésions psoriasiques plus discrètes autour de l'ombilic, au pli interfessier, sur le cuir chevelu et le conduit auditif externe (5).

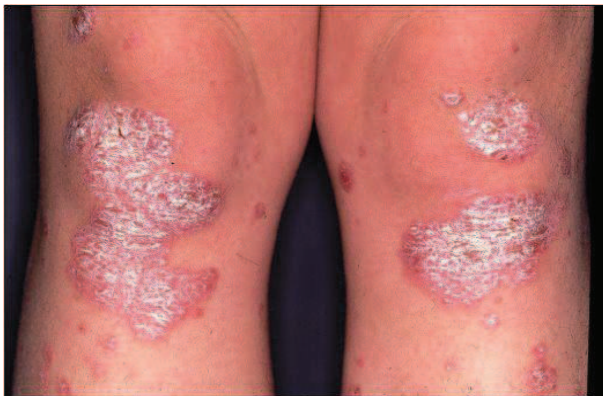


FIGURE n°4: Photographie d'une lésion psoriasique des genoux (D'après Laffitte E.).



FIGURE n°5 : Photographie d'une atteinte psoriasique des coudes (D'après ML santé. <http://www.mlsante.be/illness/list/-/ml/22501/N4x3/386311/psoriasis>).

Les figures 4 et 5, nous permettent de bien reconnaître les plaques cutanées spécifiques du psoriasis, sur le coude et les genoux. Elles ont un aspect rugueux, sont blanchâtres. La peau est dite kératosique. Celle-ci est très sèche. C'est une peau qui « tire » et qui reste désagréable au toucher.

L'atteinte de l'ongle (figure 6) est l'atteinte dermatologique la plus fréquente au cours du rhumatisme psoriasique. Cette lésion se caractérise par un décollement de l'ongle plus ou moins important et par une hyperkératose sous-unguéale. L'ongle a un aspect dit en « dé à coudre ».



FIGURE n°6 : Photographie d'une atteinte unguéale au cours d'un rhumatisme psoriasique (COFER. <http://umvf.univ-nantes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato17/site/html/cours.pdf>).

La figure n°6 nous présente des ongles d'un patient atteint de rhumatisme psoriasique. On observe un décollement spécifique des ongles ainsi qu'un aspect jaunâtre, qui est significatif de l'hyperkératose.

1.1.4.4 Les atteintes cardiaques

Au moment des poussées inflammatoires de la maladie, peut survenir un trouble du rythme cardiaque avec l'apparition de battements cardiaques irréguliers, ou bien une insuffisance aortique parfois même une insuffisance cardiaque ainsi qu'une variation de la conduction.

On remarque depuis peu de temps, que les patients atteints de spondyloarthrite présentent un excès de mortalité, avec un taux de mortalité globale de 1,6 à 1,9 fois supérieur

à celui de la population générale. Il existerait également une surmortalité cardio-vasculaire comprise entre 20% et 40%. Le risque d'infarctus du myocarde est multiplié par 3. Les facteurs principalement responsables de l'augmentation du risque cardio-vasculaire au cours des spondyloarthrites sont :

- ✓ L'élévation de la CRP
- ✓ La diminution du HDL cholestérol
- ✓ L'augmentation du TNF α
- ✓ La prise d'AINS (les risques d'infarctus du myocarde dépendent de la durée de traitement et du terrain cardiovasculaire du patient). Le naproxène est l'AINS ayant le moins de risque cardiovasculaire. Plus les AINS inhibent la COX2 plus il existe un risque cardiovasculaire.

C'est pourquoi, un dépistage systématique des facteurs de risques cardiovasculaires doit être fait chez les patients atteints de spondyloarthrite (hypercholestérolémie, hypertension artérielle, tabagisme...).

1.1.4.5 Les atteintes pulmonaires

Il est avéré que, l'atteinte pulmonaire dans la SPA aurait une incidence variant de 0% à 30% des cas. La rigidité secondaire thoracique des articulations costo-vertébrales, provoque un syndrome restrictif en perturbant le mécanisme ventilatoire pariétal. D'après le Dr El Maghraoui A., il existe d'autres lésions pulmonaires associées aux spondylarthropathies, représentées essentiellement par les fibroses du lobe pulmonaire supérieur, les infiltrations interstitielles et l'épaississement pleural. Ce sont essentiellement les formes axiales des SPA qui sont le plus souvent touchées par cette atteinte pulmonaire.

Il est important de signaler que le tabagisme est un facteur favorisant la fibrose apicale et les lésions d'inflammation interstitielle. En effet, le tabac est responsable de la prolifération et de l'activation des macrophages et de polynucléaires neutrophiles, entraînant une hypercellularité au niveau bronchopulmonaire.

Au cours du suivi du patient spondyloarthritique, il faut prendre la mesure de l'amplitude thoracique et rechercher des témoins de troubles ventilatoires, tel que l'hippocratisme digital, des râles crépitants à l'auscultation qui témoignent du processus fibrosant. Une exploration fonctionnelle respiratoire est également indispensable chez les spondyloarthrites sévères ou de longue durée d'évolution.

Les complications engendrées par cette atteinte pulmonaire, sont dominées par l'infection à *Aspergillus*. On peut voir, également apparaître des infections bactériennes et celles dues aux mycobactéries atypiques. L'existence de signes fonctionnels et physiques pulmonaires doit être recherchée à chaque consultation. En effet, on observe des pneumothorax, et des décès dus à une surinfection aspergillaire avec une hémoptysie massive, ou dues à une surinfection bactérienne avec une défaillance cardio-respiratoire (8).

1.2 Facteurs génétiques de susceptibilité – l'haplotype HLAB27

Il existe deux types d'immunité : l'immunité naturelle, forme de protection immunologique innée contre les processus pathologiques et l'immunité acquise, correspondant à l'ensemble des mécanismes de défenses de l'organisme.

Dans l'immunité acquise interviennent les lymphocytes. Notamment les lymphocytes T sont activés grâce à l'intervention du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui leur assure la présentation de l'antigène.

Le CMH est différencié en deux classes, la classe 1 et la classe 2. Chez l'être humain, on parle de HLA.

La coségrégation des différentes manifestations cliniques indiquent l'existence de facteurs de prédisposition communs aux diverses formes de spondyloarthrite.

Le gène HLA B 27, appartient au sous type B de la classe 1. Cet allèle confère une prédisposition génétique au concept des spondylarthropathies. En effet, la présence de ce gène dans une même famille chez les patients atteints de spondyloarthrite est de 20% à 30%. De plus, il est présent à une fréquence variable selon la pathologie et est surtout associé aux formes axiales. Ainsi, le HLA B27 est présent dans plus de 90% des cas de spondylarthrite ankylosante alors qu'il n'est observé que dans 50 à 70% des cas d'arthrite réactionnelle, de rhumatisme psoriasique ou de rhumatisme associé aux MICI. Il peut toutefois être détecté chez des sujets dits sains qui ne développeront pas la maladie dans 6 à 10% des cas. Il n'est

pas retrouvé dans 30% des cas de spondyloarthrite. Son absence n'exclut donc pas le diagnostic.

Il existe plusieurs modèles d'animaux permettant d'étudier la physiopathologie des spondyloarthrites. Malgré cela, il reste difficile de connaître avec précision l'origine du dérèglement physiologique de cette maladie. Plusieurs hypothèses ont été mises en exergue : le HLA B27 porterait des motifs analogues à certains déterminants antigéniques bactériens (on parle alors de mimétisme moléculaire). Cela permettrait, lors d'une infection bactérienne, de faciliter une rupture de la tolérance vis-à-vis du HLA B27. Le HLA B27 empêcherait l'élimination des bactéries. Le rôle de présentation antigénique de la molécule HLA classe I, ainsi que l'isolement des bactéries ou de constituants bactériens dans le tissu synovial ou du liquide articulaire au cours des arthrites réactionnelles plaident en faveur d'une origine microbienne des spondyloarthrites.

1.3 Les critères de diagnostic et/ou de classification

Plusieurs classifications ont été établies. La plus récente a été élaborée par le groupe ASAS (7,17 et 18) et est désormais utilisée dans les essais cliniques et en pratique courante. Les autres classifications, qui sont rappelées ci-dessous, conservent toutefois leur intérêt

1.3.1 Les critères de diagnostic ASAS

Les signes évocateurs de spondyloarthrite sont les suivants :

- ✓ Une rachialgie inflammatoire.
- ✓ Des arthrites.
- ✓ Des enthésites.
- ✓ Une uvéite.
- ✓ Des dactylites.
- ✓ Du psoriasis.
- ✓ Une maladie chronique et inflammatoire de l'intestin.

- ✓ Une bonne réponse aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- ✓ Des antécédents familiaux de spondyloarthrites.
- ✓ Un allèle HLA B27 présent.
- ✓ Une CRP augmentée.

D'après la classification effectuée par les experts ASAS, le patient doit présenter une lombalgie chronique évoluant depuis plus de trois mois, et être âgé de moins de quarante-cinq ans pour orienter vers un diagnostic de spondyloarthrite (essentiellement axiale).

Le patient satisfait ces critères s'il valide soit le bras « imagerie », soit le bras « clinique » (HLA B27+). Ainsi pour affirmer le diagnostic, deux cas de figure sont possibles : soit le malade manifeste au moins un des signes évocateurs énumérés ci-dessus et présente une sacroiliite radiographique ou magnétique ; soit il présente au moins deux signes évocateurs et est porteur de l'haplotype HLAB27.

Cette classification internationale a été établie récemment. Ces critères ont une spécificité de 84,4 % et une sensibilité de 82,9 %.

D'après les critères ASAS, la sacro-iliite (d'au moins de stade 2) visualisée à partir d'une radiographie de bassin de face, est un des critères majeurs de diagnostic. De plus, d'après la classification de New York, la sacro-iliite (stade 2 ou 3) est un critère indispensable pour poser le diagnostic. Cependant, cette atteinte des sacro-iliaques n'est observée sur les radiographies standard qu'après plusieurs années d'évolution le plus souvent. Cet écueil incite à recourir précocement à l'IRM des sacroiliaques afin de poser un diagnostic plus rapide.

1.3.2 Les critères de New York modifiés

D'après les critères de New York modifiés (tableau n°1) pour les spondylarthropathies, notamment la spondylarthrite ankylosante, cette maladie est confirmée dès lors que, le patient manifeste au moins un des critères cliniques (énoncés ci-dessous) associé à une sacro-iliite radiographique.

TABLEAU n°1 : Les critères de New York modifiés pour la spondylarthrite.

<u>CRITERES CLINIQUES</u>	➤	Lombalgies avec une
----------------------------------	---	---------------------

	<p>raideur présente depuis plus de trois mois, améliorée avec l'exercice mais ne cédant pas au repos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Limitation des mouvements du rachis lombaire ➤ Limitation de l'amplitude thoracique
<u>CRITERES RADIOLOGIQUES</u>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sacro-iliite bilatérale de stade 2 ou unilatérale si stade supérieur à 3

1.3.3 Les critères de classification d'Armor et de l'ESSG

Les classifications selon les critères de B. Armor (tableau n°2) et selon l'ESSG (tableau n°3) ont démontré une sensibilité respective de 85 % et de 87 %. De même, leur spécificité est de 90 % et 87 %.

TABLEAU n°2 : Les critères de diagnostic de spondylarthrite ankylosante d'après les critères d'Armor.

<u>CATEGORIE</u>	<u>CRITERE</u>	<u>POINTS</u>
<u>SIGNES CLINIQUES</u>	➤ Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales associées ou non à une raideur matinale.	1 point
	➤ Fessalgies unilatérales ou bilatérales	1 point
	➤ Fessalgie à bascule	2 points
	➤ Oligoarthritis	2 points

	asymétrique	
	➤ Dactylite	2 points
	➤ Talalgie ou autre enthésite	2 points
	➤ Uvéite	2 points
	➤ Urétrite ou cervicite datant de moins d'un mois avant l'arthrite réactionnelle	1 point
	➤ Diarrhée datant de moins d'un mois avant l'arthrite réactionnelle	1 point
	➤ Psoriasis ➤ Balanite ➤ MICI	2 points
<u>SIGNES RADIOLOGIQUES</u>	➤ Sacro-iliite radiologique (bilatérale si stade 2 ou unilatérale si supérieur au stade 3)	3 points
<u>TERRAIN GENETIQUE</u>	➤ HLA B27 positif ➤ Antécédents familiaux (douleurs pelvirachidiennes, syndrome de Reiter, psoriasis, MICI)	2 points
<u>SENSIBILITE AU TRAITEMENT</u>	➤ Diminution des douleurs sous AINS (en quarante-huit heures). ➤ Réapparition rapide des douleurs à l'arrêt des AINS.	2 points

Plus précisément, d'après les critères de B. Armor (tableau n°2), le diagnostic de spondyloarthrite est posé dès lors que le score est supérieur à six points.

D'après la classification européenne faite par l'ESSG, le diagnostic de spondyloarthrite ankylosante peut être posé dès lors que, le patient présente un critère majeur associé à un critère mineur (tableau n°3).

TABLEAU n°3: Les critères de diagnostic de spondyloarthrite ankylosante d'après ESSG .

<u>CRITERES MAJEURS</u>	➤ Douleurs rachidiennes inflammatoires chroniques (c'est-à-dire durant plus de 3 mois) associées à un dérouillage matinal, débutant avant quarante ans, améliorées par l'effort physique.
	➤ Synovites asymétriques ou prédominantes aux membres inférieurs.
<u>CRITERES MINEURS</u>	➤ Antécédents familiaux de spondylarthropathies
	➤ MICI
	➤ Urétrite, cervicite ou diarrhées aiguës précédant de moins d'un mois l'arthrite.
	➤ Diarrhée aiguë
	➤ Fessalgie ou sciatalgie tronquée
	➤ Enthésopathie
	➤ Sacro-iliite radiologique (bilatérale s'il s'agit d'un stade 2 sinon unilatérale)

1.4 Les différents types de spondylarthropathies

1.4.1 La spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante est caractérisée par une atteinte axiale, c'est-à-dire une atteinte du rachis et des sacro-iliaques. C'est la forme la plus typique et la plus sévère des spondyloarthrites. L'atteinte axiale de cette maladie provoque, au long cours, une ankylose.

Sur le plan clinique, la spondylarthrite ankylosante se manifeste par un syndrome pelvi rachidien dans 80 % des cas. Ce syndrome provoque des douleurs lombaires et du bassin survenant essentiellement le matin au réveil, associées à un dérouillage matinal et à une raideur rachidienne. Ces douleurs sont indépendantes des efforts physiques. Elles se caractérisent par des lombalgies et des pygalgies avec la possibilité d'irradiation d'allure sciatique s'arrêtant généralement au niveau du creux poplité, ce qui amène à des difficultés de diagnostic.

L'ankylose rachidienne complète (par ossification des enthèses) est l'évolution de cette maladie dans les formes les plus sévères. Cette pathologie peut être à l'origine d'un handicap fonctionnel.

Au long cours, la spondylarthrite ankylosante évolue par poussées, plus ou moins interrompues par des périodes de rémission, pendant plusieurs dizaines d'années.

Selon les statistiques, l'atteinte périphérique de la spondylarthrite ankylosante représente 50 % des cas. Dans le cas des atteintes extra-rhumatismales, on constate que l'uvéite antérieure aigue est observée dans 10 à 30 % des cas.

1.4.2 Les arthrites réactionnelles

Les arthrites réactionnelles sont généralement, associées à une cervicite chez la femme, à une urétrite chez l'homme ou bien à une conjonctivite. Ce sont des arthrites aseptiques, qui peuvent survenir quelques semaines après une infection génitale ou digestive. La forme la plus complète d'arthrites réactionnelles est le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter. Ce syndrome est défini par l'association d'une conjonctivite à une urétrite et à une arthrite réactionnelle. On parle aussi de triade urétrite-conjonctivite-arthrite. Ce syndrome est, essentiellement retrouvé chez les hommes. La durée moyenne d'évolution est de quatre à six mois.

Les germes les plus fréquemment en cause, lors de diarrhées ou d'urétrites associées à une arthrite réactionnelle sont les suivants :

- ✓ Bactérie source d'infections génitales :
 - *Chlamydia trachomatis*
- ✓ Bactéries sources d'infections digestives :
 - *Shigella flexnerii*
 - *Yersinia enterocolitica*
 - *Yersinia pseudotuberculosis*
 - *Salmonella enteritidis*
 - *Salmonella typhimurium*
 - *Campylobacter jejuni*

L'atteinte articulaire évolue de façon chronique dans 10 à 20% des cas, provoquant l'apparition d'une spondylarthrite ankylosante (16).

On constate que le gène HLA B27 est présent dans 50 à 95% des cas. Ce gène semblerait favoriser l'invasion par les agents infectieux incriminés avec une augmentation de la charge bactérienne, notamment en évitant l'élimination de cet agent infectieux. Il est à noter que les formes HLA B 27 atteignant l'œil ou le cœur sont de mauvais pronostic.

1.4.3 Les entérocopathies inflammatoires chroniques

Statistiquement, les patients atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique voient apparaître dans 10 à 20 % des cas, des arthrites périphériques ou une atteinte axiale avec sacro-iliite radiologique, généralement asymptomatique.

On remarque qu'au contraire, l'association à une spondylarthrite ankylosante reste rare (moins de 5% des cas de MICI). En effet, il a été mis en évidence que l'atteinte axiale évolue de façon indépendante alors que l'atteinte périphérique évolue de façon parallèle à l'atteinte digestive.

1.4.4 Le rhumatisme psoriasique

L'âge du début du rhumatisme psoriasique se situe généralement entre trente et cinquante-cinq ans. Il est plus tardif que dans les autres spondyloarthrites (puisque, les premiers symptômes de la spondylarthrite ankylosante commencent, habituellement vers l'âge de vingt-cinq ans). La prévalence de cette maladie serait de 0,12% et le sex-ratio est de 1. D'après les statistiques, on observe que 2% de la population souffre de psoriasis cutané. Parmi ces patients, il est estimé que 5 à 25% de ceux-ci sont atteints de manifestations ostéo-articulaires. Des études familiales ont été réalisées et ont montré que le gène HLA B27 contribue également à une prédisposition génétique de cette pathologie.

Le rhumatisme psoriasique est associé dans 20 % à 40% des cas à une spondylarthrite ankylosante, dans 5% des cas à une arthrite réactionnelle, dans 15 à 20% à une oligoarthrite.

C'est grâce à l'examen radiographique (figure n°7) que cette pathologie est, souvent diagnostiquée. En effet, il est typique d'observer des lésions articulaires à la fois destructrices et reconstructrices dans le rhumatisme psoriasique, surtout au niveau des articulations inter-phalangiennes. L'ostéolyse précède l'ankylose.



FIGURE n°7 : Radiographie d'un pied présentant des lésions psoriasiques
(D'après Cardiologie. www.casradiologie.blogspot.fr/2006/09/rhumatisme-psoriasique.html).

1.4.5 Les spondylarthropathies indifférenciées

Les spondylarthropathies indifférenciées sont définies d'après les classifications des critères de diagnostic des spondylarthrites ankylosantes d'ESSG et de B. Armor.

L'atteinte périphérique des enthèses est présente dans 92 % des cas. Cette manifestation clinique est la plus fréquente dans le cadre des spondylarthropathies indifférenciées. Il s'agit habituellement de formes bénignes mais dont l'évolution peut se faire vers une forme différenciée.

1.5 Les examens complémentaires

1.5.1 Les radiographies standards

Les lésions caractéristiques des spondyloarthrites sont mises en évidence, généralement, par des clichés du rachis cervical, thoracique et lombaire de face et de profil. Les radiographies du bassin de face sont également nécessaires pour faire un diagnostic précis

de la pathologie. En fonction des manifestations cliniques, d'autres radiographies peuvent être demandées.

Ces examens radiologiques sont essentiels pour observer les conséquences des enthésites que sont les ossifications. Plusieurs stades d'enthésopathie sont rapportés. Le stade 0 de l'enthésite se définit par une inflammation de la zone d'enthèse sans traduction radiographique. Le stade 1 est caractérisé par une érosion de la corticale osseuse et une ostéopénie sous-chondrale à l'insertion de l'enthèse. Le deuxième stade évolutif de l'enthésite se traduit par l'apparition d'une érosion avec une ébauche d'ossification du périoste ou apposition périostée. Le dernier stade décrit correspond à l'apparition d'un enthésophyte. Cela se définit par une ossification cicatricielle le long de l'enthèse touchée.

En radiographie conventionnelle, on retient trois grandes lésions caractéristiques des maladies inflammatoires rhumatologiques :

- au niveau de la sacro-iliaque: l'enthésopathie siège essentiellement sur la partie basse de la sacro-iliaque. Cette partie du squelette va connaître les quatre phases évolutives. Depuis le stade 0, c'est à dire quand il n'y a aucune altération des sacro-iliaques jusqu'au stade 4 d'ankylose complète.
- au niveau des vertèbres thoraciques et lombaires, on observe initialement une phase d'érosion inflammatoire de l'angle antéro-supérieur ou antéro-inférieur de la vertèbre. On voit apparaître dans un second temps, une ossification sous-ligamentaire aboutissant à la formation de syndesmophytes. Ce qui se traduit par une soudure des deux vertèbres touchées.
- Au niveau du talon : on parle de calcanéite inflammatoire. Radiologiquement, l'inflammation du talon évolue selon les quatre stades d'enthésite citées précédemment.

1.5.2 Les autres techniques d'imagerie

1.5.2.1 L'IRM

L'imagerie à résonance magnétique ou IRM du rachis thoracique et lombaire, ainsi que celle des sacro-iliaques, sont des techniques de diagnostic largement répandues dans les cas de spondylarthropathies. Elle met en évidence des remaniements inflammatoires qui

précèdent les modifications radiologiques. Les lésions observées au niveau des sacro-iliaques sont les plus spécifiques alors que celles du rachis lombaire sont d'interprétation plus délicate (différenciation avec des lésions dégénératives plus complexes).

1.5.2.2 L'échographie Doppler

L'échographie Doppler des enthésopathies périphériques est également utilisée : des études complémentaires sont en cours pour préciser son intérêt en pratique courante.

1.5.2.3 La scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse a l'avantage d'avoir une meilleure sensibilité pour le diagnostic positif d'enthésite et de permettre l'étude simultanée de l'ensemble du squelette, mais sa spécificité est en revanche faible. Elle n'est pratiquement plus utilisée depuis l'avènement de l'IRM sauf dans quelques cas particuliers (enthésite calcanéenne ; atteinte sternoclaviculaire ; formes avant tout ostéitiques).

1.5.3 Les autres explorations

1.5.3.1 La protéine C réactive et la vitesse de sédimentation

On estime que 50% des patients souffrant de spondyloarthrite non traitée ont une protéine C réactive et/ou une vitesse de sédimentation anormale. Mais le syndrome inflammatoire est habituellement plus modeste que dans les autres rhumatismes inflammatoires. L'absence de décalage des paramètres de l'inflammation n'exclut donc pas le diagnostic.

1.5.3.2 Le gène HLA B27

L'intérêt diagnostique d'un typage HLA B27 est discuté. L'existence d'antécédents familiaux de SPA ou de maladie volontiers associée aux SPA est souvent plus pertinente. Dans une spondylarthrite ankylosante certaine, la recherche du gène HLA B27 est inutile.

En revanche dans certains cas douteux, c'est-à-dire dans le cas où le tableau clinique n'est pas suffisamment évocateur, on peut demander ce typage.

Il faut savoir que même si le résultat du typage révèle une absence du gène HLA B27, cela ne permet pas d'écarter le diagnostic de spondyloarthrites. En effet, 10 % à 30% de spondyloarthrites avérées ne sont pas associées au HLA B 27.

De même, si le résultat du typage est positif. Cela permet avant tout de conforter un cas clinique douteux. Il ne permet en aucun cas de signer la maladie. Pour mémoire, également, 6 à 10% des sujets caucasiens sont porteurs du HLA B27, ce qui diminue la spécificité de ce test.

1.5.3.3 Les explorations fonctionnelles respiratoires

Les explorations fonctionnelles respiratoires peuvent servir à documenter l'atteinte respiratoire restrictive et la fibrose pulmonaire.

Du fait d'un manque de sensibilité de la radiographie standard, cette atteinte pulmonaire, généralement asymptomatique, a longtemps été considérée comme une manifestation rare et tardive de la maladie. C'est grâce au TDM thoracique et à l'EFR que la détection des lésions a été plus précoce et a permis une meilleure prise en charge.

Le syndrome restrictif pulmonaire conduit à une diminution de la capacité vitale. Cette diminution est liée à la sévérité de la maladie. S'agissant des formes les plus avancées, la capacité vitale ne peut généralement pas dépasser 60% de la valeur théorique. Au contraire, la capacité résiduelle fonctionnelle et le volume résiduel sont augmentés ou normaux. Ces valeurs différencient les spondyloarthrites des autres syndromes restrictifs. Dans ce type de pathologies, les muscles expiratoires sont renforcés mais s'épuisent du fait de la rigidité thoracique. Ces muscles sont ensuite incapables de vider le thorax. Donc la capacité pulmonaire totale est moins affectée que la capacité vitale, et est plus longtemps conservée.

En effet, il est avéré que la capacité pulmonaire totale est égale à la capacité vitale associée au volume résiduel (CPT = VR+CV).

1.5.3.4 L'Electrocardiogramme

L'électrocardiogramme détecte les troubles du rythme et de la conduction. D'après la société française de rhumatologie, cet examen est essentiel pour les patients ayant des antécédents cardio-vasculaires, ou bien ayant des symptômes associés à des anomalies à l'examen clinique, sans oublier les spondyloarthritiques ayant des risques élevés de présenter un trouble cardiaque, lié à un processus athéromateux (1).

1.6 Le suivi d'un patient atteint de spondyloarthrite

1.6.1 Le suivi clinique

Le suivi d'un patient spondylarthritique est basé sur l'évaluation régulière des différents symptômes cliniques (tous les trois à six mois selon l'évolutivité de la maladie). Ce suivi permet l'évaluation de l'activité de la maladie et de son retentissement fonctionnel, ainsi que l'évaluation du traitement, son efficacité et la tolérance du patient vis-à-vis de celui-ci.

1.6.1.1 Le suivi clinique de l'atteinte axiale

L'atteinte axiale est évaluée par :

- ✓ l'intensité des douleurs selon l'échelle visuelle analogique (EVA)
- ✓ le nombre de réveils nocturnes.
- ✓ La durée du dérouillage matinale.
- ✓ la mesure régulière, généralement tous les ans, de :
 - la taille du patient.

- de différents paramètres reflétant le degré de raideur rachidienne et/ou les troubles de la statique (accentuation de la cyphose dorsale...) : indice de Schöber ; inflexions latérales ; ampliation thoracique ; rotations cervicales ; distance occiput- mur....

1.6.1.2 Le suivi clinique de l'atteinte articulaire périphérique

Il comprend l'examen clinique systématique de l'ensemble des articulations. Il faut relever le nombre d'articulations gonflées et douloureuses (figure n°8). L'examen se localisera principalement sur les articulations coxofémorales afin de ne pas méconnaître une coxopathie évolutive.

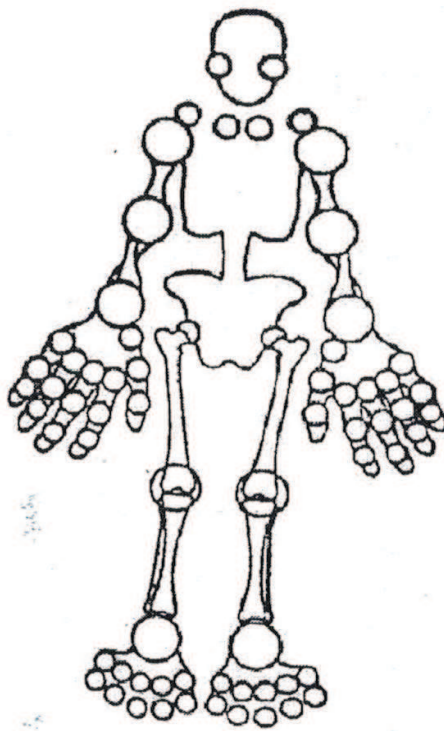


FIGURE n°8 : Schéma de l'ensemble des articulations possiblement inflammatoires (D'après le Service de rhumatologie du CHU de Rouen).

L'examineur révèle les articulations douloureuses et gonflées. Celles-ci sont retranscrites sur la figure n°8, généralement par un code couleur.

1.6.1.3 Le suivi clinique des enthésopathies

Il comporte la palpation des différentes enthèses et l'annotation du nombre d'enthèses douloureuses.

1.6.1.4 Le suivi clinique des atteintes extra-articulaires

Les différentes manifestations doivent être recherchées et évaluées :

- ✓ Le psoriasis est recherché sur les sites habituelles (ongles, peau (ombilic, coudes, genoux..) et cuir chevelu) et la surface corporelle atteinte est mesurée
- ✓ Une maladie inflammatoire digestive ou MICI, se traduisant généralement par l'existence d'une diarrhée chronique, le nombre et le type (glairo-sanglante, liquide à molle...) des selles seront précisés.
- ✓ En ce qui concerne les uvéites, il est important de noter, le nombre et l'intensité des uvéites entre chaque consultation de suivi.

1.6.1.5 Indices de suivis de l'activité de la maladie

Deux indices sont validés : le BASDAI et l'ASDAS.

Le plus fréquemment utilisé lors du suivi clinique des spondyloarthritiques est le score BASDAI (ou Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Ce score se situe entre zéro et dix points selon le patient. C'est un auto-questionnaire (figure n°9) composé de six questions portant sur la douleur rachidienne/articulaire périphérique et enthésopathique, la fatigue et le dérouillage matinal (durée et intensité) ressentis par le patient au cours de la semaine précédant l'évaluation. La maladie est active lorsque le BASDAI est $> 4/10$.

L'ASDAS est calculé plus difficilement (des applications spécifiques ont été créées). Plusieurs facteurs sont pris en compte selon des échelles de 0 à 10:

- le temps de dévrouillage matinal du patient atteint de spondyloarthrite (le 0 est un dévrouillage de moins de cinq minutes et le 10 correspond à un dévrouillage de plus de deux heures)

- la douleur inflammatoire rachidienne (à 0, le patient n'a aucune douleur et à 10, celle-ci est insupportable)
- les douleurs périphériques
- l'état général du patient (notamment son état de fatigue)
- le taux de CRP en mg/L (indice des marqueurs inflammatoires sanguins).

Lorsque l'ASDAS est inférieur à 1.3, on considère que la maladie est inactive. Quand l'ASDAS est compris entre 1.3 et 2.1 : la maladie a une activité modérée. Et si l'ASDAS est supérieur à 2.1 la maladie est très active. Il existe des Δ de l'ASDAS permettant de chiffrer l'amélioration de la maladie ($\Delta \geq 2,0$: amélioration majeure ; $\Delta \geq 1,1$: amélioration importante des symptômes cliniques).

1.6.2 Le suivi biologique des spondyloarthrites

Il comprend la mesure régulière des paramètres de l'inflammation que sont la vitesse de sédimentation et/ou la protéine C réactive lorsqu'il s'agit d'une forme avec atteinte systémique (50% des cas).

1.6.3 Le suivi radiologique

Un suivi radiologique tous les deux à trois ans est recommandé notamment dans les formes évolutives. Celui-ci comprend des radiographies du bassin, du rachis dorsolombaire de face et de profil, et du rachis cervical de profil afin d'évaluer la progression des ossifications (ponts osseux entre les vertèbres ou syndesmophytes...).

1.7 L'évolution des spondyloarthrites

1.7.1 Le pronostic à long terme

Le retentissement fonctionnel de la maladie est évalué, entre autre, par l'indice BASFI (ou Bath Ankylosing Spindylitis Functional Index) (figure n°10). Tout comme le BASDAI, il s'agit d'un auto-questionnaire rempli par le patient lui-même et comprenant dix questions.

ETIQUETTE

BASFI

(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

→ **Questions :**

Entourez la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 48 heures.

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

Sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

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

Sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

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

Sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

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

Sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

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

Sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

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

Sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

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

Sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

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

Sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

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

Sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

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

Sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

→ **Mode de calcul par le médecin:**

- La valeur du BASFI est la moyenne des valeurs obtenues aux 10 questions.
- Le score va donc de 0 à 10.

BASFI =



Service de Rhumatologie - Mars 2011

FIGURE n°10 : Fiche de consultation du calcul du BASFI (D'après le service de rhumatologie du CHU de Rouen à Bois Guillaume).

D'après la figure n°10, l'auto-questionnaire BASFI comporte dix questions sous la forme d'échelle de valeurs comprises entre zéro et dix. La valeur dite « zéro » correspond à la possibilité de faire une action sans aucune difficulté, alors que la valeur « dix » est une impossibilité d'action. Les questions posées sont en rapport direct avec la pathologie ainsi qu'avec les difficultés au quotidien qui l'accompagnent, comme par exemple mettre ses chaussettes le matin. On remarque que ce sont généralement des actions très facilement accessibles chez des personnes n'ayant pas de spondyloarthrite.

Par ailleurs, l'existence d'une coxite, la résistance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, la présence d'une dactylite, un début de signes cliniques évocateurs d'une spondyloarthrite dès l'âge de seize ans, un syndrome inflammatoire important, sont des facteurs de mauvais pronostic.

En l'absence de traitement adapté, la SPA est responsable d'un handicap important qui est dû notamment à l'ankylose rachidienne qui limite les mouvements du patient et à l'atteinte des hanches, source de difficultés à la marche. L'atteinte pulmonaire restrictive est également source d'un handicap respiratoire à long terme.

1.7.2 Les complications

1.7.2.1 Les complications propres à la maladie

Les complications liées à la maladie restent rares, grâce notamment à un diagnostic rapide, à un suivi régulier et à une prise en charge globale. Il existe trois types de complications associées :

- ✓ La dysplasie bulleuse kystiques des apex pulmonaires (qui est une malformation des sommets des poumons), ou bien une fibrose pulmonaire et un syndrome restrictif sont plus souvent rencontrés.
- ✓ Une atteinte cardiaque, représentée par un trouble de la conduction ou bien une insuffisance aortique.
- ✓ L'ostéoporose avec un risque accru de fractures. Ce type de complications est généralement observé chez les patients ayant une « colonne bambou » au niveau du rachis cervical. De plus, une fracture instable à ce niveau peut entraîner des troubles neurologiques importants.

1.7.2.2 Les complications dues aux traitements

Il est important d'informer le patient des complications iatrogènes, afin d'améliorer la gestion des traitements. Pour certains patients, ayant notamment des comorbidités associées, des séances d'éducation thérapeutique sont utiles. Elles contribuent également à une meilleure observance du traitement.

2. Stratégie thérapeutique et prise en charge des spondyloarthrites

2.1 Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS sont essentiels dans le traitement des spondylarthropathies. En effet, il a été démontré que ces molécules avaient une efficacité estimée à 70% dans les lombalgies inflammatoires, notamment dans les formes débutantes.

Ils sont généralement rapidement efficaces. De même, à l'arrêt de ces médicaments, les douleurs inflammatoires typiques des spondyloarthrites réapparaissent en moins de quarante-huit heures.

Si l'efficacité d'un AINS arrive à son terme, il est nécessaire de changer de molécule. Il faut savoir que c'est uniquement après l'essai d'au moins trois AINS différents que leur échec thérapeutique est avéré. En effet, il existe une susceptibilité individuelle à la réponse aux AINS.

Cependant, dans 50% des cas de spondyloarthrites traités par des anti-inflammatoires non stéroïdiens, la maladie reste active.

2.1.1 Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

Les AINS vont diminuer la production tissulaire des prostaglandines et des thromboxanes, par l'inhibition de la cyclooxygénase. Il existe deux types d'iso-enzymes : COX-1 et COX-2. Les effets secondaires sont dus principalement à l'inhibition de l'iso-enzyme COX-1 alors que les propriétés thérapeutiques sont liées surtout à l'inhibition de la COX-2.

L'inhibition de la prostaglandine E2 dans l'aire pré-optique de l'hypothalamus, centre de thermorégulation, induit l'effet antipyrétique des AINS.

L'action antalgique des AINS est importante lors de douleurs dues à un excès de nociception. Ce sont les situations dans lesquelles les prostaglandines jouent un rôle pathogène (par exemple dans le cadre de douleurs de l'appareil locomoteur, dans les dysménorrhées, ou bien les coliques néphrétiques...). C'est l'action périphérique des AINS, au sein du site inflammatoire qui provoque cet effet.

L'effet anti-inflammatoire des AINS est le résultat de l'inhibition de la composante vasculaire de la réaction inflammatoire proprement dite, et de l'action sur les polynucléaires neutrophiles. Cette action est notée uniquement lors de l'administration de ces anti-inflammatoires. Lors de l'arrêt de la consommation des AINS, les douleurs inflammatoires réapparaissent généralement au bout de quarante-huit heures. C'est ainsi que les AINS ne permettent pas de modifier le cours évolutif des rhumatismes inflammatoires chroniques. Les AINS vont inhiber l'adhérence des polynucléaires neutrophiles, ainsi que leurs mécanismes de chimiotactisme et d'agrégation cellulaire. Ce qui, par définition, élimine également la phagocytose et la libération d'anions superoxydes et des radicaux libres, permettant ainsi de lutter contre la douleur.

L'action anti-agrégante des AINS est due à l'action inhibitrice irréversible sur les COX-1 plaquettaires, qui empêche la synthèse du thromboxane 2.

2.1.2 Posologie

Le rythme des administrations des AINS est conditionné par leur demi-vie d'élimination, leur forme galénique (comprimés, gélules, injection intra-musculaire...), la tolérance et la douleur du patient.

Le tableau n°4, ci-dessous met en avant les différentes posologies utilisées selon la molécule, essentiellement selon la famille d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

TABLEAU n°4 : Recommandations de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM) pour la prescription des AINS.

(D'après Meyer O.(14)).

Dénomination commune internationale	Spécialité	RATIO COX1/COX2	Posologie unitaire (mg)/VO	Nombre de prise/jour	Posologie quotidienne
La famille des SALICYLES					
ASPIRINE	DIVERS	3.12	200-500-100	2 à 4	2 à 5 g
La famille des DERIVES PROPIONIQUES					
ALMINOPROFENE	MINALFENE		300	2 à 3	600 à 900 mg
KETOPROFENE	KETUM	8.16			
	PROFENID		50	3	150 à 300 mg
	BI-PROFENID		100	2	200 mg
IBUPROFENE	ADVIL	1.69	400	3	1.2 à 2.4 g
	ALGIFENE				
	ANTARENE				
	BRUFEN				
	NUREFLEX				
	NUROFEN				
	ORALFENE				

	RHINADVIL				
NAPROXENE	APRANAX	1.79	275-550-750	2	0.55-1.1 g
	NAPROSYNE		250-500-1000	2	0.5-1 g
FLURBIPROFENE	CEBUTID	10.27	100	3	300 mg
			200 LP	1	200 mg
AC TIAPROFENIQUE	SURGAM		100	3	300-600 mg
La famille des DERIVES INDOLIQUES					
INDOMETACINE	INDOCID	1.78	25	3	50-150 mg
	CHRONO-INDOCID		75	1 à 2	75-150 mg
SULINDAC	ARTHROCINE		100-200	1 à 2	200-400 mg
ETODULAC	LODINE	0.11	200-300	2 à 3	400-600 mg
ACECLOFENAC	CARTREX		100	2	200 mg
La famille des DERIVES PYRAZOLES					
PHENYLBUTAZONE	BUTAZOLIDINE		100	3	200-600 mg
La famille des OXICAMS					
PIROXICAM	FELDENE	0.79	10 à 20	1	20-30 mg
	BREXIN		20	1	20 mg
	CYCLADOL		20	1	20-40 mg
	FLEXIL				

TENOXICAM	TILCOTIL		20	1	20 mg
MELOXICAM	MOBIC	0.09	7.5-1.5	1	7.5-15 mg
AUTRES					
DICLOFENAC	VOLTARENE	0.05	25-50	3	75-150 mg
	XENID				
NIMESULIDE	NEXEN	0.04	100	2	200 mg
AC NIFLUMIQUE	NILFURIL		250	3	750 mg
AC MEFENAMIQUE	PONSTYL	0.08	250	3	1 à 1.5 g
NABUMETONE	NABUCOX	0.64	1000	2	2 g
ANTI-COX2 SELECTIFS					
ETORICOXIB	ARCOXIA		30-60	1	30-60 mg
COLECOXIBS	CELEBREX	0.11	100-200	2	200-400 mg

Le tableau n°4 indiquant les différentes posologies des anti-inflammatoires selon la molécule et la famille, nous informe également sur les différents noms de spécialités qui existent, les doses maximales quotidiennes à ne pas dépasser ainsi que le nombre de prises journalières. Le ratio Cox1/Cox2 met en exergue la spécificité des molécules concernant l'inhibition des deux enzymes. C'est ainsi que le ratio de la famille des « coxibs » est inférieur à 0,1, la Cox2 étant peu inhibée, la toxicité gastro-intestinale est alors réduite.

Dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, la posologie minimale efficace d'AINS doit être recherchée en fonction de l'état clinique (c'est-à-dire, la posologie la plus faible susceptible de contrôler la douleur et/ou la raideur et d'éviter les effets secondaires trop importants). Lors des rémissions, l'attitude la plus rationnelle est l'allègement voire l'arrêt du traitement avec reprise en cas de rechute.

2.1.3 Les effets secondaires des anti-inflammatoires non stéroïdiens

2.1.3.1 Les effets sur le système digestif

Les effets secondaires digestifs sont les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités. En effet, les AINS vont inhiber la synthèse des prostaglandines dont certaines ont un rôle protecteur sur la muqueuse digestive. On remarque que ces effets sont principalement dose-dépendants. Ce sont les AINS inhibiteurs de la COX-1 qui provoquent généralement ces effets indésirables, quelle que soit la forme galénique et la voie d'administration. On remarque, par exemple, que les formes galéniques à type de suppositoires, peuvent être responsables d'anorectite (cela se traduit par des brûlures anales, des ténésmes ou bien des épreintes). Les conséquences digestives de ces molécules se situent sur l'ensemble du tractus digestif.

Au niveau de l'œsophage, les AINS peuvent provoquer des ulcérations, par apparition d'un reflux gastro-œsophagien.

Au niveau de l'estomac et du duodénum, ces molécules sont la cause de lésions gastroduodénales visibles en endoscopie. On peut alors observer des hémorragies muqueuses ou sous-muqueuses à type de purpura, pétéchie, mais encore des œdèmes ou bien des pertes de substance parfois supérieures à trois millimètres. C'est ainsi que l'on peut remarquer des ulcères et des érosions de l'épithélium gastrique, qui peuvent se compliquer en perforation et/ou en hémorragies digestives aiguë ou chronique. Ces lésions sont généralement situées sur l'antra. L'ulcère lié à la prise d'AINS va se traduire par des douleurs évocatrices (post-prandiales, sans position antalgique, à type de brûlure...) avec persistance des symptômes malgré l'arrêt des AINS.

Au niveau de l'intestin grêle, il existe également des pertes de substance, qui se traduisent généralement par des érosions et des ulcères de la muqueuse intestinale. Tout comme les complications qui en découlent, c'est-à-dire des perforations et des hémorragies potentiellement chroniques. On note que ces effets indésirables sont moins fréquents que ceux situés dans l'estomac. Il existe aussi des sténoses diaphragmatiques longues ou courtes ainsi que des modifications des fonctions d'absorption hydroélectrolytique, pouvant provoquer des diarrhées. On peut observer, dans cette partie de l'appareil digestif, une atteinte de la

perméabilité intestinale, provoquée par les AINS. Sont alors notées des micro-inflammations intestinales, une anomalie de l'absorption de la vitamine B12 (qui peut être mise en avant grâce au test de Schilling) et des entéropathies exsudatives (qui sont lié à une atteinte des vaisseaux lymphatiques situés sous la séreuse de l'intestin).

Au niveau du colon, les patients traités peuvent être atteints de colites dites à AINS. Ces colites sont généralement non spécifiques, mais on observe quelquefois des colites à éosinophiles, à collagènes ou ischémiques. Ces molécules ont pour effets secondaires des possibles complications diverticulaires à type de perforations, fistules et hémorragies.

Les hémorragies digestives sont à surveiller chez les patients traités par AINS. En effet, elles peuvent être responsables de carences martiales et donc d'anémie. Les deux ont un impact direct sur la qualité de vie des patients. En effet, leurs conséquences cliniques sont les suivantes (10) :

- Perte de cheveux, glossites et stomatites.
- Syndrome des jambes sans repos.
- Essoufflement, tachycardie, angor.
- Diminution des performances physiques et cognitives.
- Fatigue, maux de tête, vertiges, trouble du sommeil.
- Anorexie, nausée, trouble de la motilité digestive.
- Perturbation de la libido, aménorrhée.

Selon le type de molécule utilisée au long cours, les accidents digestifs sont plus ou moins graves. Le piroxicam est l'AINS le plus souvent mis en cause dans les hémorragies digestives macroscopiques (moins d'1% des traitements au long cours) viennent ensuite le kétoprofène et le naproxène. Ces complications, généralement sans symptômes d'alarme, peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Les antécédents du patient sont à prendre en compte lors de la prescription de ce type de molécules. En effet, les personnes âgées de plus de 65 ans sont plus à risque de voir apparaître une gastropathie, tout comme les patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal ou d'intoxication alcool-tabagique.

2.1.3.2 Les effets sur le système rénal

En temps normal, les prostaglandines maintiennent le débit de perfusion rénale par leur effet vasodilatateur. Les AINS qui les inhibent peuvent déclencher une insuffisance rénale par l'effondrement de la filtration glomérulaire. L'hypoperfusion rénale stimule le système sympathique. Ce système provoque alors une vasoconstriction artériolaire normalement contrebalancée par l'effet vasodilatateur des prostaglandines. Cette insuffisance rénale aiguë est généralement réversible après l'arrêt de l'AINS mis en cause. Celle-ci est visible dès la première semaine du traitement, par une élévation de la créatinémie, une oligoanurie et une hyperkaliémie, liée notamment à l'acidose et à la diminution d'élimination du potassium. Il faut savoir que ce type d'effet secondaire survient sur un terrain prédisposé : sujets âgés, déshydratés, traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou autres diurétiques...

L'inhibition des prostaglandines va également avoir un impact sur les électrolytes, notamment, le potassium et le sodium. Le potassium ne sera plus éliminé. Les AINS potentialisent une hyperkaliémie par un syndrome d'hyporéninisme et hypoaldostéronisme, surtout si le patient est traité par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Le sodium sera au contraire trop éliminé, provoquant une hyponatrémie.

L'apparition d'une néphropathie interstitielle et d'un syndrome néphrotique est possible, notamment chez des patients prenant un traitement au long cours, c'est-à-dire supérieur à six mois. On remarque habituellement une évolution favorable à l'arrêt de l'AINS mis en cause. Il existe aussi des néphropathies sans syndrome néphrotique sous AINS. Cet effet secondaire est alors visible dès le début du traitement, est associé à une protéinurie modérée, à une insuffisance rénale aiguë et à un syndrome d'hypersensibilité (rash, hyperéosinophilie, fièvre).

2.1.3.3 Les AINS et l'hypertension artérielle

Les AINS vont majorer la pression artérielle, d'où la nécessité de la surveiller, essentiellement chez des patients traités par des antihypertenseurs. Certaines molécules sont plus sujettes à faire varier la pression artérielle, à savoir le naproxène, l'indométacine et le piroxicam (11). Cet effet secondaire est généralement observé chez des patients déjà hypertendus.

L'effet hypertenseur des AINS est lié à plusieurs mécanismes. Il y a en effet, une inhibition des prostaglandines, qui ont une action vasodilatatrice, ainsi qu'une élimination de sodium et une altération de la réponse à l'angiotensine. De plus, les AINS ont une action vasoconstructive directe.

Les AINS peuvent aussi exercer un effet antagoniste envers certains médicaments antihypertenseurs, entraînant au long cours une augmentation de la morbidité et de la mortalité.

2.1.3.4 Les effets neurosensoriels

Les AINS ont pour effets secondaires des manifestations neuro-sensorielles et psychiques notamment lors de l'absorption d'indométacine. Ces effets indésirables se traduisent par des céphalées, des vertiges, des acouphènes. On peut également voir apparaître des troubles de la vision, du sommeil voire de l'humeur, tels que un syndrome dépressif.

2.1.3.5 Les effets hépatiques

Les AINS peuvent être responsables de perturbations biologiques hépatiques. On peut alors voir apparaître une cholestase ou bien une cytolysse hépatique.

2.1.3.6 Les effets hématologiques

Les AINS peuvent provoquer des anémies par hémorragies digestives. Il peut s'agir d'anémies aiguës provoquées par des saignements, par exemple lors d'ulcérations ou bien d'érosions de la muqueuse gastrique.... Cela peut se manifester par différents symptômes. Si l'hémorragie est haute, on observe des mélénas et des hématomèses. Si elle est basse, l'anémie peut être associée à des rectorragies.

Ces médicaments pris au long cours sont responsables des saignements chroniques, provoquant des anémies ferriprives. En effet, le fer est absorbé au niveau du duodénum. Les AINS provoquant une irritation chronique de la muqueuse digestive, le fer ne sera pas capté par le tractus digestif. Généralement, cette anémie ferriprive est associée à une anémie macrocytaire due à un déficit en vitamine B12. La vitamine B12 est, également, absorbée lors

de son passage dans l'appareil digestif, sous forme complexée au facteur intrinsèque au niveau de la partie terminale de l'iléon.

Les anémies provoquent une grosse fatigue, une polypnée voire une dyspnée ainsi qu'une possible tachycardie. C'est ainsi qu'une personne ayant un antécédent de troubles coronariens s'expose à un risque accru d'angine de poitrine.

Les AINS ont, également, un effet secondaire hématologique plus grave, telle qu'une atteinte médullaire. Cela reste exceptionnel. On remarque que ce sont le pyrazolés, (aujourd'hui retirés du marché mais disponibles en préparation magistrale) qui étaient les plus à même de provoquer des agranulocytoses aiguës et des aplasies médullaires.

2.1.3.7 Les effets gynéco-obstétriques

Les AINS sont une contre-indication lors des trois premiers mois ainsi que durant les trois derniers mois de la grossesse. En effet, il est avéré qu'il existe un risque tératogène théorique non négligeable au début de la grossesse. Toutefois, l'ibuprofène et le naproxène n'ont pas généré de malformations fœtales chez l'homme. On ne délivre pas d'AINS au-delà de la vingt-quatrième semaine d'aménorrhée car ces médicaments augmentent la durée de la gestation et du travail, par fermeture prématurée du canal artériel fœtal.

Ces anti-inflammatoires sont également contre-indiqués lors de l'allaitement. Ces molécules passent très facilement dans le lait et pourraient provoquer un surdosage chez le bébé ainsi que des effets secondaires graves. Néanmoins, d'après le Dr C. Levavasseur (pédiatre exerçant au Belvédère), l'ibuprofène étant fortement lié aux protéines plasmatiques, son passage dans le lait maternel ne serait pas possible. Ainsi, il est possible de le prescrire lors d'un abcès du sein très douloureux.

D'après la revue Prescrire (Thonneau P. (2003) (19)), l'administration des AINS ne diminuerait pas l'effet contraceptif des stérilets. L'antalgique de premier intention reste le paracétamol mais le port d'un stérilet ne contre indique pas l'utilisation d'AINS, malgré la mention de risque évoqué par le Vidal.

2.1.3.8 Les manifestations immuno-allergiques

Les AINS peuvent provoquer des manifestations immuno-allergiques. Il s'agit essentiellement d'effets cutané-muqueux bénins. Elles se définissent par des éruptions plus ou moins prurigineuses, de l'urticaire voire des vascularites purpuriques. Néanmoins, des manifestations plus sévères, telles que les syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson, des éruptions polymorphes, peuvent être induites par les AINS. Le risque de toxidermie grave semble plus important avec les oxicams et la phénylbutazone (aujourd'hui retiré du marché).

Les autres symptômes allergiques possibles sont identiques à n'importe quel autre type de molécules. C'est-à-dire que l'on peut voir apparaître des rhinites, des conjonctivites, une hyperéosinophilie sanguine ou bien des hépatites médicamenteuses. Si l'allergie se manifeste fortement, les signes associés seront un œdème de Quincke, un choc anaphylactique voire même une pneumopathie immuno-allergique.

Deux autres manifestations allergiques connues des AINS sont l'anémie hémolytique et la thrombopénie auto-immunes.

La survenue de réactions allergiques à un AINS contre indique l'utilisation d'un AINS de la même classe.

2.1.4 Les précautions d'emploi

Dans les rhumatismes en poussée, une réévaluation clinique est nécessaire avant de prolonger éventuellement le traitement au-delà d'une dizaine de jours.

Les AINS peuvent être prescrits en cas de poussées de pathologies arthrosiques, après l'échec des antalgiques et d'autres thérapeutiques. Il n'est pas conseillé de poursuivre le traitement au long cours dans les pathologies dégénératives en dehors des poussées douloureuses.

Chez les patients âgés de plus de soixante-dix ans, la meilleure prévention des complications gastroduodénales (ulcères gastroduodénaux, hémorragies digestives, et toute autre perforation gastrique) est d'éviter la prescription des AINS.

Les effets indésirables digestifs sont dose-dépendants. C'est pourquoi il ne faut pas prescrire les AINS à une dose supérieure à celles recommandées, ni associer plusieurs AINS en même temps. A l'heure actuelle, il existe des associations bénéfiques aux AINS, de molécules permettant d'éviter ou de réduire ces effets secondaires. En effet, l'Autorisation de Mise sur le Marché pour cette indication, a été délivrée aux Inhibiteurs de la Pompe à Protons (notamment l'oméprazole) ainsi qu'au misoprostol (médicament antiulcéreux de la famille des prostaglandines). Il faut savoir qu'il n'existe aucun traitement capable de prévenir totalement les complications digestives graves dues aux AINS.

Chez les sujets à risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, c'est-à-dire pour des patients déshydratés, insuffisants cardiaques, hépatiques ou rénaux chroniques, âgés de plus de soixante-quinze ans ou pour des patients traités par des diurétiques ou par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, la prescription d'AINS doit être évitée. Si cela reste nécessaire, il est préférable que les molécules utilisées aient une demi-vie courte et soient prescrites sur une courte période.

Les recommandations à respecter dans le cas d'un traitement par AINS chez des sujets de plus de soixante-dix ans sont les suivantes :

- Réduire les doses en fonction du poids du sujet.
- Eviter les molécules de demi-vie longue.
- Eviter la famille des dérivés indoliques. En effet, ces molécules augmentent le risque de chutes, en raison de leurs effets neurosensoriels.
- Il faut s'assurer impérativement que la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min avant de commencer le traitement.
- Prescrire en association un protecteur gastrique comme par exemple le misoprostol ou l'oméprazole.
- Et enfin, il faut surveiller la tension artérielle, la prise de poids ainsi que la possible apparition d'œdèmes au niveau des membres inférieurs chez le patient. Ceci est d'autant plus vrai que le sujet est connu comme hypertendu.

2.1.5 Les interactions médicamenteuses

Les AINS sont des acides faibles et se lient fortement aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine (90%). C'est ainsi, qu'ils déplacent les médicaments fixés sur ces protéines, par exemple les anti-vitamines K, avec pour conséquence une augmentation de leur toxicité. Le risque d'accident hémorragique est alors majoré. L'association AVK et AINS est déconseillée. En outre, ce même mécanisme se produit avec les héparines, si bien que leur association avec les AINS est déconseillée.

L'association des AINS entre eux majore les effets indésirables, notamment digestifs. Elle est donc contre-indiquée.

Les AINS ayant un rôle dans la résorption rénale, l'association avec des diurétiques pourrait provoquer une insuffisance rénale. De même, le lithium a une élimination urinaire. Si un AINS est additionné à cette molécule, il va diminuer son excrétion rénale et augmenter son taux sérique, augmentant de par ce mécanisme les nombreux effets secondaires dûs à une forte lithémie.

2.1.6 Les contre-indications

On distingue deux types de contre-indications : les contre-indications absolues et relatives.

TABLEAU n°5 : Les contre-indications des AINS.

<p style="text-align: center;"><u>CONTRE INDICATIONS</u> <u>ABSOLUES</u></p>	<ul style="list-style-type: none">➤ Allergie à la même classe chimique➤ Grossesse (début et fin)➤ Insuffisance hépatique sévère➤ Insuffisance rénale sévère➤ Ulcère gastroduodéal évolutif compliqué➤ Syndrome de Widal➤ Maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise
<p style="text-align: center;"><u>CONTRE INDICATIONS</u> <u>RELATIVES</u></p>	<ul style="list-style-type: none">➤ Antécédents ulcéreux➤ Antécédents de reflux gastro-œsophagiens sévère➤ Néphropathie➤ Insuffisance rénale➤ Age supérieur à soixante-dix ans (essentiellement si un traitement continu est envisagé)➤ Prise d'AVK concomitante➤ Maladies hémorragiques➤ Hépatopathie

Les contre-indications absolues sont définies par une interdiction totale de prescription d'anti-inflammatoire non stéroïdiens. Les contre-indications relatives permettent une délivrance possible des AINS dans le cas des pathologies citées dans le tableau 5 (sous surveillance accrue). Il est nécessaire de vérifier la balance bénéfice/risque et la possibilité de prescrire une autre famille de molécules (moins dangereuse pour le patient).

2.2 Les anti-TNF α

Les anti-TNF sont des traitements de seconde intention dans les spondylarthrites. Cinq ont l'AMM dans cette indication. Seuls trois d'entre eux seront étudiés ici. Le recours à ces traitements n'est envisagé qu'en seconde intention lorsque le patient est en échec à au moins trois AINS de classes différentes pour les formes axiales ou bien après l'échec des traitements classiques (méthotrexate, sulfasalazine) pour les formes périphériques, ainsi qu'après l'échec des gestes locaux.

Les anti-TNF α , qui sont à prescription initiale hospitalière sont des traitements dont l'efficacité est importante chez les patientes atteints de spondyloarthrite.

2.2.1 Qu'est-ce que le TNF α ?

Le facteur nécrosant des tumeurs ou TNF est une cytokine clé dans le processus inflammatoire. Des taux élevés de TNF ont été détectés dans les tissus synoviaux et les plaques de psoriasis des patients atteints de rhumatismes psoriasiques, et dans le sérum, le tissu synovial et les enthèses des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

2.2.2 Mécanisme d'action des anti-TNF

L'étanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du Facteur Nécrosant des Tumeurs. Elle inhibe alors, de façon compétitive la liaison du TNF à ses récepteurs de surface. L'activité biologique du TNF est neutralisée.

Cette molécule est produite par génie génétique et exprimée dans des cellules ovariennes de hamster. L'étanercept est un dimère d'une protéine chimère génétiquement modifiée, obtenue en fusionnant le domaine de liaison extracellulaire du récepteur 2 humain au TNF avec le fragment Fc de l'IgG1 humaine. Cette utilisation d'une région Fc d'immunoglobuline en tant qu'élément de fusion dans la construction d'un récepteur dimère, permet à la molécule d'avoir une demi-vie plasmatique plus longue.

L'adalimumab est un inhibiteur de l'activité biologique du TNF en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75. L'Humira® module, également les

réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes, telles que les ICAM-1, VCAM-1.

L'infliximab (Remicade®) est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes soluble et transmembranaire du TNF α .

L'infliximab inhibe l'activité fonctionnelle du TNF α dans une grande variété de tests biologiques in vitro. Des concentrations élevées de TNF α ont été trouvées dans les articulations des patients atteints de spondyloarthrite : celles-ci sont corrélées à une activité élevée de la maladie. Le traitement par infliximab diminue l'infiltration de cellules inflammatoires, l'expression de molécules d'adhésion cellulaires, la chimio attraction et la dégradation tissulaire, dans les articulations subissant une inflammation.

Sous traitement par Remicade®, les patients ont une diminution des taux sérique d'interleukine 6 et de la protéine C réactive.

Chez les patients atteints de psoriasis, le traitement par infliximab permet la diminution de l'inflammation cutanée ainsi que la normalisation de la différenciation des kératinocytes des plaques psoriasiques.

Chez les patients présentant une maladie de Crohn, l'infliximab permet la réduction importante du marqueur sérique de l'inflammation qui est généralement élevé, la CRP. D'après l'analyse des cellules mononuclées de la lamina propria obtenues par biopsie de la muqueuse intestinale, le traitement entraîne une réduction du nombre de cellules capables d'exprimer le TNF α et l'interféron gamma. Des études histologiques supplémentaires ont permis de démontrer que l'infliximab réduit l'infiltration de cellules inflammatoires dans les zones atteintes de l'intestin ainsi que la présence de marqueurs d'inflammation sur ces sites. Les études endoscopiques sur la muqueuse intestinale ont démontré une cicatrisation des muqueuses chez les patients traités par Remicade®.

2.2.3 Les posologies et leur mode d'administration

Le traitement par un anti-TNF α doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des spondylarthropathies. Un carnet de surveillance du patient est essentiel au suivi, et doit être donné au patient traité. Avant toute

instauration, un entretien approfondi avec le patient doit être effectué. Le spondylarthritique a la possibilité de s'injecter seul l'Humira® et l'Enbrel® après une formation correcte. Malgré cela, un suivi médical est essentiel par un professionnel de santé. En ce qui concerne le Remicade®, celui-ci est injecté en perfusion IV en hôpital de jour.

D'après l'HAS de juillet 2008 (12), la dose recommandée d'éta nercept est de cinquante milligramme une fois par semaine. Le traitement par Enbrel® doit être poursuivi au moins trois mois avant d'évaluer son efficacité. Si le patient ne présente aucune réponse au traitement après douze semaines d'administration, alors l'éta nercept est interrompu.

Il n'existe aucun antidote à l'éta nercept. La posologie recommandée, dans le cadre de l'adalimumab, est de quarante milligrammes en dose unique toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. La réponse clinique est attendue, généralement vers la douzième semaine de traitement. La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

L'infliximab est indiqué dans le traitement des spondyloarthrites actives et sévères chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel. Il s'administre en perfusion intraveineuse d'une à deux heures suivie d'une surveillance d'une à deux heures.

Le traitement d'induction se fait de la façon suivante :

- ✓ La première injection est de cinq mg/kg en perfusion intraveineuse (S0).
- ✓ La deuxième injection de Remicade® de cinq mg/kg en IV se fait deux semaines après le début du traitement, soit à S2.
- ✓ Et enfin la troisième injection, toujours de cinq mg/kg, est administrée à S6, c'est-à-dire, six semaines après le début du traitement.

Il existe deux types de schéma d'administration du traitement d'entretien :

- ✓ soit l'injection de l'infliximab est administrée toutes les six semaines
- ✓ ou bien il sera délivré toutes les huit semaines.

La durée entre chaque administration après S6 est propre au patient.

2.2.4 Les précautions d'emploi et le bilan pré-thérapeutique

Les infections (fongiques, virales, abcès notamment chez les patients atteints de la maladie de Crohn...) sont les effets secondaires les plus fréquents lors d'un traitement par anti-TNF. Une surveillance (signes cliniques, élévation de la température, sérologie) est nécessaire pendant le traitement puis au moins six mois après la dernière injection. Si le patient présente une infection même bénigne lors de sa consultation en hôpital de jour, aucune injection d'anti-TNF ne sera administrée et une prise en charge thérapeutique de l'infection sera mise en place. Les patients âgés de plus de soixante-cinq ans ainsi que les diabétiques sont plus à risque de présenter une infection.

Il est essentiel que le patient sache reconnaître les signes et symptômes de la tuberculose (2) (toux persistante, amaigrissement, toux sanguinolente, fièvre, sueurs nocturnes, ou encore perte de poids) et d'une atteinte hématologique (fièvre persistante, douleurs pharyngées, ecchymoses, saignements...).

La surveillance d'une réaction allergique intense est essentielle pendant au moins deux heures après l'injection d'infliximab. De plus, la première injection des formes stylos (étanercept et adalimumab) se fait à l'hôpital.

Les molécules anti-TNF α sont susceptibles d'entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'autoimmunité est dirigée contre ces médicaments diminuant l'efficacité du traitement. Les médecins peuvent se retrouver face à une impasse thérapeutique. On suppose qu'une dose trop faible à l'initiation du traitement serait en cause.

Les femmes en âge de procréer doivent être averties qu'il faut éviter une grossesse pendant le traitement. Une contraception appropriée est à poursuivre au moins six mois après le dernier traitement. D'après des études, l'étanercept a été retrouvé dans le sérum de souriceaux nourris par allaitement maternel. Il est donc fortement recommandé d'interrompre l'allaitement lors de la mise en place d'un traitement jusqu'à six mois après la dernière injection.

Avant de débiter un traitement par anti-TNF, un bilan pré-thérapeutique est donc nécessaire, afin de s'assurer de la bonne tolérance à la molécule. La SFR (Société Française de Rhumatologie) recommande :

- Un hémogramme
- Une électrophorèse des protéides sériques
- Un dosage des transaminases
- Une sérologie des hépatites B et C, VIH (après accord du patient), varicelle-zona, cytomégalovirus.
- Un dosage des anticorps anti-nucléaires (si positif, des anticorps anti-ADN natifs)
- Une radiographie du thorax
- Une intradermoréaction à la tuberculine ou un test Quantiféron
- Un contrôle et mise à jour des vaccinations (ROR, DT Polio, grippe)

Le praticien s'assure également d'un suivi dermatologique, gynécologique, cardiovasculaire et dentaire.

Des comorbidités sont recherchées. Elles pourraient contre-indiquer le traitement.

2.2.5 Les effets secondaires et contre-indications

2.2.4.1 Les effets secondaires

TABLEAU n°6 : Les effets secondaires des anti-TNF α (D'après Vidal (20)).

<u>Les différents troubles</u>	<u>Les effets indésirables :</u>
<i>Les infections :</i>	Infections des voies respiratoires Bronchites Cystites Infections cutanées Infections virales Candidoses Conjonctivites Abscesses Infection du tractus urinaire
<i>Troubles du système sanguin et lymphatique</i>	Thrombocytopénie pancytopénie
<i>Troubles du système immunitaire</i>	Réactions allergiques et anaphylactiques Formation d'auto-anticorps Lupus érythémateux disséminé Angioedème Allergies saisonnières Hypersensibilité au médicament
<i>Troubles du système nerveux</i>	Céphalée Dépression Insomnie Vertiges Parésie Hypoesthésie Etourdissement

<i>Troubles hépatobiliaires</i>	Fonction hépatique anormale Transaminases élevées
<i>Troubles de la peau et du tissu sous cutanée</i>	Prurit Apparition nouvelle ou aggravation de psoriasis Atteinte pustuleuse de psoriasis Urticaire Rash Hypersudation Sécheresse cutanée Dermatite fongique Eczéma Alopécie Arthralgie Myalgie Dorsalgie
<i>Troubles cardiaques :</i>	Tachycardie Palpitation Hypotension Hypertension Bouffées vasomotrices
<i>Troubles digestifs</i>	Douleur abdominale Hémorragie Gastro-intestinale Diarrhée Dyspepsie RGO Constipation
<i>Troubles oculaires</i>	Infection Irritation Inflammation

2.2.4.2 Les effets indésirables graves

Des réactions au site de l'injection (douleur, gonflement, érythème) peuvent survenir dès les premiers mois de traitement et persister, pendant deux à trois jours. Ce type d'effets secondaires peut être contré en donnant un traitement préventif à base d'antihistaminiques oraux ou de corticostéroïdes locaux. Il existe des réactions dites de « rappel » qui apparaissent au dernier point d'injection de l'anti-TNF.

Les deux principaux risques sont la survenue d'infections sévères, surtout dans les six premiers mois de traitement et d'une pathologie maligne. Toutefois, s'agissant des cancers solides et des hémopathies, les données des registres sont rassurantes à l'exception des tumeurs cutanées.

2.2.4.3 Les contre-indications

Le traitement par anti-TNF α est contre indiqué si :

- Il existe une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Il y a un risque de septicémie, d'une infection grave ou chronique.
- Le patient est atteint de troubles hépatobiliaires, d'une tuberculose active, d'un lymphome ou d'insuffisance cardiaque modérées à sévères.
- Des réactions au point d'injection ont été intenses.

2.2.6 Les interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de l'anakinra avec l'éta nercept, l'infliximab ou l'adalimumab augmente le risque d'infections graves. L'éta nercept et la sulfasalazine diminuerait le taux de globules blancs.

Au contraire, des associations pourraient être bénéfiques, telle que l'infliximab et le méthotrexate qui éviterait la formation d'anticorps anti-infliximab et augmenterait les concentrations plasmatiques de l'anti-TNF α .

2.2.7 Approche thérapeutique

TABLEAU n°7 : Approche thérapeutique en fonction de la forme de spondyloarthrite (d'après Le Rhumatologue (2009) et la SFR (2013)(3,21)).

Les différentes formes de spondyloarthrite	Forme axiale	Forme périphérique	Forme enthésopathique
Les traitements de première intention	AINS	AINS Méthotrexate, salasopyrine, sels d'or, leflunomide (traitement de fond utilisé en rhumatologie) Injection locale de corticoïdes	AINS Injection locale de corticoïdes
les anti-TNF : dans quelles indications ?	S'il existe des signes significatifs de l'inflammation (CRP, synovite, imagerie). En leur absence, il est nécessaire de prendre en compte l'existence et l'évolutivité de manifestations extra-articulaires, l'évolution structurale et le retentissement fonctionnel.		
	En cas d'échec d'au moins trois AINS et si le BASDAI est supérieur ou égal 4 ou si l'ASDAS est supérieur ou égal 2,1.	En cas d'échec des AINS et d'au moins un traitement de fond utilisé en rhumatologie, et si le patient présente au moins trois articulations gonflées.	En cas d'échec des AINS et/ou des infiltrations locales de corticoïdes, et si le patient ressent une douleur supérieure à 5 (selon l'EVA).
La chirurgie (rare)	Arthroplastie (essentiellement coxo-fémorale) Ostéotomie rachidienne		

D'après la SFR (tableau n°7), il existe des facteurs prédictifs de bonne réponse aux anti-TNF dans la spondyloarthrite : la présence d'un syndrome inflammatoire initial (CRP), une activité de la maladie et un indice fonctionnel élevés, le jeune âge, la présence de HLA B27, l'existence d'une arthrite périphérique, le sexe masculin. Ces éléments sont généralement associés à une bonne évolution des signes cliniques ou à un maintien thérapeutique de l'anti-TNF. Au contraire, l'obésité aurait une influence sur l'efficacité des anti-TNF dans les SPA et les rhumatismes psoriasiques. La présence de l'un ou de plusieurs de ces éléments peut ainsi représenter un argument supplémentaire dans l'instauration du traitement anti-TNF.

Les différents anti-TNF démontrent leur efficacité en monothérapie ou en association avec les traitements de fond conventionnels utilisés en rhumatologie (méthotrexate, léflunomide...) et/ou les AINS, dans les différentes formes de spondyloarthrite sur les signes et symptômes de la maladie, la qualité de vie, la productivité, la densité minérale osseuse.

D'après les recommandations de la SFR, la réponse thérapeutique du traitement par anti-TNF est évaluée au bout de trois mois, notamment grâce à une diminution de la consommation des AINS, la réduction du BASDAI ou encore le suivi du syndrome inflammatoire initial. L'augmentation de la posologie, dans le cas d'une inefficacité de traitement s'est avérée inutile (études PRESTA et LOADET). La seule alternative est la rotation vers un second anti-TNF.

Chez le patient en rémission (bonne réponse clinique et amélioration de la qualité de vie) stable et prolongée, le praticien peut espacer les injections et réduire les posologies (essentiellement pour impact économique) de façon progressive et surveillée, afin d'éviter tout risque de poussées.

3. Problématique

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont considérés comme la pierre angulaire du traitement des spondyloarthrites. En effet, ils permettent une amélioration significative des signes et symptômes de la maladie, une meilleure qualité de vie des patients traités. Leur effet est rapide, puisque leur délai d'action est en règle générale inférieur à quarante-huit heures. De plus, ils permettent une diminution des concentrations sériques des marqueurs de la phase inflammatoire, dans les formes avec inflammation systémique. Enfin, bien que le nombre d'études soit restreint, ils sont capables de réduire la progression structurale de la maladie (Dougados M. et al. (2010), Poddubnyy D. Hermann K. (2014)(15)).

Toutefois, il est avéré que la prise au long cours de ces molécules est à l'origine d'effets secondaires importants, pouvant remettre en cause le ratio bénéfice/risque. On décrit principalement une cardio-toxicité et des troubles gastro-intestinaux non négligeables.

D'après de nombreuses agences nationales du médicament, la durée d'utilisation recommandée des AINS doit être la plus courte possible. Or, la consommation d'AINS dans les SPA est très variable d'un patient à l'autre. Il y a en fait un large spectre de recours aux AINS allant de l'utilisation ponctuelle lorsque les accès douloureux sont espacés à une prise quotidienne, à dose optimale lorsqu'il s'agit d'une forme évoluant d'un seul tenant (fond douloureux permanent avec recrudescence nocturne et matinale des douleurs sur lequel se greffent de nombreuses poussées).

Actuellement, s'agissant des formes axiales de spondyloarthrite, les bloqueurs du TNF ne sont indiqués qu'après échec de plusieurs AINS. Ils ne sont pas considérés comme une alternative possible à l'utilisation au long cours des AINS chez les patients ayant une SPA bien contrôlée par cette classe médicamenteuse. Il n'en reste pas moins que l'un des objectifs du traitement anti-TNF est de réduire la consommation d'AINS. Cet impact des anti-TNF sur la prise d'AINS a été peu évalué dans la littérature (Dougados M. Braun J. (2012)). C'est la raison pour laquelle nous avons étudié l'impact de trois anti-TNF α (l'étanercept, l'adalimumab et l'infliximab) sur la consommation des AINS dans une file active de patients atteints de SPA suivis dans le service de rhumatologie du CHU de Rouen.

3.1 Profil patient

Il est essentiel de connaître les caractéristiques de la population étudiée, notamment le statut HLA B 27 (positif ou négatif), le sexe, l'âge et la forme clinique de la spondylarthropathie (forme axiale, périphérique (articulaire et/ou enthésopathique) ou mixte). En effet, tous les facteurs pouvant agir sur une diminution de la consommation des AINS doivent être pris en compte.

3.2 Estimation des résultats

Il est écrit dans le résumé des caractéristiques des anti-TNF α que, sans aucune amélioration des signes cliniques du patient après vingt-quatre semaines de traitement, celui-ci doit être interrompu. On s'attend donc, qu'après un minimum de six mois, les anti-TNF α ont permis une diminution des douleurs des spondylarthritiques et donc, une diminution parallèle de la consommation des AINS. De plus, après une durée d'un an de traitement par l'Enbrel®, l'Humira® ou le Remicade®, les patients doivent avoir une consommation modeste d'AINS voire ont arrêté complètement leur traitement grâce à la stabilisation de la pathologie.

En corrélation avec ceux-ci, il est impératif de s'assurer l'évolution favorable de la maladie grâce notamment à une diminution des valeurs du BASDAI et/ou de l'ASDAS.

Il est suggéré que la mise en place d'un entretien d'éducation thérapeutique entre un professionnel de santé et un patient, permet une meilleure compréhension des effets secondaires à long terme, et donc une diminution rapide et importante de la consommation des AINS. De plus, l'administration du Remicade® à l'hôpital pourrait conduire à une meilleure prise en charge thérapeutique, par rapport à une administration en ambulatoire.

Les séances d'éducation thérapeutique sont faites par des médecins hospitaliers ou libéraux, et des infirmières. Il est important de préciser que leurs modalités sont différentes selon la voie d'administration du biomédicament. En effet, cette notion pourrait faire varier les résultats en plus de la voie d'administration elle-même. Concernant l'étaNERCEPT et l'adalimumab, l'éducation thérapeutique se fait en plusieurs étapes : une première consultation avec le rhumatologue : lors de la première injection une infirmière se charge entre autre de rappeler les toxicités liées à la prise d'AINS et effectue un diagnostic éducatif et enfin deux autres consultations à 6 et 12 mois sont pratiquées par le médecin hospitalier ou

libéral. Selon les cas, en fonction du diagnostic, des séances d'éducation thérapeutique sont proposées à trois mois et un an dans l'unité de consultations/soins ambulatoires du service. L'infliximab étant une molécule injectée toutes les 4 à 8 semaines lors d'un passage en hôpital de jour, la procédure est différente. Comme pour les voies SC, une première consultation est faite par le rhumatologue, puis avant chaque injection un interne vérifie le traitement des patients en leur indiquant l'intérêt de diminuer leur consommation d'AINS. Ainsi, nous pourrions penser qu'une administration à l'hôpital de jour permet une diminution plus rapide de la consommation des AINS par rapport à une administration à domicile, grâce notamment à la présence du personnel soignant et aux séances d'éducation thérapeutique répétées.

4. Objectif

4.1. Objectif général

L'objectif principal de cette étude est d'étudier l'impact d'un anti-TNF sur la consommation d'AINS dans la spondyloarthrite avec pour hypothèse que celui-ci induit une diminution voire un arrêt de la consommation des anti-inflammatoires non stéroïdiens, chez des patients atteints de spondyloarthrite répondant favorablement au traitement par anti-TNF. Cet objectif a pour corollaire de déterminer à quelle échéance intervient cette réduction de la consommation d'AINS. Pour ce faire, il est nécessaire de connaître également le délai de réponse. En effet, la diminution ainsi que l'arrêt des AINS sont-ils discutés dès le sixième mois de traitement, ou bien faut-il attendre un an d'injections d'anti-TNF pour remarquer une diminution voire un arrêt de consommation des AINS ?

4.2 Objectifs spécifiques

Ceux-ci concernent deux aspects, l'un ayant trait à l'influence des modalités d'administration et de suivi sur cette prise d'AINS et l'autre sur l'impact d'un programme d'ETP.

Nous avons étudié deux formes d'administration différentes. En effet, on est à même de se demander si administration régulière du traitement (Remicade®) en milieu hospitalier permet une meilleure prise en charge des patients vis-à-vis d'une administration à domicile (Enbrel® et Humira®).

La dernière question importante de cette étude est l'effet d'un entretien d'éducation thérapeutique avec un médecin et une infirmière (généralement au moment de la première injection de l'anti-TNF α) sur cette consommation d'AINS. L'intervention d'un professionnel de santé permet-elle une diminution plus rapide, voire un arrêt total de la consommation des anti-inflammatoires non stéroïdiens, chez des patients ayant une spondyloarthrite stabilisée grâce à un traitement par anti-TNF α ?

5. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et prospective portant sur la file active de patients atteints de SPA traités par anti-TNF dont le suivi est standardisé (recueil systématique de plusieurs paramètres de suivi ; diagnostic éducatif ; séance d'éducation thérapeutique à 3 mois de traitement pour certains patients...) dans les unités d'immunothérapie (HDJ) et de consultations/soins ambulatoires du service de rhumatologie du CHU de Rouen. L'analyse a porté sur les malades en échec des traitements conventionnels traités en première ligne de biomédicament par etanercept ou adalimumab ou infliximab.

Les 99 patients inclus dans cette étude ont une spondyloarthrite satisfaisant les critères ASAS (M. Rudwaleit R. Landewé D. (2009) M. Rudwaleit D. Van der Heijde R. (2009)(17)). Chaque patient présentait donc soit au moins deux signes caractéristiques des spondyloarthrites, associé à la présence de l'haplotype HLA B27, soit au moins un associé à une sacro-iliite visible sur une imagerie telle que l'IRM des sacro-iliaques, la TDM des sacro-iliaques ou une radiographie du bassin de face.

Seuls les patients ayant un traitement par étanercept, adalimumab ou infliximab depuis plus d'un an, ont été retenus pour cette étude. Les caractéristiques des patients (âge, sexe, statut HLA B27, forme clinique (axiale, articulaire périphérique, enthésopathique périphérique), séance d'ETP ou non à l'initiation du biomédicament voire lors du suivi)...) ont été colligées. Ils ont été interrogés sur leur consommation d'AINS (nom, posologie). Si aucun AINS n'avait été consommé au cours de la période de six mois précédant la première injection d'anti-TNF α , le patient était exclu de l'étude.

Nous avons ensuite précisé la consommation exacte d'AINS sur trois périodes : six mois avant la première injection, six premiers mois de traitement et douze mois de traitement. Etaient recueillis le nom (l'efficacité et les effets secondaires sont propres à chaque molécule), le nombre de comprimés pris par jour, par semaine ou par mois (chaque patient a sa propre posologie selon l'intensité des douleurs). Cette consommation d'AINS a été traduite sous la forme d'un score, celui de Dougados (Dougados M. (2010) (6).

Le calcul exact est le suivant :

$$\frac{\text{le score d'équivalence AINS} \times \text{le nombre de jour de prise sur la période qui nous intéresse} \times \text{le nombre de jour de prise sur une semaine}}{\text{la période qui nous intéresse en jour}}$$

Le score d'équivalence est calculé selon le tableau 8.

TABLEAU n°8 : Score d'équivalence ASAS-AINS (d'après Dougados. M, 2009).

AINS	Dose comparable à 150mg de Diclofenac	Dose maximale utilisée dans le cadre des spondyloarthrites
Diclofenac		$n = 60$
Naproxène	$n = 57$	$n = 59$
Acéclofénac	$n = 15$	$n = 14$
Célécoxib	$n = 61$	$n = 60$
Etodolac	$n = 15$	$n = 13$
Etoricoxib	$n = 36$	$n = 37$
Flurbiprofène	$n = 13$	$n = 13$
Ibuprofène	$n = 54$	$n = 54$
Indométacine	$n = 57$	$n = 58$
Kétoprofène	$n = 26$	$n = 25$
Méloxicam	$n = 58$	$n = 55$
Nimésulide	$n = 8$	$n = 9$
Phénylbutazone	$n = 28$	$n = 28$
Piroxicam	$n = 51$	$n = 50$
Ténoxiam	$n = 17$	$n = 16$

Dans le tableau 7, n correspond à la médiane des doses en milligrammes. On peut alors calculer par exemple, le score de Dougados d'un patient utilisant 20 mg de piroxicam pendant 4 mois sur une période étudiée de 6 mois, avec une consommation tous les 3 à 5

$$\text{jours : } \frac{100(20 \text{ mg de piroxicam}) \times 120(4 \text{ mois}) \times \frac{4}{7}(3 \text{ à } 5 \text{ jours sur } 7)}{180(6 \text{ mois})} = 38,1$$

Outre la consommation d'AINS sur cette période de dix-huit mois (six mois avant puis douze mois après le début du traitement), plusieurs paramètres reflétant l'activité de la maladie et/ou le retentissement fonctionnel ont été colligés à différents temps : phase précédant l'initiation du biomédicament ; six et douze mois de traitement. Il s'agit du BASDAI, du BASFI, de l'ASDAS et des paramètres de l'inflammation (VS, CRP).

La réponse au traitement a été évaluée en se référant à l'évolution du BASDAI et de l'ASDAS au cours de la période de suivi.

S'agissant du BASDAI, le patient est considéré comme « répondeur au traitement » si une amélioration d'au moins 50% de la valeur de l'indice a été observée sur la période considérée. Une analyse plus fine a également été réalisée en considérant un statut intermédiaire comme suit : répondeur si amélioration supérieure à 50% ; répondeur modéré si amélioration entre 20 et 50% et non-répondeur si taux de réponse inférieur à 20%.

Concernant les résultats ASDAS, si les valeurs sont inférieures à 1,3 alors le patient est « répondeur au traitement », si elles sont comprises entre 1,3 et 2,1 alors le spondylarthritique est un « répondeur moyen » et enfin si elles sont supérieures à 2,1, le malade est « non répondeur ». L'étude de ces résultats est également décrite selon deux façons : le patient « non répondeur » (supérieur à 1,3) ou « répondeur » (inférieur à 1,3), ensuite l'analyse est affinée par l'ajout de la valeur intermédiaire (entre 1,3 et 2,1).

Toutes ces données ont été retranscrites dans des tableaux d'exploitations et ont fait l'objet d'analyses statistiques, nous permettant d'étudier en détails nos résultats et d'en tirer des conclusions.

6. Résultats

6.1 Caractéristiques de la population étudiée

Nous avons collecté les données de 99 patients atteints d'une spondyloarthrite satisfaisant les critères ASAS (forme axiale et/ou périphérique) et suivis pendant au moins un an. Nous avons estimé leur consommation d'AINS, pendant les six mois précédant la première injection d'anti-TNF (V0), puis au cours de la période de suivi avec deux temps d'évaluation, l'un à six mois (V1) et le deuxième à un an (V2).

Le tableau n°9 réunit les principales caractéristiques de la population étudiée.

TABLEAU n°9 : Tableau récapitulatif des caractéristiques de la population.

Caractéristiques générales		Population	
Population Totale		99	
Molécules	Infliximab	37	
	Etanercept	24	
	Adalimumab	38	
Forme d'administration	IV	37	
	SC	62	
Sexe	Femme	56	
	Homme	43	
Age	Moins de 50 ans	49	
	Plus de 50 ans	50	
Forme	Axiale	47	
	Périphérique	25	
	Mixte	27	
Sacroillite à l'imagerie	Infliximab	Positif	25
		Négatif	12
	Etanercept	Positif	16
		Négatif	8
	Adalimumab	Positif	31
		Négatif	7
HLA B27	Positif	64	
	Négatif	35	
Education thérapeutique (Edt)	Oui	52	
	Non	47	
Causes d'arrêt des AINS (durant le suivi d'un an) :			
Arrêt patient seul		16	
Education par un professionnel de santé		52	
Arrêt dû aux effets secondaires des AINS		19	
Arrêt dû à une Interaction Médicamenteuse (anti-coagulant)		2	

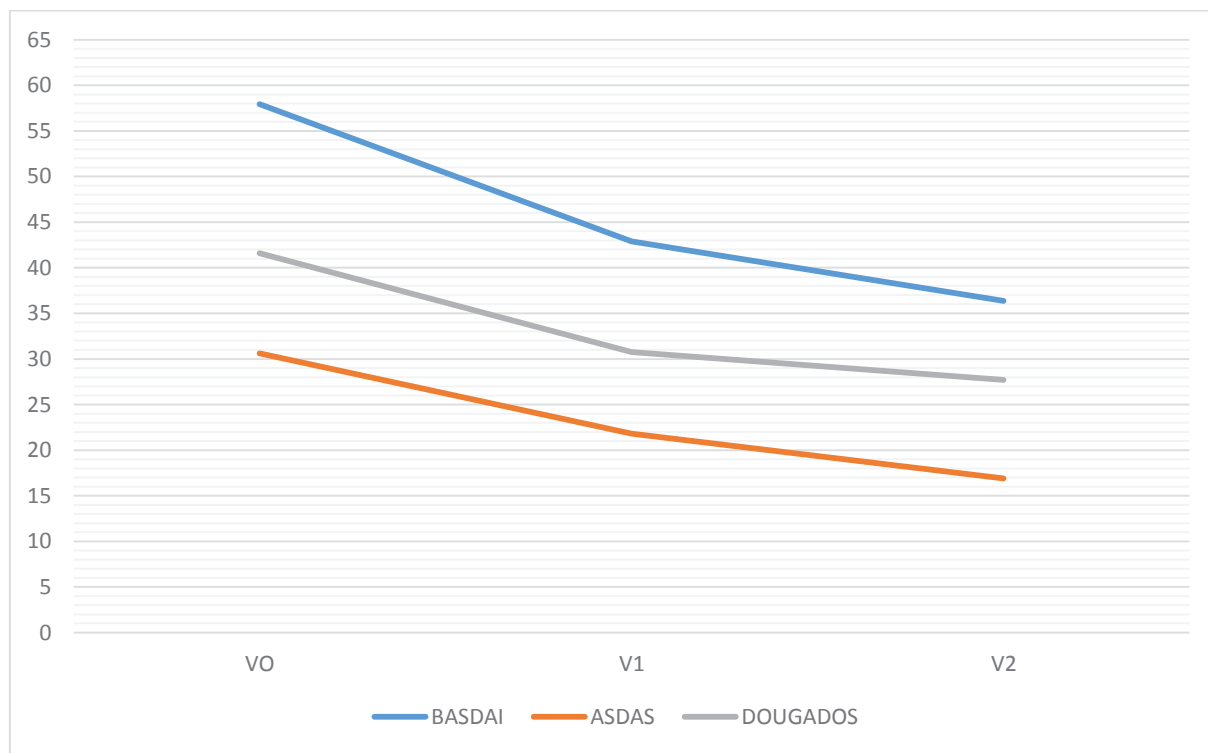


FIGURE 11 : Cinétique des valeurs moyennes du BASDAI, de l'ASDAS (valeurs multipliées par 10) et du score de Dougados chez les 99 SPA suivis pendant un an (V0 : 1^{ère} injection d'anti-TNF ; V1 : à 6 mois et V2 : à 12 mois).

Nous avons tout d'abord étudié l'évolution globale de la consommation d'AINS au cours de la période suivie. La figure 11 permet de visualiser l'effet des anti-TNF α sur la consommation des AINS (score de Dougados) et leur impact sur l'activité de la maladie (valeurs BASDAI et ASDAS). On remarque une diminution rapide des 3 paramètres entre V0 et V1, puis une diminution moins marquée entre V1 et V2. Il y a donc un parallélisme entre la cinétique du BASDAI, de l'ASDAS et de la consommation des AINS. Au cours du suivi, la valeur moyenne du score de Dougados diminue de 35,7 % (de V0 à V1, il existe une régression de 22 %). Celle du BASDAI chute de 37,9% entre V0 et V2 (soit des valeurs absolues de 58 à V0, 43 à V1 et 36 à V2). S'agissant de l'ASDAS une baisse de 45,9% de sa valeur moyenne est également notée sur la même période. On peut donc conclure que le traitement par anti-TNF permet aux patients atteints de spondyloarthrite de réduire l'activité de leur rhumatisme et de diminuer de façon concomitante leur consommation d'AINS et tout particulièrement dès les six premiers mois de traitement.

6.2 Cinétique d'arrêt de la consommation des AINS et paramètres susceptibles de l'influencer (âge, sexe, modalités de suivi, ETP...)

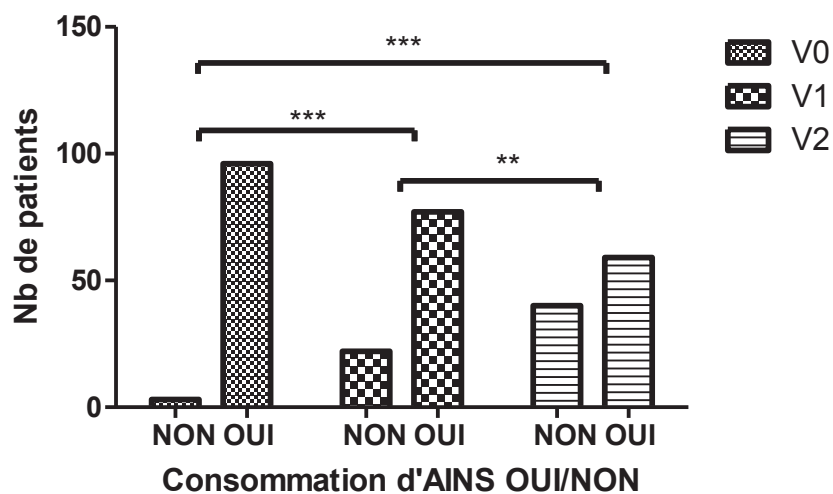


FIGURE 12 : Histogramme illustrant la proportion de patients ayant stoppé la consommation des AINS à V1 et V2 (Valeurs de p obtenues par tests exacts de Fisher) (valeurs de P : ** soit inférieurs à 0,01 et *** soit inférieures à 0,001).

Nous avons ensuite analysé l'évolution de la proportion de patients ne consommant plus d'AINS au cours de la période de suivi. La figure 12 montre qu'à V0, moins de cinq patients sur les 99 étudiés ne consomment aucun AINS. On constate donc que près de 95% des patients inclus dans cette étude consomment des AINS lors de l'initiation du traitement anti-TNF. A V1, 23 patients ont une consommation nulle d'AINS. Par conséquent, trois quart des patients interrogés prennent encore des AINS après six mois de traitement par anti-TNF. A douze mois de traitement, 60% des patients suivis consomment toujours des AINS. Au total 39 sujets atteints de spondyloarthrite ne consomment plus d'AINS un an après la première administration d'anti-TNF.

Ainsi le traitement par anti-TNF permet un arrêt de la consommation des AINS, dans un quart des cas au bout de six mois et dans 40 % des cas après douze mois d'administration.

La différence de consommation des AINS entre les différents temps est significative.

TABLEAU n°10 : Relation entre l'arrêt de la consommation des AINS à 12 mois de traitement par anti-TNF chez les 99 patients de la file active, et la variation de l'activité de la maladie, les modalités d'administration du biomédicament et le suivi ou non de séances d'éducation thérapeutique (ETP) (test exact de Fischer).

		Nombre d'arrêt	Nombre total	% d'arrêt	Valeur P
Total		40	99	40,4%	
ASDAS	Répondeur (<1,3)	16	37	43,2%	0,6773
	Non répondeur	24	62	38,7%	
BASDAI	Répondeur (au moins 50%)	18	36	50,0%	0,2012
	Non répondeur	22	63	34,9%	
Administration	Voie SC	25	62	40,3%	1
	Voie IV	15	37	40,3%	
Education thérapeutique	Positif	24	52	46,2%	0,3052
	Négatif	16	47	34,0%	

La question s'est posée de savoir si cette réduction de la consommation d'AINS était liée à la bonne réponse au traitement. Après un an de traitement 50% des patients ayant une réponse selon l'indice BASDAI (diminution d'au moins 50% entre Vo et V2) arrêtent leur consommation des AINS (tableau 10). De même, 43,2% des patients interrogés ayant une rémission selon l'indice ASDAS ont arrêté complètement leur consommation d'AINS (soit 16 patients selon la figure n°13). Toutefois, 38,7% (24 patients) et 34,9% (24 patients) des

patients n'ayant pas répondu à leur traitement anti-TNF au bout d'un an selon les critères BASDAI et ASDAS respectivement ont arrêté leur consommation d'AINS (figure n°13). La différence n'est donc pas significative entre les groupes « répondeurs » et « non-répondeurs » ($p=0,2012$ et $p=0,6773$ pour les critères BASDAI et ASDAS respectivement).

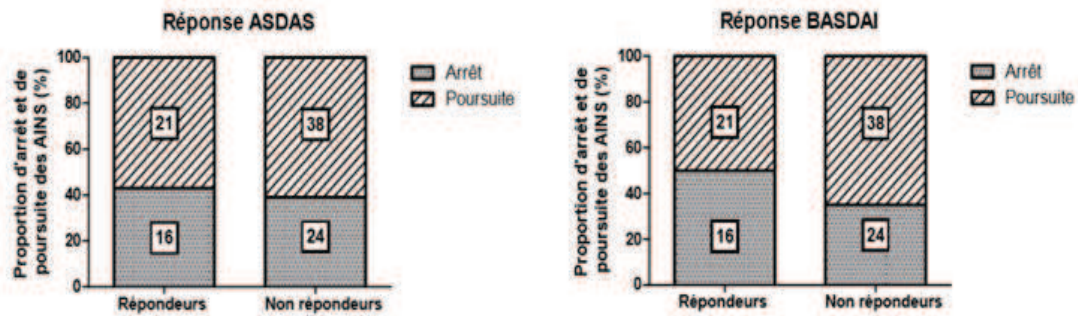


FIGURE n°13 : Histogramme représentant la relation entre le pourcentage d'arrêt ou de poursuite de la consommation des AINS (d'après l'interprétation du score de Dougados) et l'activité de la maladie (répondeur ou non selon l'ASDAS et le BASDAI) après un an de traitement par anti-TNF. Le chiffre dans l'encadré correspondant au nombre de patients en question.

Enfin, nous avons étudié l'influence des modalités d'administration de la molécule et/ou d'un programme d'éducation thérapeutique sur la consommation d'AINS en stratifiant en fonction de la réponse ou non au traitement.

Les modalités de suivi ne semblent pas avoir d'impact sur la consommation d'AINS. En effet, après un an de traitement, il existe très peu de différence entre les patients ayant une administration par voie intraveineuse en hospitalisation de jour (40,5% d'arrêt, soit 15 patients d'après la figure n°14) et ceux recevant leur traitement par voie sous-cutanée en ambulatoire (40,3% d'arrêt, soit 25 patients) ($p=1$). Par conséquent, un suivi rapproché en milieu hospitalier lié au rythme d'administration de l'infliximab (toutes les 4 à 8 semaines versus tous le 3 à 4 mois voire d'avantage pour une administration en SC) ne semble pas modifier la consommation d'AINS. Il convient à ce stade de préciser que le centre d'immunothérapie de l'HDJ de rhumatologie assure avant tout une prestation (perfusion du biomédicament) et n'intervient qu'à un moindre degré sur la gestion des traitements associés qui relève avant tout du rhumatologue traitant, que celui-ci exerce ou non en milieu libéral.

Qu'en est-il de l'éducation thérapeutique ? Celle-ci réalisée en milieu hospitalier comprend un diagnostic éducatif lors de l'introduction du biomédicament et 2 consultations d'éducation thérapeutique à trois et douze mois. Chez les 52 patients ayant reçu une éducation thérapeutique, 46,2 % d'entre eux ont arrêté leur consommation d'AINS (soit 24 patients selon la figure n°14). Chez les 47 patients n'ayant pas suivi au moins un entretien d'ETP, un arrêt de la consommation des AINS a été observé dans 34,0 % des cas (16 patients). Aucune différence significative n'a donc été notée entre les 2 groupes ($p=0,3052$).

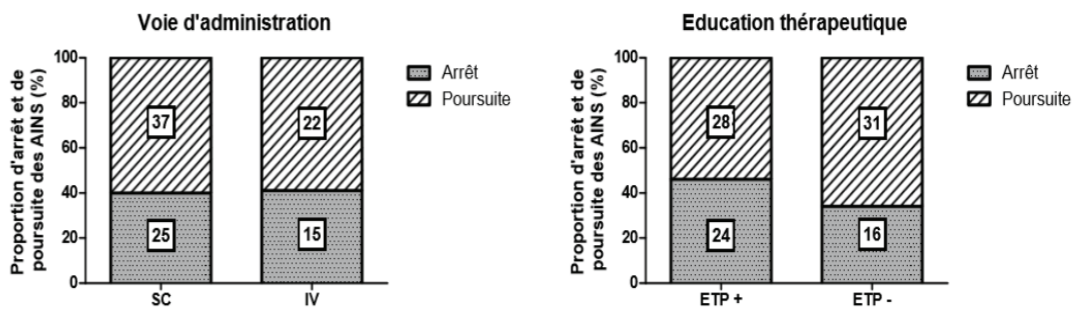


FIGURE n°14 : Histogramme représentant la relation entre le pourcentage de consommation ou d'arrêt des AINS et la voie d'administration des anti-TNF (SC ou IV) ainsi que le suivi ou non de séances d'éducation thérapeutique, après un an de traitement par anti-TNF. Les nombres dans l'encadré correspondent aux nombres de patients concernés.

Nous avons évalué l'impact de l'âge et du genre des patients sur l'arrêt de la consommation des AINS après un an de traitement par anti-TNF. Dans le tableau n°11, nous observons qu'il n'existe pas de différence significative entre les patients âgés de plus ou moins 50 ans ($p=0,222$) et entre les hommes et les femmes ($p=0,540$). En effet, 34% des patients âgés de plus de 50 ans (soit 17 sur 50, figure n°15) et 46,9% (soit 23 sur 49) des patients âgés de moins de 50 ans, traités par anti-TNF arrêtent leur consommation d'AINS. De même, 44,2% des hommes (soit 19 sur 43, figure n°15) et 37,5% des femmes (soit 21 sur 56) ont arrêté leur prise d'AINS après un an de traitement par anti-TNF.

TABLEAU n°11 : Relation ente l'arrêt de la consommation des AINS à 12 mois de traitement par anti-TNF chez les 99 patients de la file active et le genre et l'âge des patients (test exact de Fisher).

		Nombre d'arrêt	Nombre total	% d'arrêt	P
Total		40	99	40,4%	
Age	Supérieur à 50 ans	17	50	34,0%	0,222
	Inférieur à 50 ans	23	49	46,9%	
Genre	Masculin	19	43	44,2%	0,540
	Féminin	21	56	37,5%	

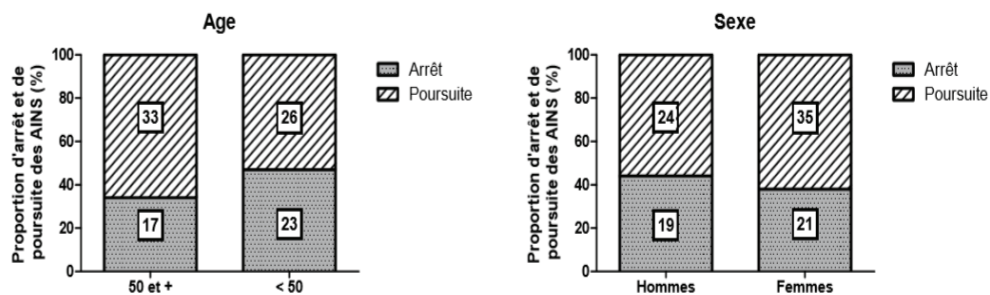


FIGURE n °15 : Histogramme représentant le pourcentage d'arrêt ou de poursuite de la consommation des AINS en fonction de l'âge et du sexe des 99 patients suivis pendant un an, traités par anti-TNF. Les chiffres dans les encadrés représentant le nombre de patients.

6.3 Evolution de la consommation brute d'AINS (selon le score de Dougados) et paramètres ayant un impact sur celle-ci (âge, sexe, modalité de suivi, ETP...)

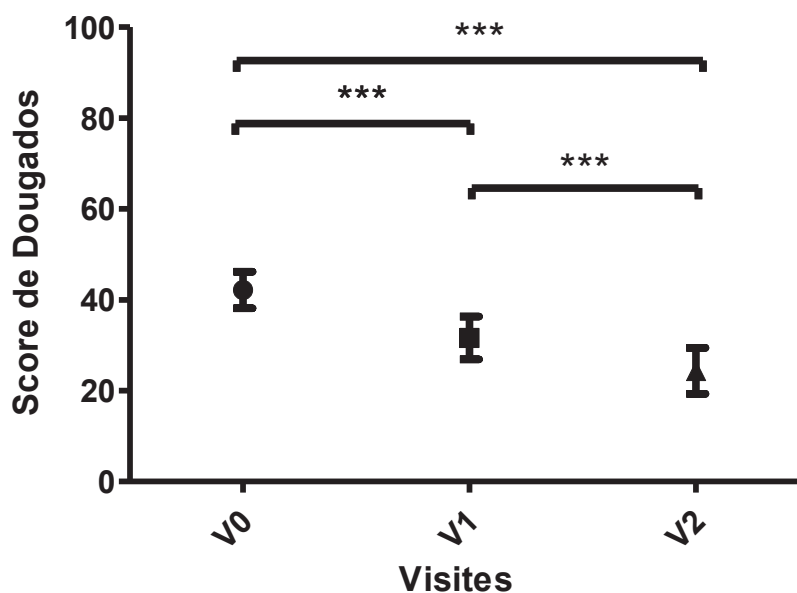


FIGURE 16 : Histogramme comparant les scores de consommation d'AINS de Dougados aux trois temps d'évaluation (V0 : 1^{ère} administration de l'anti-TNF, V1 : à 6 mois de traitement , V2 : à 12 mois). (Les données de dispersion sont les erreurs standards de la moyenne (SEM).Les valeurs de P (*) sont issues du test de Student (paired t-tests)).

Nous avons ensuite comparé les valeurs du score de Dougados aux 3 temps d'évaluation. La figure 16 présente d'une autre façon les données de la figure 11 sur les scores d'AINS. Les valeurs moyennes du score de Dougados sont de 41,7, de 31,7 et de 23,4, respectivement à V0, V1 et V2. Cette diminution du score de Dougados est observée dans 43,8 % des cas chez ces patients traités par anti-TNF depuis un an. Cette régression de la consommation des AINS est probante dès les six premiers mois de traitement (score de Dougados diminuant de 24,0% entre V0 et V1 d'après la figure 16).

La figure 16 met en avant une augmentation de l'écart type du score de Dougados. En effet, on remarque qu'à V0 le groupe étudié est plus homogène qu'à V1 et V2. L'écart se creuse dès les six premiers mois de traitement. En effet, à V0, la valeur moyenne maximale du score de Dougados est de 45 et la minimale est de 38,33 alors qu'à V1, les valeurs sont de 36,66 et 28,33 respectivement. On note ensuite une plus grande l'hétérogénéité dans la consommation des AINS dans la population étudiée puisqu'à V2, la valeur moyenne minimale du score est de 18,33 et le maximale est de 28,33.

Nos résultats sont significatifs (valeurs de P : *** soit inférieures à 0,001).

Toujours dans ce cadre, les variations du score de Dougados ont également été étudiées et sont reportées dans le tableau n°11. Tout d'abord, le Δ du score de Dougados entre la première injection (V0) et l'évaluation à un an (V2), est de 30,8 si l'on prend en compte les 99 patients suivis, soit une variation du score moyen de -15,1.

TABLEAU n°11 : Relation entre l'évolution du score de Dougados sur la période de suivi de 12 mois chez les 99 patients de la file active et la variation de l'activité de la maladie, les modalités d'administration du biomédicament et le suivis ou non de séances d'éducation thérapeutique (ETP) (test de Student).

		Δ score moyen	Δ score SD	P
Total		-15,1	30,8	
ASDAS	Rémission (<1,3)	-22,2	23,2	0,23
	Non Rémissionnr	-15,1	30,8	
BASDAI	Répondeur	-24,5	25,7	0,07
	Non Répondeur	-13,9	29,2	
Administration	Sous Cutanée	-21,4	27,2	0,1
	Intra Veineuse	-11,7	29,3	
ETP	Oui	-17,9	27,1	0,95
	Non	-17,6	29,8	

L'étude de la relation entre l'évolution du score de Dougados et l'activité de la maladie au cours du suivi de 12 mois chez les 99 patients atteints de spondyloarthrite axiale et/ou périphérique permet de constater que la consommation des AINS chez les patients ayant répondu favorablement au traitement par anti-TNF est plus importante que chez les non-répondeurs. En effet, le Δ du score moyen de Dougados chez les répondeurs ASDAS et BASDAI est de -22,2 et -24,5 respectivement. Il est de -15,1 et de -13,9 chez les non-

répondeurs ASDAS et BASDAI. Comme pour la proportion d'arrêt dans les 2 groupes (répondeurs et non-répondeurs), la différence n'est pas significative lorsqu'on évalue la consommation moyenne d'AINS à l'exception d'une tendance pour les répondeurs selon les critères BASDAI.

La figure n°17 permet de visualiser plus aisément les relations entre les variations du score de Dougados et les répondeurs/non-répondeurs ASDAS et BASDAI. Les points représentent la moyenne des variations du score de Dougados citée précédemment dans le tableau n°11 (-22,2 et -15,1 concernant les répondeurs et les non-répondeurs ASDAS, et -24,5 et -13,9 concernant les résultats BASDAI). On constate que le groupe des patients n'ayant pas atteint la rémission selon l'ASDAS a un écart type plus important (d'environ 13,26 à -46,15) que celui des répondeurs (d'environ 0 à -46,15). La dispersion des répondeurs et non répondeurs BASDAI est quasiment équivalente (d'environ 0 à -50 et de 11,54 à -42,03, répondeurs et non-répondeurs respectivement).

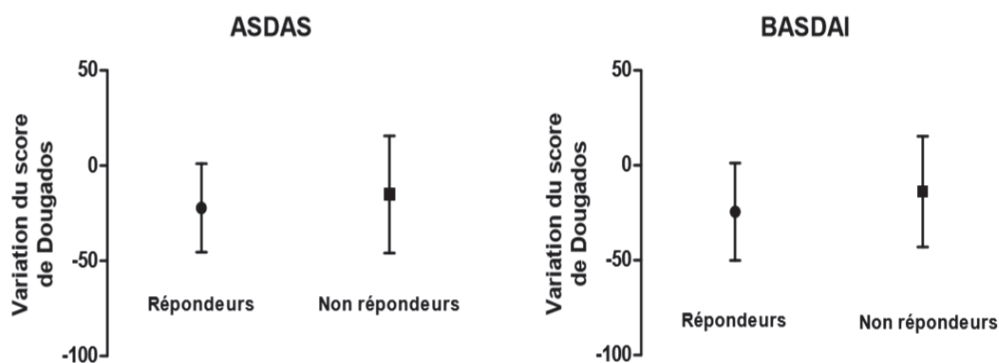


FIGURE n°17 : Graphiques illustrant la relation entre l'activité de la maladie et les variations du score de Dougados chez les 99 patients suivis atteints de spondyloarthrite traités par anti-TNF depuis un an (les valeurs de P sont 0,23 et 0,07 ASDAS et BASDAI respectivement, d'après t-test).

En ce qui concerne l'influence des modalités d'administration sur la consommation moyenne d'AINS, là encore, aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes « administration IV » et « administration SC », même si le delta du score moyen de Dougados est plus élevé dans le groupe ayant reçu un traitement par voie SC (Δ score moyen de Dougados en cas de traitement SC = -21,4 ; Δ score moyen en cas d'administration IV = -11,7). Ainsi, l'arrêt des AINS ou la diminution de leur consommation est quasiment identique

entre les 2 modalités d'administrations des anti-TNF. La prise en charge en hôpital de jour n'a donc pas plus d'impact sur la consommation moyenne d'AINS qu'un suivi en ambulatoire avec les réserves émises précédemment.

Enfin, l'éducation thérapeutique n'a pas non plus d'impact important sur la consommation moyenne d'AINS ($P = 0,95$) comme le montre le tableau 11. De même, les SD du delta du score de Dougados sont comparables (SD du Δ score éducation thérapeutique (EDT) mise en place = 27,1 ; SD du Δ score SD en l'absence de séance d'EDT = 29,8).

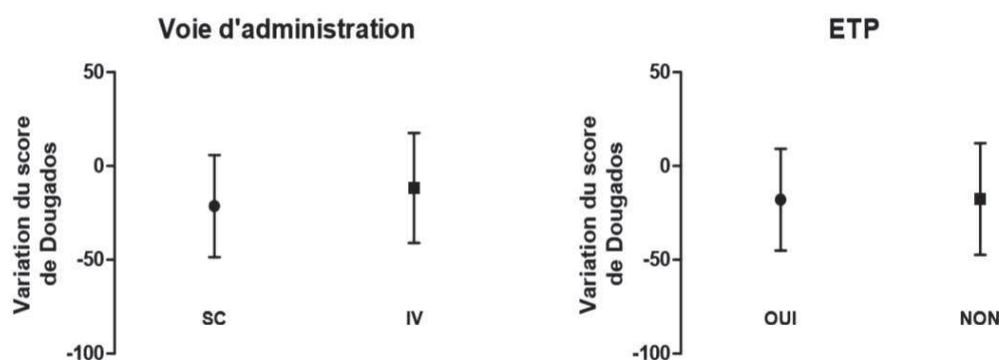


FIGURE n°18 : Graphiques illustrant les variations du score de Dougados en fonction de la voie d'administration (SC ou IV) et la présence, ou non, d'une séance d'éducation thérapeutique (ETP) chez les 99 patients atteints de spondyloarthrite traités par anti-TNF depuis un an (les valeurs de P sont 0,1 et 0,95 pour les voies d'administration et l'ETP respectivement selon le t-test).

Les résultats du tableau n°11 concernant la variation du score de Dougados en fonction des voies d'administration et de la présence ou non de séance d'éducation thérapeutique, ont été regroupés dans la figure n°18. Les points représentent le Δ du score moyen, soit -21,4 et -11,7 pour la voie SC et IV respectivement, ainsi que -17,9 et -17,6 pour le suivi ou non d'au moins une séance d'ETP. La dispersion du score de Dougados est de 4,28 à environ -50 lorsque l'anti-TNF est injecté par voie SC et de 16,07 à -42,86 lorsque l'on utilise la voie IV. Les patients ayant reçu une éducation thérapeutique ont un écart-type (de 8,93 à -46,43) très proche de celui des patients sans ETP (de 10,72 à -48,21).

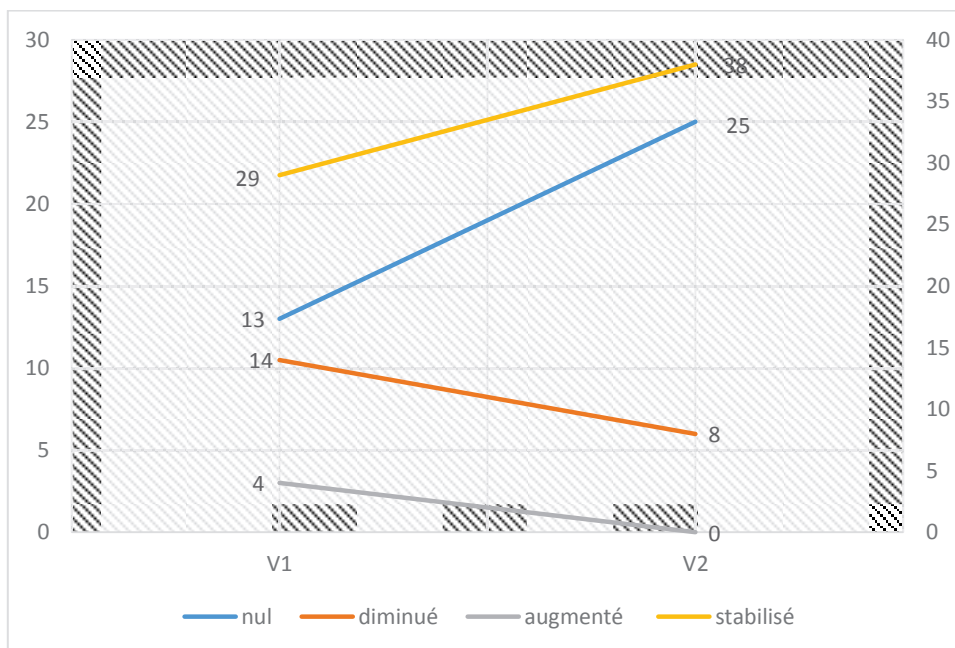


FIGURE n°19 : Evolution du score de Dougados (score nul, diminué, stabilisé voir augmenté) lors d’une administration par voie sous-cutanée de l’anti-TNF (soit 62 patients sur les 99 suivis) au cours de l’étude d’un an (V1 : après 6 mois de traitement et V2 : au bout de 12 mois (avec comme référence V1)).

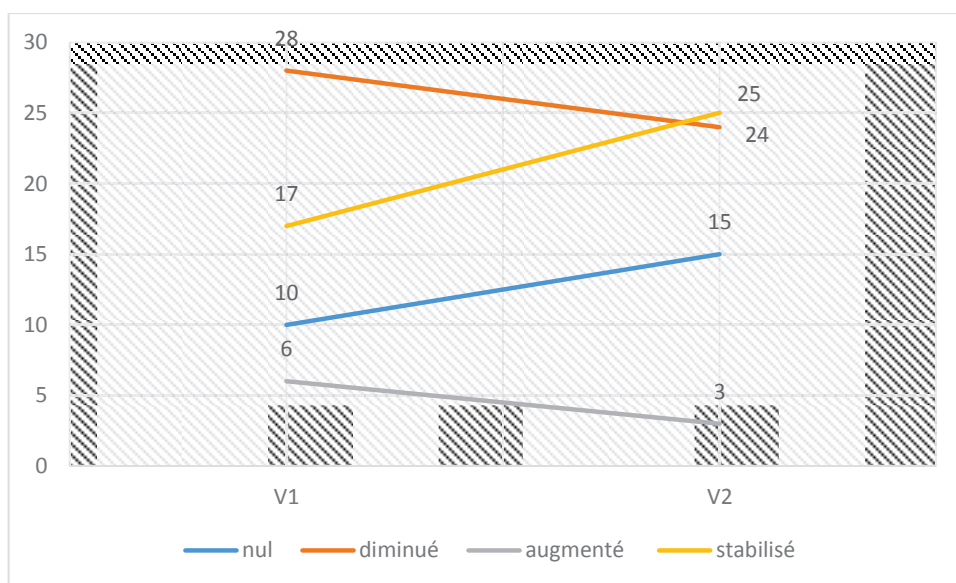


FIGURE n°20 : Evolution du score de Dougados (score nul, diminué, stabilisé voire augmenté) lors d’une administration par voie intraveineuse de l’anti-TNF (soit 37 patients sur les 99 suivis) au cours de l’étude d’un an (V1 : après 6 mois de traitement et V2 : au bout de 12 mois (avec comme référence V1)).

Nous avons étudié plus précisément l'impact de la voie d'administration de l'anti-TNF sur la consommation des AINS (figures n°19 et n°20 ci-dessus). Dans un premier temps, on observe que 13 patients sur les 62 recevant leur traitement d'anti-TNF par voie sous cutanée (figure n°19) arrêtent leur consommation d'AINS dès les six premiers mois, puis 25 patients l'arrêtent après un an de traitement. Concernant les patients atteints de spondyloarthrite traités par un anti-TNF par voie intraveineuse (figure n°20), on passe de 10 à 15 patients avec un score de Dougados nul à V1 et V2 respectivement (au total 37 patients se voient administrer leur traitement par voie IV). La diminution de la consommation des AINS est 14 à 8 patients à V1 et V2 respectivement sur les 62 patients traités par un anti-TNF administré par voie SC et de 28 à 24 patients à 6 et 12 mois respectivement, concernant les 37 patients dont l'anti-TNF passe par voie IV. Le score de Dougados se stabilise (qu'il soit nul ou non) pour 14 patients à V1 et 8 patients à V2 dont l'administration est par voie SC, et pour 17 patients à V1 et 25 patients à V2 dont l'administration est par voie IV. On constate une augmentation de la consommation des AINS qui concerne à V1, 6 patients traités par voie IV et 4 patients traités par voie SC puis à V2, 3 patients et aucun patient traités par voie IV et SC respectivement. On remarque que les différences restent très peu significatives.

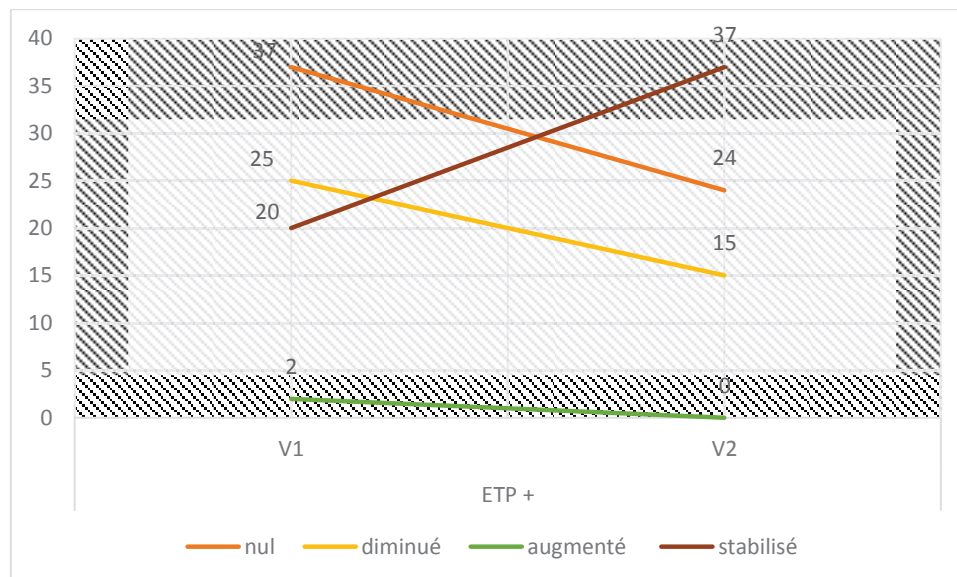


FIGURE n°21 : Evolution du score de Dougados (score nul, diminué, augmenté et/ou stabilisé) chez les patients ayant reçu une séance d'éducation thérapeutique (axe des abscisses : ETP+) au cours du suivi d'un an (à V1 : après 6 mois d'injection anti-TNF et à V2 : après 12 mois (avec comme référence V1)).

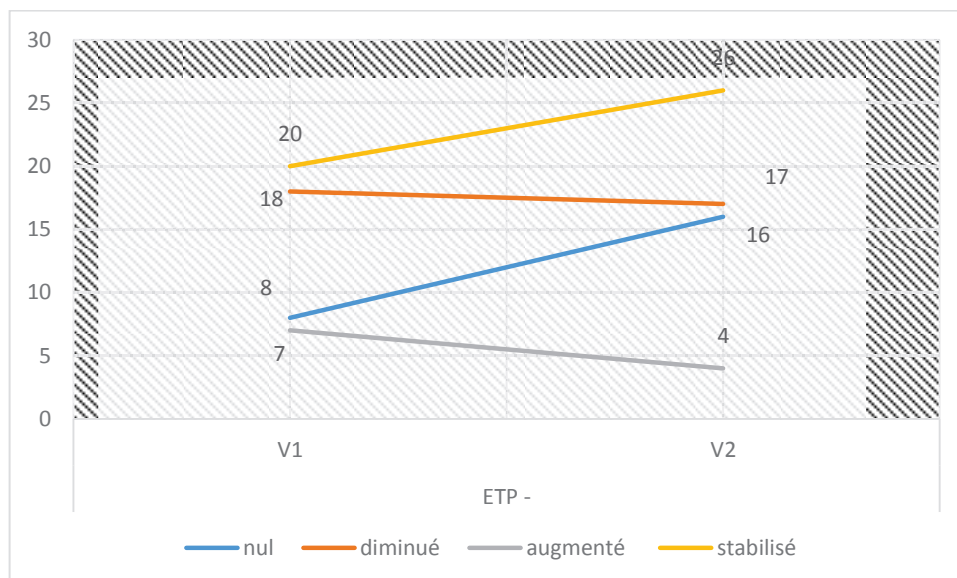


FIGURE n° 22 : Evolution du score de Dougados (score nul diminué, augmenté et/ou stabilisé) chez les patients n’ayant pas reçu de séance d’éducation thérapeutique (axe des abscisses : ETP-) au cours du suivi d’un an (à V1 : après 6 mois d’injection anti-TNF et à V2 : après 12 mois (avec comme référence V1)).

L’impact de la séance d’éducation thérapeutique sur la consommation d’AINS est important. On observe que 37 patients sur 99 atteints de spondyloarthrite ayant assistés à une séance, arrêtaient leur consommation d’AINS dès les six premiers mois de traitement (figure n°21). Après 12 mois de traitement par anti-TNF, 24 autres patients ont arrêté leur prise d’AINS (les patients cités précédemment sont dorénavant dans la courbe représentant les scores de Dougados stabilisés). A l’inverse, le taux d’arrêt des AINS chez les patients n’ayant pas reçu d’ETP est de 8 et 16 patients à 6 mois et 12 mois respectivement (figure n°22). On remarque également une augmentation non négligeable de la stabilisation du score de Dougados chez les patients avec une ETP positive (de 20 à 37 patients à V1 et V2). Alors qu’en l’absence d’ETP, la courbe représentant la stabilisation des scores de Dougados ne passe que de 20 à 26 patients à V1 et V2 respectivement. De même, l’ETP admet une diminution du score de Dougados chez 25 et 15 patients sur 99 à 6 mois et 12 mois respectivement. Au contraire, le résultat de la diminution de la consommation des AINS chez les patients n’ayant pas assisté à une séance d’ETP est de 18 et 17 patients sur 99 à 6 mois et 12 mois respectivement. Nous pouvons également différencier les patients augmentant leur score de Dougados pendant la période de suivi d’un an entre ceux ayant reçu une séance d’éducation thérapeutique et les autres. En effet, dans la figure 20 seulement 2 patients ont

augmenté leur consommation d’AINS après six mois de traitement par anti-TNF. A V2, aucun patient ayant une ETP positive n’augmente sa consommation. On recense 7 et 4 patients n’ayant pas reçu d’ETP progressant dans leur consommation d’AINS à V1 et V2 respectivement.

TABLEAU n°12 : Relation entre l’évolution du score de Dougados sur la période de suivi de 12 mois chez les 99 patients de la file active, et l’âge et le genre des patients (test de Student).

		Δ score moyen	Δ score SD	P
Total		-15,1	30,8	
Age	Supérieur à 50 ans	-11,7	28,6	0,029
	Inférieur à 50 ans	-24,0	26,8	
Genre	Masculin	-22,9	27,7	0,114
	Féminin	-13,8	28,4	

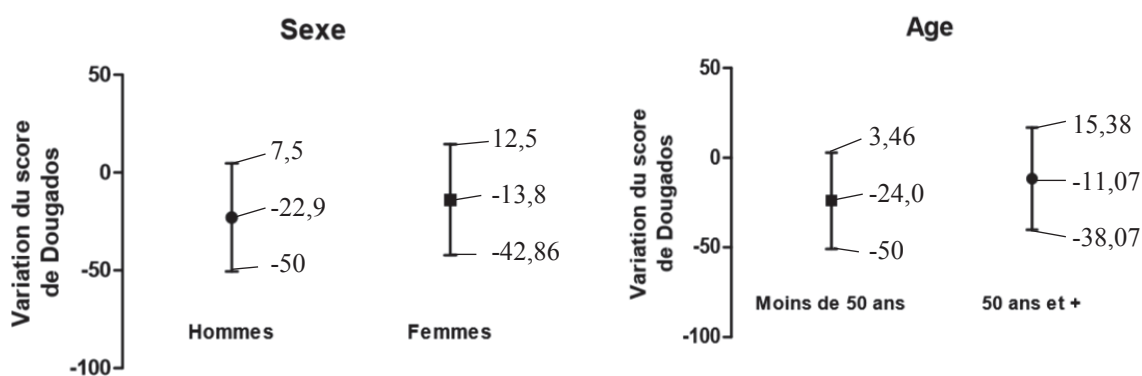


FIGURE n°23 : Relation entre les variations du score de Dougados et le genre et l’âge (plus ou moins de 50 ans) des 99 patients traités par anti-TNF suivis pendant un an (d’après test exact de Fischer).

On constate que le Δ du score moyen de Dougados chez les patients de plus de 50 ans est de -11,7. En comparaison, celui des moins de 50 ans est de -24,0. La valeur de P étant de 0,029, la différence est significative entre ces deux résultats. Le Δ score SD est de 28,6 et 26,8 à plus de 50 ans et moins de 50 ans respectivement (tableau n°12 et figure n°23). Concernant l'évolution du score de Dougados entre les hommes et les femmes, nous n'observons pas de différence significative (Δ score moyen des hommes = -22,9 et Δ score moyen des femmes = -13,8, tableau n°12 et figure n°23). La valeur de P est de 0,114. Les résultats du Δ du score SD sont de 27,7 et de 28,4 respectivement chez les hommes et les femmes. On constate, dans le graphique n°20, qu'il existe également peu de différence dans les écart-types entre chacun des groupes (de 7,5 à -50 et de 12,5 à -42,86 pour les hommes et les femmes respectivement ; de 3,46 et -50 et de 15,38 à -38,07 pour les patients de moins ou de plus de 50 ans respectivement).

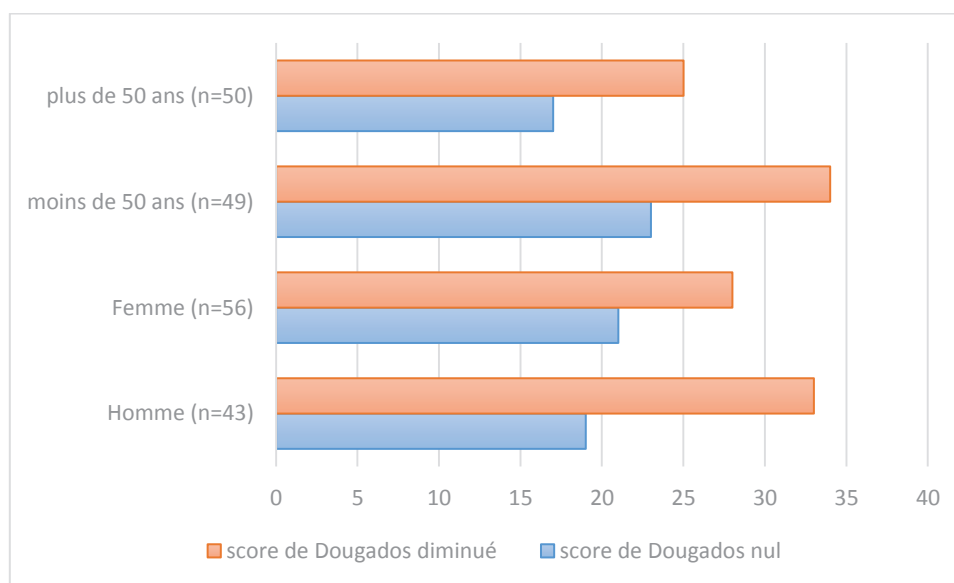


FIGURE n°24 : Histogramme évaluant l'impact du genre et de l'âge des 99 patients atteints de spondyloarthrite traités par anti-TNF suivis pendant un an, sur la diminution et l'arrêt de la consommation des AINS (score de Dougados).

En complément des tableaux énoncés précédemment (tableaux n°11 et n°12), le graphique n°24 nous permet de visualiser nettement l'impact du genre et de l'âge des 99 patients suivis sur l'arrêt et/ou de la diminution de la consommation des AINS. On remarque

que très peu de différence entre les hommes et les femmes (33 hommes sur 43 et 28 femmes sur 56 ont une réduction du score de Dougados et 19 hommes sur 43 et 21 femmes sur 56 ont arrêté leur consommation d'AINS). On observe que les patients de moins de 50 ans sont plus nombreux à diminuer et arrêter leur consommation d'AINS (34 sur 49 ont diminué leur consommation et 23 sur 49 l'ont arrêté) par rapport à des patients âgés de plus de 50 ans (17 sur 50 ont un score de Dougados nul et 25 sur 50 réussissent à diminuer leur consommation d'AINS).

7. Discussion

Nous avons étudié l'impact de l'injection de trois anti-TNF (infliximab, étanercept et adalimumab) sur la consommation des AINS chez 99 patients atteints de spondyloarthrite active, suivi au moins un an. Dans ce travail, ont été évalués l'évolution de la consommation (réduction ou non selon le score de Dougados voire arrêt) des AINS, sa relation avec l'activité de la maladie (ASDAS) et la réponse au traitement (BASDAI) ainsi que les paramètres (âge, genre, modalité de suivi, ETP...) susceptibles d'influencer la prise d'AINS.

Il s'agit de la 3^{ème} étude évaluant l'impact d'un traitement anti-TNF sur la consommation d'AINS. Les données issues de la cohorte DESIR (ayant inclus des patients atteints de rachialgies inflammatoires suggérant une Spa récente) et de l'essai SPARSE ont été présentées récemment au congrès de la SFR qui a eu lieu en décembre 2014. Ces 2 études avaient également comme but d'évaluer, dans la vraie vie et dans un essai contrôlé randomisé, l'intérêt des anti-TNF sur la diminution de la prise d'AINS dans la SPA. Bien qu'il n'y ait pas de comparateur dans notre travail, les résultats sont proches de ceux de notre étude si l'on s'intéresse à la population traitée par anti-TNF.

L'essai thérapeutique SPARSE a comparé l'impact d'anti-TNF à celui d'un placebo sur la consommation des AINS. Dans cette étude, 90 patients présentant une SPA axiale, active malgré la prise d'AINS, ont été randomisés en 2 groupes, l'un traité par de l'éтанercept et l'autre par un placebo. Les patients devaient essayer de diminuer voire d'arrêter leur consommation d'AINS s'ils le pouvaient. Les auteurs de l'étude SPARSE ont analysé la variation du score de Dougados (ou score ASAS-AINS) entre l'inclusion et la 8^{ème} semaine de traitement. Une différence intergroupe de -27,3 (P=0,002) était en faveur de l'éтанercept (Figure n°25).

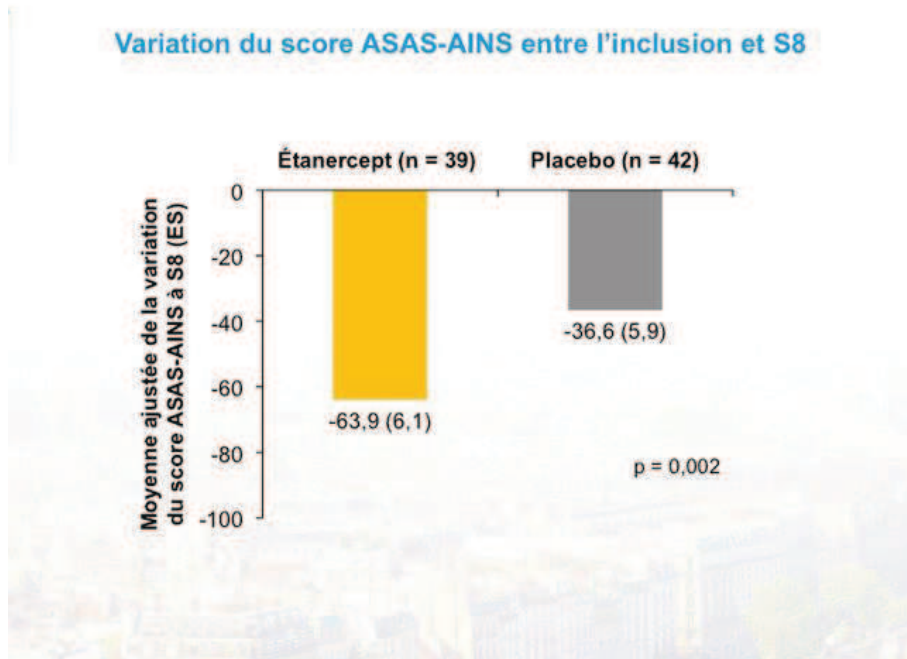


FIGURE n°25 : Histogramme de l'étude SPARSE comparant la variation du score ASAS-AINS (ou score de Dougados) entre l'inclusion et la 8ème semaine de traitement par un anti-TNF (l'éтанercept) ou par un placebo chez des patients atteints de spondyloarthrite active. (D'après Dougados M. et al. <http://www.edimark.fr/flashinfo/SFR/2014/breve/952/epargnez-vos-ains-grace-aux-anti-tnf-donnees-de-la-cohorte-desir-et-resultats-de-l-etude-sparse>)(13).

L'étude de la cohorte DESIR a porté sur 382 patients suivis pendant 2 ans : 181 patients recevaient un traitement par anti-TNF et 181 patients étaient traités par d'autres thérapeutiques. Les auteurs ont noté qu'il existait un arrêt de la consommation des AINS dans 43% des cas chez les patients sous anti-TNF, contre seulement 26% du groupe « tout autre traitement ». Ainsi, le score de Dougados passait de 55 à 2 dans le groupe traité par un biomédicament alors qu'il variait de 45 à 22 dans le groupe traité par un autre type de molécule. De plus, ils ont noté une diminution significative ($p < 0,05$) plus importante de la prise d'AINS sur les 2 ans de suivi dans le groupe traité par anti-TNF que dans le groupe de patients traités différemment (Figure n°26).

**Évaluation de la prise d'AINS sur les 2 ans de suivi.
A. Par le score ASAS-AINS B. Par d'autres paramètres**

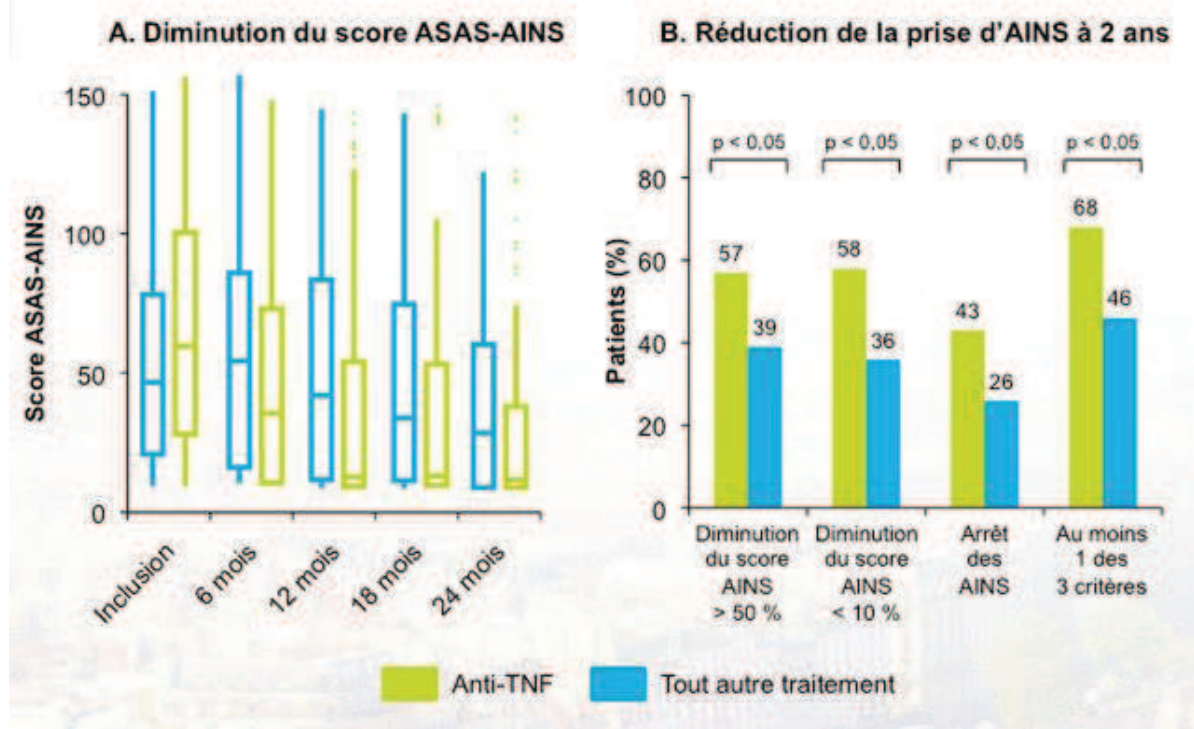


FIGURE n°26 : Histogramme de l'étude de la cohorte DESIR évaluant la consommation d'AINS (score ASAS-AINS ou score de Dougados) durant le suivi de 2 ans et comparant les 2 groupes de patients atteints de spondyloarthrites (un premier groupe étant traité par un anti-TNF et l'autre groupe étant traité par une autre thérapeutique. (D'après Molto A. et al. <http://www.edimark.fr/flashinfo/SFR/2014/breve/952/epargnez-vos-ains-grace-aux-anti-tnf-donnees-de-la-cohorte-desir-et-resultats-de-l-etude-sparse>)(13).

En dépit des résultats équivalents sur la consommation d'AINS sous anti-TNF (tableau n°14), ces deux études n'ont pas évalué l'influence de la réponse au traitement, des modalités de suivi et d'administration des molécules anti-TNF, et d'un programme d'ETP sur cette consommation moyenne d'AINS.

TABLEAU n°13: Récapitulatif des 3 études menées sur la variation de consommation des AINS chez des patients atteints de spondyloarthrite traités par un anti-TNF.

		Etude de la cohorte DESIR	Etude SPARSE	Notre étude
Les caractéristiques	Méthode	Essai de contrôle randomisé. Comparaison de la diminution voire de l'arrêt des AINS entre 2 groupes de patients.	Essai de contrôle randomisé, étude en double aveugle. Comparaison de la diminution voir de l'arrêt des AINS entre 2 groupes de patients.	Rétrospective, observationnelle et prospective. Observation de la consommation des AINS chez des patients sous anti-TNF avec prise en compte de plusieurs facteurs (ETP, voie d'administration, activité de la maladie) pouvant influencer celle-ci.
	Durée	2 ans	8 semaines	1 an
	Population	382 patients	90 patients	99 patients
	Pathologie	Rachialgie inflammatoire suggérant une SPA récente	SPA axiale active	SPA active (axiale et périphérique) répondant aux critères ASAS
	Molécules	Différents anti-TNF utilisés en rhumatologie et les autres traitements de fond non biologiques (méthotrexate,	L'étanercept et un placebo.	L'étanercept, l'infliximab et l'adalimumab.

		leflunomide, corticoïdes...).		
Les résultats		<p>Réduction significative ($p < 0,005$) de la consommation des AINS chez les patients traités par anti-TNF (score ASAS-AINS passe de 55 à 2 en 2 ans) versus patients utilisant un autre traitement.</p> <p>43% des « patients anti-TNF » arrêtent la prise d'AINS versus 26% des « patients recevant un autre traitement »</p>	<p>Différence intergroupe du score ASAS-AINS (anti-TNF/placebo) de -27,3 en 8 semaines en faveur de l'étanercept.</p>	<p>Diminution et arrêt (plus de 40% des patients suivis) des AINS chez patients traités par anti-TNF.</p> <p>Parallélisme entre l'activité de la maladie, la consommation d'AINS et l'efficacité des anti-TNF.</p> <p>Pas d'impact significatif de la voie d'administration et des modalités de suivi.</p> <p>Le suivi de séances d'ETP permet une diminution plus rapide et un arrêt plus important (46,2% des patients ayant reçu une ETP ont arrêté leur consommation d'AINS à un an d'anti-TNF).</p>
	Conclusion	<p>Les anti-TNF permettent une amélioration de la qualité de vie, une diminution de la consommation des AINS et potentiellement une diminution de leurs effets indésirables (pas d'étude à long terme).</p>		

Dans notre étude, la diminution et l'arrêt de la consommation des AINS chez des patients atteints de spondyloarthrite, ayant une réponse positive au traitement par anti-TNF, est visible dès les six premiers mois d'administration. La réduction du score de Dougados est également observée entre six mois et un an de traitement.

Bien qu'il y ait une évolution parallèle de l'activité de la maladie et de la consommation moyenne d'AINS mesurée par le score de Dougados, la prise ou non d'AINS n'est pas corrélée à la réponse au traitement. En effet, l'arrêt du traitement AINS ou la réduction de la dose sont conditionnés par plusieurs facteurs que sont l'amélioration des symptômes sous biomédicament et la toxicité.

Cela explique pourquoi certains patients ne répondant pas au traitement par anti-TNF dans notre étude arrêtent néanmoins leur consommation d'AINS. Nous pouvons nous demander si cela est dû à des effets secondaires, notamment gastro-intestinaux, mal tolérés par les patients. D'autres traitements sont pris pour des maladies chroniques, comme par exemple, les anticoagulants (association contre-indiquée avec les AINS). Les interactions médicamenteuses sont le deuxième élément expliquant l'arrêt des AINS chez des patients non-répondeurs. Nous avons relevé au moins 2 patients sur 99 ayant arrêtés leur consommation d'AINS dû à un risque hémorragique élevé avec la prise d'AVK.

En revanche, un pourcentage non négligeable (plus de 30 %) de nos patients maintienne la même consommation d'AINS malgré une réponse favorable au traitement. Cette observation est probablement liée au fait que les malades n'ont pas été suffisamment informés des objectifs thérapeutiques, et notamment de l'intérêt d'un traitement par biomédicament pour réduire voire stopper la consommation chronique d'AINS source d'effets secondaires à moyen/long terme, notamment sur les plans gastro-intestinal et cardiovasculaire. Le rôle du rhumatologue traitant mais aussi du médecin généraliste est donc crucial. En leur absence, les patients ne connaissent pas les objectifs du traitement par anti-TNF, les effets toxiques des traitements et notamment d'une prise chronique d'AINS. Mais cet élément n'explique pas tout car d'autres paramètres interviennent comme les croyances du patient vis-à-vis de leur traitement. En effet, lors de l'étude, certains patients ont avoué que la prise au quotidien de molécules qui les avaient soulagés de leurs douleurs chroniques, les rassuraient. Ils appréhendent donc l'arrêt des AINS ou la diminution de leur dose dans la crainte d'une recrudescence des douleurs importantes et difficilement supportables. Pourtant, les anti-TNF améliorent leurs symptômes et leur qualité de vie. De ce fait, il apparaît de prime abord que des

séances d'éducation thérapeutique peuvent être utiles à la compréhension de leur traitement et à sa gestion.

Malgré tout, une proportion de patients n'ayant pas reçu de séances d'éducation thérapeutique diminuaient et/ou arrêtaient tout de même leur consommation d'AINS. Les patients répondaient généralement que c'était l'amélioration des symptômes cliniques, de la qualité de vie qui permettait cet arrêt. Ces patients avaient déjà la notion que la prise d'AINS n'était nécessaire que lors de crises importantes, devenues plus rares sous anti-TNF. Ces patients se plaignaient également des effets secondaires des AINS (ils ont en effet remarqué que l'absence de prise d'AINS les soulageait notamment de leurs troubles gastro-intestinaux).

La question s'est posée de savoir si une différence de comportement vis-à-vis de la consommation des AINS pouvait être liée à l'âge et/ou au sexe des patients. Il s'avère que le genre n'avait pas d'impact sur l'arrêt des AINS ou la diminution de leur consommation. Au contraire, nous avons remarqué que les patients âgés de moins de 50 ans parvenaient plus aisément à diminuer leur consommation d'AINS. Cela peut simplement s'expliquer par un état de santé plus affaibli chez les patients de plus de 50 ans (poly médication, pathologies chroniques, sédentarité...). De même, malgré une différence significative, le pourcentage d'arrêt des AINS chez les patients de moins de 50 ans (46,9%) est légèrement plus important que celui des patients de plus de 50 ans (34,00%).

Malgré l'hypothèse émise que les injections d'anti-TNF réalisées à l'hôpital (en IV), permettraient une meilleure prise en charge des patients, du fait d'un suivi rapproché (toutes les 4 à 8 semaines pour les perfusions d'infliximab) et donc une diminution voire un arrêt de la consommation des AINS, les données de notre étude ne vont pas dans ce sens. On rappelle que ce suivi hospitalier, avant tout centré sur la « prestation de biothérapie », ne doit pas interférer sur la prise en charge du malade, celle-ci étant avant tout assurée par le rhumatologue traitant (libéral ou hospitalier). Toutefois à chaque séjour à l'hôpital de jour, les patients sous anti-TNF par voie IV sont pris en charge par des médecins et des infirmières. La consommation des AINS fait partie des questions posées avant l'administration du biomédicament. L'intérêt d'une diminution voire d'un arrêt des AINS est souvent rappelé. Il n'en reste pas moins que très peu de différences entre les 2 modalités de suivi (hospitalier versus ambulatoire) ont été mises en évidence. Nous pouvons expliquer cela par le fait que les anti-TNF administrés par voie IV sont désormais des traitements de « dernier recours ». Un patient dont la spondyloarthrite est résistante à trois AINS est traité actuellement par un anti-TNF administré par voie SC. En l'absence de réponse appropriée, la rotation se fait vers un 2^{ème} anti-TNF injecté en SC. Le

recours à la voie IV est désormais réservé aux patients ayant des comorbidités requérant un suivi hospitalier régulier, aux sujets obèses (adaptation posologique en fonction du poids du malade) et à certaines situations particulières (préférences du patient craignant l'absence d'accompagnement...). Par conséquent, les patients sous anti-TNF par voie IV inclus dans cette étude ont déjà reçu des anti-TNF par voie SC arrêtés pour échec ou effets secondaires. De plus, lors de la première injection d'anti-TNF par voie SC une consultation assurée par une infirmière est systématiquement proposée aux patients qui acquièrent ainsi des compétences techniques (injection du biomédicament...) mais aussi des informations sur la maladie et le traitement. Des séances d'ETP sont par ailleurs proposées au cours des 2 modalités de suivi.

Il est important de préciser que les patients inclus dans cette étude avaient, pour certains, été traités dans les années précédentes par d'autres biomédicaments. On pourrait se demander si les traitements précédents peuvent avoir un impact sur la consommation des AINS et l'amélioration des signes cliniques (le type de molécules et le schéma d'administration).

Conclusion

En conclusion, les trois anti-TNF α étudiés (infliximab, étanercept, adalimumab) ont un impact sur la consommation des anti-inflammatoires non stéroïdiens, chez les patients atteints de spondyloarthrite. Une diminution de la dose est visible dès les six premiers mois de traitement. Un arrêt de la consommation à six mois est noté dans quelques cas. Après un an de traitement, les arrêts ainsi que les diminutions de doses sont plus importantes. Les séances d'éducation thérapeutique sont essentielles. Le patient est alors acteur de son traitement connaît mieux la toxicité de chaque molécule et comprend les changements nécessaires à une meilleure qualité de vie. Dans la mesure où il n'y a pas de différence significative dans l'évolution de la consommation d'AINS entre des prises en charge hospitalière et ambulatoire, il est donc important de prendre en compte la préférence du patient. Cela permet une meilleure observance du traitement.

Le pharmacien d'officine a un rôle à jouer (tout comme les infirmières et les médecins). En effet, il connaît son patient depuis de longues années et sait quel traitement est délivré chaque mois. Il connaît les effets secondaires des AINS. Le patient atteint de spondyloarthrite doit être dirigé vers un rhumatologue afin de trouver un traitement adapté et spécifique à la pathologie. Le pharmacien devrait être interpellé lors de délivrance répétée d'antalgiques et/ou d'AINS. Il est important de se poser les bonnes questions : pourquoi le patient a toujours mal ? Où a-t-il mal ? Quelles sont les molécules qui le soulagent ? A quel moment de la journée a-t-il mal ?

Le patient doit être prévenu des effets toxiques à long terme des AINS (rôle majeur du pharmacien dans la prévention et dans l'éducation thérapeutique).

Références bibliographiques :

(1) Allanore Y. Meune C. Gossec L. Dougados M. Kahan A. (2009) Intérêt de l'électrocardiogramme systématique dans le dépistage de l'atteinte cardiaque au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques. *Société Française de Rhumatologie*. Me. 118.

(2) Anonyme. L'association pulmonaire. Les signes cliniques de la tuberculose. http://www.poumon.ca/diseases-maladies/tuberculosis-tuberculose/signs-signes/index_f.php, consulté le 5 septembre 2014.

(3) Anonyme. SFR Les fiches anti-TNF α . www.rhumatologie.asso.fr/05-Bibliotheque/fiches-anti-tnf-PR.asp, consulté le 29 janvier 2015.

(4) COFER. *Abrégés connaissances et pratique Rhumatologie*. (4^{ème} édition) ELSEVIER MASSON. 2011.

(5) COFER. Support de cours (version PDF) Item 123 : Psoriasis. <http://umvf.univ-nantes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato17/site/html/cours.pdf>, consulté le 6 aout 2014.

(6) Dougados M. Braun J. Szanto S. Combe B. Geher P. Leblanc V. et al. (2012). Nonsteroidal antiinflammatory drug intake according to the assesement of spondyloarthritis international society score in clinical trials evaluating tumor necrosis factor blockers : example of etanercept in advanced ankylosing spondylitis. *Ann rheum Dis* 70. 290-294.

(7) Dougados M. Paternotte S. Braun J. Burgos-Vargas R. Maksymowych W.P. Sieper J. et al. (2010). ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/ epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 70. 249-251.

(8) El Maghraoui A. Atteinte pleuropulmonaire de la spondylarthrite ankylosante. <http://www.rhumato.info/cours-revues2/121-spondylarthrite-ankylosante/1628-atteinte-pleuropulmonaire-de-la-spondylarthrite-ankylosante>, consulté le 2 septembre 2014.

(9) El Maghraoui A. et Mounach A. Formation continue : Les manifestations extra-articulaires de la spondylarthrite ankylosante. <file:///C:/Users/p2/AppData/Local/Temp/fmc2.pdf>, consulté le 6 aout 2014

(10) Faure P. et Moreau J. Carence martiale et anémie dans les MICI. www.cregg.org/images/comissions_mici/web_fiche_MICI_13.pdf, consulté le 6 aout 2014.

(11) Goucha-Louzir R. et Louzir B. Hypertension artérielle et anti-inflammatoire non stéroïdiens. <http://www.stmi.org.tn/docs/ainshta.htm>, consulté le 18 septembre 2014.

(12) HAS Commission de la transparence. Avis du 2 mars 2005 enbrel 25mg www.has-sante.fr/portail/jcms/c_684093/en/enbrel-ct-5041_enbrel.pdf, consulté le 29 janvier 2015.

(13) Molto A et al. Spondyloarthrite AINS DESIR SPARSE. <http://www.edimark.fr/flashinfo/SFR/2014/breve/952/epargnez-vos-ains-grace-aux-anti-tnf-donnees-de-la-cohorte-desir-et-resultats-de-l-etude-sparse>, consulté le 19 février 2015.

(14) Meyer O. Anti-inflammatoires non stéroïdiens principes et règles d'utilisation. <http://www.rhumatologie-bichat.com/ains.html>, consulté le 13 juin 2014.

(15) Poddubnyy D. Hermann K. Callhoff J. Listing J. Sieper J. (2014) Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis : results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis* 73. 817-823.

(16) Revaz et Dudler. Revue médicale suisse, Les arthrites réactionnelles. <http://revue.medhyg.ch/print.php3?sid=31107>, consulté le 18 juin 2014.

(17) Rudwaleit M. Landewé R. Van der Heijde D. Listing J. Brandt J. Braun J. et al. (2009). The development of Assessment of SpondyloArthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I) : classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *An rheum Dis* 68. 770-776.

(18) Rudwaleit M. Van der Heijde D. Landewé R. Listing J. Akkoc N. Brandt J. et al. (2009). The development of Assessment of SpondyloArthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II) : validation and final. *Ann Rheum Dis* 68. 777-783.

(19) Thonneau P. (2003) AINS et Stéritelet. *Revue Prescrire*. N°235. Page 76, consulté le 29 janvier 2015.

(20) Vidal. *Vidal 2008 le dictionnaire*. (84^{ème} édition) Vidal. 2008.

(21) Wendling. D. Lukas. C. PAccou. J. Claudepierre. P. Carton. L. Combe B. et al. (2013) Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite. *Revue du rhumatisme* 4297.

Annexes

Application Iphone : RheumHelper

Serment de Galien :

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

D'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

MAITRE Amandine

Impact de trois anti-TNF α sur la consommation des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez des patients atteints de spondylarthropathies (étude observationnelle de 99 patients suivis pendant un an).

Rouen, 2015, 117 pages.

RESUME :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont les traitements de première intention chez les patients atteints de spondyloarthrite. Ils permettent un soulagement immédiat et une diminution importante des marqueurs de l'inflammation. A plus long terme, ces molécules provoquent de nombreux effets secondaires non négligeables, telles que des toxicités gastro-intestinale et cardio-vasculaire.

Nous avons étudié l'impact de trois anti-TNF α (l'étanercept, l'adalimumab et l'infliximab) sur la consommation des AINS chez des patients atteints de spondyloarthrite. Ces biomédicaments sont, aujourd'hui utilisés en deuxième intention, généralement après l'échec de trois AINS et/ou devant une maladie très active. Ils permettent une amélioration certaine de la qualité de vie.

Nous émettons l'hypothèse que les anti-TNF permettent une diminution voir un arrêt de la consommation des AINS (d'après l'interprétation du score de Dougados). Plusieurs facteurs sont pris en compte : l'âge, le genre du patient, l'activité de la maladie (grâce aux indices BASDAI et ASDAS), la mise en place (ou non) de séances d'éducation thérapeutique et les différentes voies d'administration possibles (IV et SC).

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et prospective sur 99 patients atteints de spondyloarthrite répondant aux critères ASAS, suivis pendant un an dans les unités d'immunothérapie (HDJ) et de consultations/soins ambulatoires du service de rhumatologie du CHU de Rouen.

Dans cette étude il ressort que les anti-TNF permettent d'améliorer la qualité de vie et de diminuer voire d'arrêter la consommation des AINS (la voie d'administration, le sexe et l'âge n'ont que très peu d'impact).

Le pharmacien a un rôle primordial dans l'éducation thérapeutique du patient, notamment dans la compréhension des toxicités gastro-intestinales des AINS.

MOTS CLES : AINS – Anti-TNF α – Spondyloarthrite – Consommation- Toxicité

JURY

Directeur de Thèse : Mr VITTECOQ Olivier, PU-PH
Président et co-directeur : Mr VARIN Remi, PU-PH
Membres : Mme PETIT Isabelle, Pharmacien Titulaire
Mme BETHMANN Claire, Pharmacien Titulaire
Mr AVENEL Gilles, Rhumatologue
Mr MARTINET Jérémie, AHU

DATE DE SOUTENANCE : le 18 mai 2015