



HAL
open science

Dépistage des patients à risque au comptoir de l'officine : exemple de la spondylarthrite ankylosante

Lucas Demont

► **To cite this version:**

Lucas Demont. Dépistage des patients à risque au comptoir de l'officine : exemple de la spondylarthrite ankylosante. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03895282

HAL Id: dumas-03895282

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03895282v1>

Submitted on 12 Dec 2022

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2022

**DÉPISTAGE DES PATIENTS À RISQUE AU COMPTOIR DE
L'OFFICINE : EXEMPLE DE LA SPONDYLARTHRITE
ANKYLOSANTE**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : OFFICINE

Par M. Lucas DEMONT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le 8 Décembre 2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Benoît ALLENET

Membres :

M. le Dr Laurent GRANGE (directeur de thèse)

M. le Dr Jean-Didier BARDET

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2021 / 2022

Doyen de la Faculté - Pr. Michel SEVE
Vice-Doyen Pédagogie - Mr Pierre CAVAILLES
Vice-Doyen Recherche – Pr. Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	Oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		Oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JEROME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	Oui
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	équiv.
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

Mise à jour le 06/09/2021 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDREE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	équiv.
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	Oui
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS	
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
CDD	TRUFFOT	AURELIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEW	DENIS	-	Oui

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 06/09/2021 Sana HACHANI

Remerciements :

Au Professeur Benoit ALLENET, président du jury, pour avoir accepté de présider cette soutenance. Merci également pour votre accompagnement, votre écoute et votre sincérité tout au long de ma formation.

Au Docteur Laurent GRANGE, directeur de thèse, pour avoir accepté de m'accompagner dans ce travail. Merci pour vos conseils, votre disponibilité et votre enthousiasme durant ces 18 mois.

Au Docteur Jean-Didier BARDET, membre du jury, pour avoir accepté de participer à cette soutenance. Merci aussi pour toutes ces années de fac.

Aux pharmacies qui ont bien voulu prendre le temps de participer à ce travail.

A Bérengère et Mathilde pour m'avoir supporté pendant toute la période de ce travail.

Au Docteur Céline LAIR pour avoir accepté de m'accueillir en stage de 6^{ème} année. Merci pour ton soutien, ta bienveillance et pour m'avoir montré une approche humaine de notre métier.

Aux belles rencontres de la fac : Giang, Cindy, Manon, Alicia, Maxime, Clara, Nina, Charlène, Diane, Magali, Marjo, Laure, Hugo, Antoine, Sabri, Nassim...

A mes parrains Julien et Florent.

Aux beautés de la corpo des Chathons Camille, Fanny, Nanou, Lixou, Mélo, Mélissa et Marich.

A mes fillots de corpo et du chapeau : Bubu, Nathan, Audric et JB.

A tous les copains de la fête Franny, Cappy, Emilie, Coco Donio, Chinoix, Pierre, Quentin, Thomas, Cappy, Adrien, Selim, Momo, Alice, Guiz, Gautier, Alexia, MD, Maxime, Maxime (et Maxime), Krister, Oscar, Alex, Maino, Olivia, Melin, Antho, Julie, Béré, Elsa, Beurtimée... J'en passe et certainement les meilleurs !

Au Docteur en fête et pharmacie Lionel AUMONT. Pour m'avoir donné envie de m'investir et pour tous ces beaux moments partagés.

A Gregou, mon conscrit. A ta magnifique petite famille. On est ensemble bro' !

Au pharmacien-gendarme, le Lieutenant-Docteur Simon F. VIAL, que j'érigerai en modèle pour mes enfants. Pour ta présence, ton amitié, à toutes les aventures vécues et à venir !

Aux amis d'enfance, Thomas et Bastien, pour m'avoir fait voir autre chose que le milieu de la santé depuis dix ans !

Aux nouveaux copains de Clermont-Ferrand. A Baptiste, aidant d'interne comme moi, et aux docteurs ou futurs docteurs Camille, Marie et Anthony.

A ma kiné auvergnate, Corinne. Pour ses conseils, sa disponibilité et sa bonne humeur communicative.

A ma petite sœur Eva et mon grand-frère Maxence qui m'ont supporté pendant toutes ces années. Bravo pour ça ! Trop hâte de passer à nouveau du bon temps avec vous deux !

A ma belle-famille, Maryse, Patricia et Max. Pour votre gentillesse à mon égard dès les premiers jours et à tous ses bons moments passés avec vous et ceux à venir.

A mes parents Gladys et Jean-Paul. Pour m'avoir laissé m'engager sur ce chemin, pour m'avoir soutenu sans jamais juger mes choix.

A ma mamie Albertine, pour son amour malgré la distance. A mon Bon Papa Michel, je sais que tu veilles sur moi là où tu es.

A Stéphanie, ma moitié, mon soleil, toujours à me tirer vers le haut. A ton amour et ton soutien sans faille dans les bons comme les mauvais moments. Tu es la plus belle rencontre de ma vie et je mesure chaque jour la chance que j'ai d'être à tes côtés. Merci pour ces treize années et pour le bel avenir qui s'offre à nous. Je t'aime.

A la spondy. Pour m'avoir poussé à me lever tôt depuis dix ans. Pour m'avoir montré que la fuite et le déni n'étaient pas une solution quel que soit l'obstacle. Pour me forcer à me bouger chaque jour de ma vie.

Tables des matières :

Index des figures, des tableaux et des annexes :.....	9
Table des abréviations :	11
Introduction.....	13
Partie I : La Spondylarthrite ankylosante	15
Histoire & étymologie	15
Concept de Spondyloarthrite.....	17
Epidémiologie	20
Etiologies	21
Les facteurs génétiques :	21
Facteurs environnementaux.....	22
Physiopathologie	25
Symptomatologie	30
L'atteinte axiale	30
Les atteintes périphériques	31
Les atteintes extra-articulaires	32
Répercussions sur la qualité de vie.....	33
Diagnostic	36
Les critères de classification	36
Prise en charge.....	40
Prise en charge pharmacologique.....	40
Prise en charge non pharmacologique :.....	47

Suivi et évolution de la maladie	48
Partie II : Dépistage des patients à risque de SA au comptoir de l'officine.....	52
La place du pharmacien d'officine	52
Matériels et méthodes	54
Création de la fiche de formation	56
Création de la fiche comptoir.....	57
Création du protocole d'évaluation.....	58
Résultats :.....	60
Discussion :	62
Conclusion.....	66
Bibliographie.....	69
Annexes	73
Serment de Galien	79

Index des figures, des tableaux et des annexes :

Figure n°1 : Représentation des spondyloarthrites

Figure n°2 : Evolutions potentielles des nr-axSpA

Figure n°3 : Le HLA B27

Figure n°4 : Exemples de localisation d'enthèses et d'enthésiopathies

Figure n°5 : Formation de pont osseux

Figure n°6 : Différents stades de l'ankylose et de la courbure du rachis dans la SA

Figure n°7 : Résumé schématique de la physiopathologie de la SpA

Figure n°8 : Iconographie représentant certains symptômes d'une SpA

Figure n°9 : Processus de maturation de l'acceptation

Figure n°10 : Logo titre des fiches sur la détection de la SA à l'officine

Tableau n°1 : Classification des SpA axiale et périphérique selon les critères ASAS

Tableau n°2 : Les différents stades physiopathologiques de la SA

Tableau n°3 : Critères de classification de la spondylarthrite ankylosante : critères de New York modifiés (1984)

Tableau n°4 : Critères de classification des spondylarthropathies d'Amor (1990)

Tableau n°5 : Critères de classification des spondylarthropathies de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) (1991)

Tableau n°6 : Critères de classification d'ASAS (2009)

Tableau n°7 : Résumé de la stratégie thérapeutique globale pour une axSpA active

Tableau n°8 : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Tableau n°9 : ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS)

Tableaux n°10 & n°11 : Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI)

Tableau n°12 : Critères de la rachialgie selon différents jeux de critères

Annexe n°1 : bDMARDs indiqués dans les SpA (Novembre 2022)

Annexe n°2 : csDMARDs, PDE4i et JAKi indiqués dans les SpA (Novembre 2022)

Annexe n°3 : Recto de la fiche de formation à la détection de la SA à l'officine

Annexe n°4 : Verso de la fiche de formation à la détection de la SA à l'officine

Annexe n°5 : Recto de la fiche comptoir : à destination des patients

Annexe n°6 : Verso de la fiche comptoir : à destination des médecins traitants

Table des abréviations :

Ac : Anticorps

Ag : Antigène

AINS : Anti-Inflammatoire-Non-Stéroïdien

ARS : Agence régionale de santé

ASAS : Assessment in Spondyloarthritis International Society

axSpA : Spondyloarthrite à prédominance axiale

CI : Contre-indication

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène

DAMPs : Damages Associated Molecular Patterns

DCI : Dénomination commune internationale

DMARD : Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs

DPC : Développement professionnel continu

EI : Effet indésirable

EVA : Echelle visuelle analogique

HLA : Human Leukocyte Antigen

IL : Interleukine

IM : Interaction médicamenteuse

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

JAKi : inhibiteurs de Janus Kinase

LT : Lymphocyte T

MICI : Maladies Inflammatoires Chronique de l'Intestin

NFS : numérotation de la formule sanguine

nr-axSpA : Spondyloarthrite à prédominance axiale non radiographique

PAMPs : Pathogen Associated Molecular Patterns

PDE4i : inhibiteur de la phosphodiesterase 4

pSpA : Spondyloarthrite à prédominance périphérique

Rpso : Rhumatisme Psoriasique

SA : Spondylarthrite Ankylosante

SpA : Spondyloarthrite

SEP : Sentiment d'efficacité perçue

TLR : Toll Like Receptor

TNF : Tumor Necrosis Factor

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VRB : Voies respiratoires basses

VRH : Voies respiratoires hautes

Introduction

La spondylarthrite ankylosante (SA) est le chef de file des spondyloarthrites (SpA), un ensemble de rhumatismes inflammatoires chroniques qui touchent près de 300 000 personnes en France (1), dont plus de la moitié rien que pour la SA (2).

L'atteinte principale est axiale. Elle se traduit par des rachialgies, réveillant en fin de nuit et occasionnant une asthénie intense ainsi que des raideurs matinales. Elle est associée de manière variable à d'autres atteintes péri- ou extra-articulaires qui peuvent être oculaires, cutanées ou digestives (3).

Une prise en charge précoce et adaptée permet maintenant de diminuer ces symptômes et de maintenir une bonne qualité de vie (4). Or, le retard diagnostic est de 5 à 7 ans en moyenne. Ces années d'errance laissent des séquelles physiques (5) mais aussi psychologiques chez des sujets jeunes, qui ont le plus souvent entre 20 à 30 ans au moment de l'apparition des symptômes. En effet, ces derniers sont sources d'incompréhension et d'isolement chez les patients, qui sont soumis aux clichés sur le mal de dos et au manque de réponses du milieu médical.

Le pharmacien d'officine, premier relai de soin auprès de la population (6), pourrait-il détecter ces malades, les informer et les orienter dans le parcours de soins de façon plus précoce ?

L'objectif de ce travail est de sensibiliser les pharmaciens à la détection de la SA au comptoir en présentant dans un premier temps des généralités sur la SA qui peuvent être utiles aux pharmaciens pour comprendre cette pathologie et informer au mieux la patientèle. Nous nous intéresserons ensuite aux moyens

pouvant être mis à disposition au pharmacien d'officine afin d'optimiser le dépistage des patients à risque de SA au comptoir. Enfin, nous aborderons le retentissement de notre travail par le biais d'une évaluation directe des équipes officinales ayant pu le tester au comptoir.

Partie I : La Spondylarthrite ankylosante

Histoire & étymologie

Le nom « spondylarthrite » issu du grec *spondylus* (=vertèbre), de la racine *arthro*, *arthri* (= articulation) et de la terminaison *ite* pourrait se traduire littéralement par « inflammation des articulations vertébrales ». Si l'on ajoute l'adjectif « ankylosante » venant d'*ankulos* (=courbé), cela renvoie aux corps voutés que l'on pouvait observer à la Renaissance mais aussi au Moyen-Age.

Néanmoins, l'origine de la SA est encore plus ancienne puisque des études récentes, réalisées lors d'exhumations, auraient retrouvé des signes laissant penser à la présence de la maladie dès la Préhistoire (7).

Ce n'est pourtant qu'au 19^{ème} siècle que des médecins se seraient intéressés à cette pathologie en faisant des descriptions cliniques détaillées, avec notamment Pierre MARIE, qui la qualifia de « *spondylose rhizomélique* ».

C'est au cours du 20^{ème} siècle que tout s'accélère avec notamment l'essor de la radiologie qui va permettre de préciser la nature des lésions articulaires et plus particulièrement l'importance de l'atteinte sacroiliaque. A tout cela s'ajoute le développement de la biologie médicale qui va aider à évaluer le degré d'inflammation provoqué par la SA et ainsi ouvrir la porte à l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont la phénylbutazone en premier lieu

Les études épidémiologiques ont permis de mettre en lumière le caractère familial de la SA et son association avec le rhumatisme psoriasique (Rps) et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Tout cela fut confirmé par la découverte du système HLA en 1973 par Jean AUSET : en effet, il a été

constaté que 90% des patients atteints d'une SA étaient porteurs de l'antigène HLA B27, antigène pouvant se transmettre de façon héréditaire.

Ces découvertes génétiques ont révolutionné le diagnostic de la SA puisque la présence de l'Ag HLA B27 a été intégré dans les nouveaux critères de classification (Amor et ESSG).

Enfin, au 21^{ème} siècle, le développement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a permis de l'imposer comme un complément indispensable à la radiologie grâce à sa faculté à détecter de façon précoce l'inflammation des atteintes articulaires et à établir un degré d'atteinte de façon précise. De plus, ce siècle a permis l'émergence de nouvelles thérapeutiques comme les biomédicaments offrant de nouvelles perspectives aux patients dont le traitement seul par AINS ne permettait pas d'obtenir une diminution satisfaisante des symptômes et donc une qualité de vie optimale.

Devant toutes ces avancées et la nécessité d'une prise en charge précoce pour de meilleurs résultats thérapeutiques, il a été primordial de mettre en place de nouveaux critères de classification (8). C'est l'*Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS)* qui a développé ces critères en 2009 offrant alors de nouvelles portes d'entrée dans la maladie et approfondissant le concept de spondyloarthrites (SpA).

Concept de Spondyloarthrite

Le terme « spondyloarthrite », remplaçant « spondylarthropathie » en français, s'approche plus de la dénomination internationale et a l'avantage de spécifier l'aspect inflammatoire de cette pathologie (suffixe « ite ») (9).

Le « o » de spondyloarthrite permet la distinction avec sa forme la plus commune : la spondylarthrite ankylosante (SA).

Les spondyloarthrites correspondent à des rhumatismes inflammatoires chroniques touchant les enthèses, c'est-à-dire les zones d'insertion sur l'os des tendons, des ligaments ou de la capsule articulaire. Néanmoins, réduire le concept à cette simple définition ne permet pas d'en mesurer la complexité notamment au niveau des manifestations cliniques.

En effet, toutes ces spondyloarthrites se traduisent par des manifestations cliniques variables qui peuvent être combinées ou non :

- Un syndrome pelvirachidien ou axial (atteinte rachidienne et sacro-ilite)
- Un syndrome enthésopathique
- Un syndrome articulaire périphérique
- Un syndrome extra-articulaire : ophtalmique, cutané, cardiaque, urinaire ou digestive (voir la partie sur la symptomatologie)

Ainsi, une spondyloarthrite axiale peut présenter des manifestations articulaires et enthésitiques périphériques.

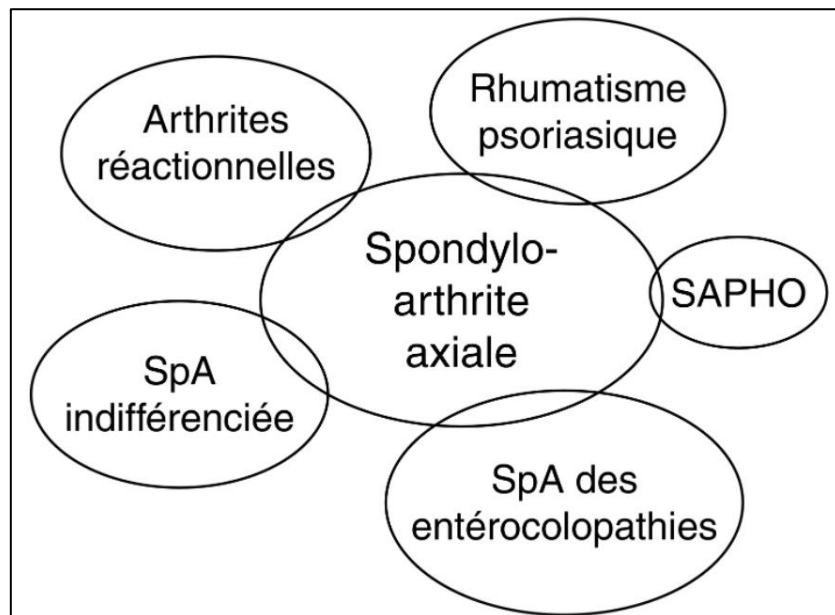


Figure n°1 : Représentation des spondyloarthrites (10)

Cette possible combinaison de manifestations articulaires axiales, périphériques ou extra-articulaire a conduit à l'élaboration d'une classification par l'*Assessment in Spondyloarthritis International Society* (ASAS) afin de distinguer les SpA à prédominance axiale et les SpA à prédominance périphérique et permettre de décrire au mieux le phénotype clinique d'un patient atteint. On distingue ainsi les formes suivantes :

- Spondyloarthrite à prédominance axiale (axSpA)
 - axSpA non radiographique (nr-axSpA)
 - axSpA radiographique ou spondylarthrite ankylosante (SA)
- Spondyloarthrite à prédominance périphérique (pSpA)
 - ... enthésique (SpA enthésique)
 - ... articulaire érosive ou non érosive

Afin de mieux caractériser le phénotype de l'atteinte, on peut ajouter à la terminologie les éventuelles manifestations extra articulaires concomitantes comme l'uvéïte, le psoriasis, les entérocolopathies inflammatoires...

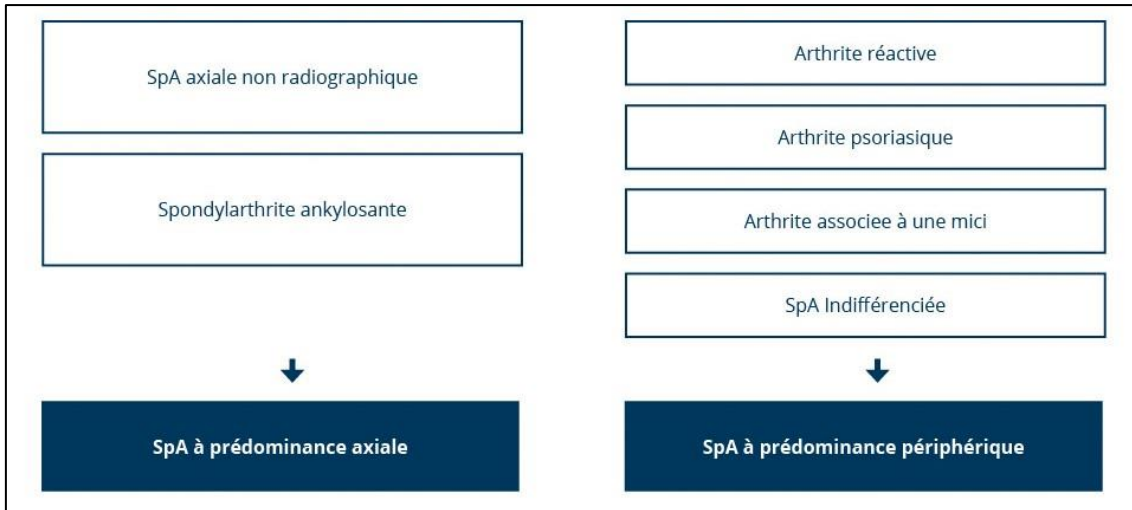


Tableau n°1 : classification des SpA axiale et périphérique selon les critères ASAS (11)

La SA n'est finalement qu'une forme évoluée voire terminale d'une SpA axiale qui ne se développera pas de façon systématique chez tous les patients atteints de nr-axSpA (voir figure n°2 ci-dessous).

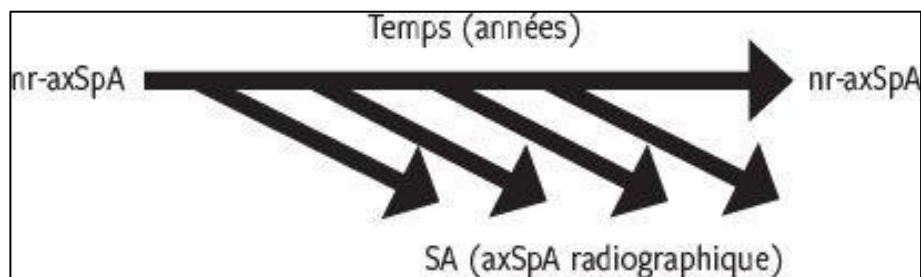


Figure n°2 : évolutions potentielles des nr-axSpA (12)

Epidémiologie

Il est difficile d'avoir des données épidémiologiques précises. En effet, il a été constaté une grande variabilité des résultats obtenus, pouvant être en rapport avec des facteurs génétiques, environnementaux mais également méthodologiques.

Les estimations de la prévalence dans la population caucasienne varient de 0.3 à 1.9% pour les SpA et de 0.1 à 1.6% pour la SA avec des chiffres plus élevés dans le Nord de l'Europe et dans certaines ethnies.

L'incidence est estimée entre 6.4 et 10 pour 100 000 habitants dans le Nord de l'Europe (13), traduisant un réel gradient Nord/Sud pour ces maladies.

On a pensé pendant longtemps qu'il y existait un sex-ratio avec un plus grand nombre d'hommes atteints mais l'amélioration du diagnostic ces dernières années a permis de révéler une fréquence identique des SpA quel que soit le sexe, avec même une fréquence plus importante des nr-axSpA chez la femme (14) traduisant la présence de formes moins sévères dans la population féminine.

En France, près de 300 000 personnes souffrent de SpA dont plus de la moitié de SA (180 000 malades soit près de 0.3% de la population du pays) (2).

Dans la majorité des cas, la pathologie débute chez l'adulte jeune (< 35 ans) et l'âge moyen du début des symptômes est 26 ans. Il existe toutefois, de façon plus rare, des formes tardives se manifestant chez l'adulte de plus de 45 ans.

La mortalité des patients atteints de SpA apparait augmentée par rapport à la population générale principalement du fait des atteintes extra-articulaire et des comorbidités, notamment cardio-vasculaires. Le délai diagnostique est clairement mis en cause dans cette surmortalité (5).

Etiologies

Les facteurs étiologiques des SpA ne sont pas encore tous connus mais il en existe plusieurs types que nous allons détailler ci-dessous.

Les facteurs génétiques :

L'agrégation familiale importante de la maladie suggère le rôle des facteurs génétiques dans l'apparition de la maladie (15).

Cette hypothèse a été renforcée lors de la découverte du système HLA au 20ème siècle et plus particulièrement de l'antigène HLA B27. En effet, il a été constaté un lien entre la présence de cet antigène et la présence d'une SpA puisque la prévalence du HLA B27 varie de 30 à 95% en fonction des manifestations cliniques de la SpA : il s'agit de la plus grande association entre une molécule du système HLA et une maladie.

Le Human Leukocyte antigen B27 (HLA-B27) est une molécule appartenant au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 1. Le rôle de cet hétérodimère est de présenter aux lymphocytes T CD8+ des peptides antigéniques d'origine endogène. Plusieurs théories sont envisagées pour expliquer son rôle dans les SpA : le défaut de repliement (mis-folding) de cette protéine et ainsi sa persistance prolongée dans le réticulum endoplasmique (RE) peut provoquer une apoptose de la cellule et entretenir une inflammation locale. Cette protéine a aussi tendance à former des homodimères de chaînes lourdes à la surface des cellules présentatrices de l'antigène (CPA) qui peuvent alors présenter les Ag de manières inadaptées, pouvant être reconnu par des récepteurs de cellules de la voie IL-17.

Figure n°3 : Le HLA B27

Mais la présence de cet antigène n'est ni nécessaire ni suffisante. En effet, moins de 8% de la population caucasienne est HLAB27 positive et alors que la prévalence des axSpA ne dépasse pas les 1%.

Cela nous amène à penser que la SA n'est pas une maladie monogénétique et qu'elle fait intervenir d'autres facteurs en dehors du CMH. Le gène codant pour l'interleukine-23 (IL-23R), par exemple, serait un modulateur de la sévérité de la maladie (16).

Néanmoins, malgré toutes ces avancées, on estime qu'il reste une part manquante de l'héritabilité entre 50 et 75%.

Si les prédispositions génétiques ont un rôle majeur dans le développement des SpA, des facteurs environnementaux semblent nécessaires à leur déclenchement et leur entretien (17).

Facteurs environnementaux

Afin de mettre en lumière le rôle des facteurs environnementaux, une expérience s'est basée sur un modèle de rat transgénique HLAB27 + (rat B27 axéniques) : il a été démontré que ces derniers développaient spontanément des symptômes comparables à une SpA en présence de congénères normaux mais ne présentaient plus de symptômes lorsqu'ils restaient entre eux dans un milieu totalement stérile (12).

Ainsi, cela laisse grandement supposer que les facteurs environnementaux et, notamment, le monde microbien, jouent un rôle primordial dans le déclenchement des pathologies inflammatoires, et ce quel que soit le statut génétique.

L'infection bactérienne d'origine intestinale, uro-génitale ou respiratoire joue un rôle dans le déclenchement de l'inflammation articulaire. Cela a été démontré

dans l'arthrite réactionnelle et ce qui a conduit à son utilisation en tant que modèle pour les autres SpA.

Quelle que soit la porte d'entrée, le fonctionnement est le suivant : les bactéries intracellulaires utilisent leurs importantes propriétés immunomodulatrices afin de faciliter leur survie à l'intérieur de la cellule hôte (des macrophages et des cellules dendritiques principalement) et, ainsi, utiliser ces cellules hôtes comme véhicule jusqu'aux articulations. C'est donc la persistance de ces bactéries intracellulaires ou au moins de fragments bactériens, des Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs), qui déclencherait le phénomène inflammatoire articulaire et le maintiendrait. L'expression du HLA B27 favorise la persistance de l'inflammation. (16)

Concernant le microbiote intestinal, des perturbations ont été mises en évidence dès le début de la maladie, avant tout traitement, ou chez des patients en rémission, ce qui laisse penser qu'un déséquilibre de ce microbiote (dysbiose) n'est pas une simple conséquence de l'état inflammatoire chronique mais pourrait exercer un rôle pathogène (18).

La dysbiose est très bien étudiée dans les MICI qui sont particulièrement associées avec les SpA. De l'inflammation microscopique sans symptômes intestinal clinique, a été observé chez 60% des patients atteints de SpA (17). En effet, la dysbiose favorise la présence de bactéries pro-inflammatoires qui stimulent la différenciation de lymphocytes naïfs en LTCD4+ ou Th17, cellules de la réponse immunitaire, entraînant alors une réponse immunitaire disproportionnée (19) : une hypothèse est que cet excès de lymphocytes pourrait migrer vers des foyers articulaires ou enthésiques, favorisant alors l'inflammation localement.

Enfin, le tabagisme est un facteur aggravant de la maladie. La cohorte DESIR, cohorte française incluant des patients présentant des rachialgies inflammatoires récentes (< 3 ans) évocatrices de SpA, associe le tabagisme à une activité plus élevée de la maladie et à des lésions inflammatoires du rachis et des sacro-iliaques à l'IRM significativement plus fréquentes (20). Le mécanisme par lequel le tabagisme interfère avec la maladie reste incompris. Néanmoins, ce dernier semble modifier fortement le microbiote respiratoire et les interactions entre l'hôte et les bactéries au niveau des voies aériennes (21).

Physiopathologie

La physiopathologie de la SA est mal connue mais elle est essentielle pour comprendre la symptomatologie et les cibles thérapeutiques potentielles.

L'inflammation chronique semble être la base de cette physiopathologie. En effet, cette inflammation, lorsqu'elle se localise sur des sites articulaires (enthèse ou membrane synoviale), peut conduire à un mécanisme d'érosion osseuse. Cela va non seulement détruire de l'os et du cartilage mais également auto-entretenir l'inflammation. Afin de pallier à cette destruction, s'en suivra un mécanisme de réparation osseuse mais de façon excessive, souvent autour de ces articulations, qui conduira à des douleurs et de l'ankylose.

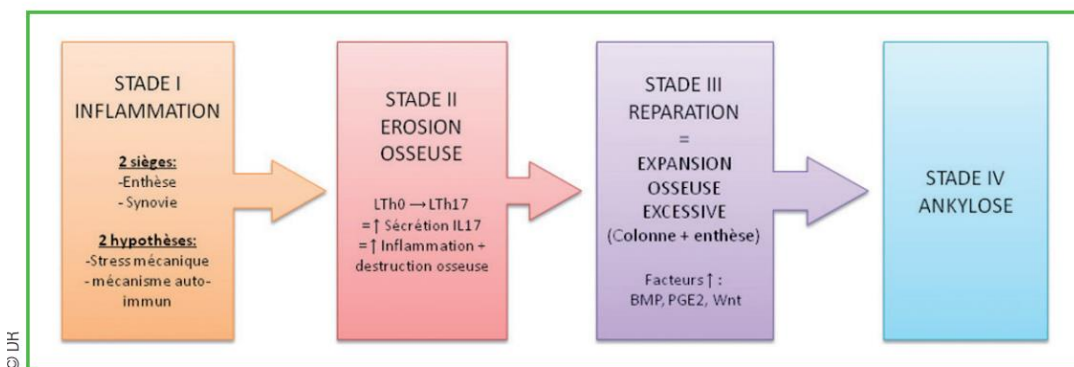


Tableau n°2 : les différents stades physiopathologiques de la SA (16)

L'inflammation se localiserait principalement au niveau de 2 types de tissus :

- Le tissu synovial : tissu tapissant l'intérieur des articulations et sécrétant le liquide synovial servant à lubrifier et nourrir le cartilage
- L'enthèse : zone d'insertion des tendons, ligaments et capsules articulaires dans l'os

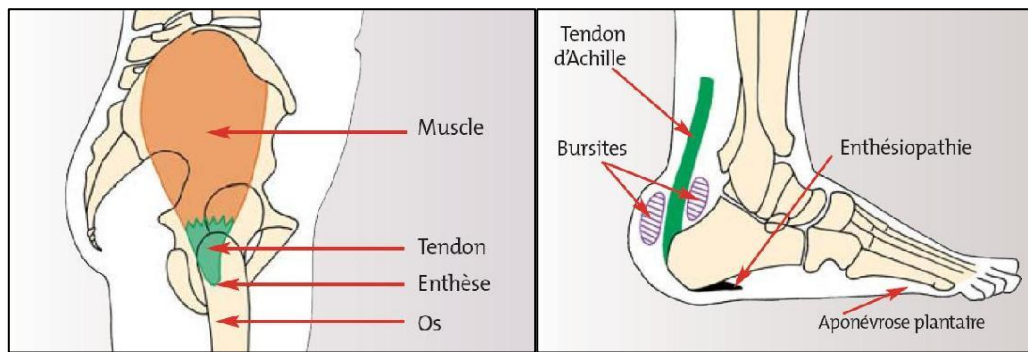


Figure n°4 : exemples de localisation d'enthèses et d'enthésopathies (22)

Une des hypothèses avancées pour expliquer cette inflammation met en cause le stress mécanique. En effet, l'enthèse est à la localisation des points d'effort. Le stress, créé par les efforts, est à l'origine de micro-traumatismes favorisant la diffusion de signaux de dangers libérés par les cellules endommagées, les Damages Associated Molecular Patterns (DAMPs), causant une augmentation de la vascularisation locale. Des PAMPs (principalement d'origine digestive) peuvent alors se déposer autour des enthèses. Ces antigènes (PAMPs et DAMPs) peuvent être reconnus par le TLR (Toll Like Receptor) présent sur différents types de CPA comme des macrophages. Dès leur reconnaissance, il y a alors production, par les cellules de l'immunité innée (phagocytes, cellules natural killer et mastocytes principalement) de cytokines comme le TNF alpha qui déclenche une cascade de médiateurs secondaires impliqués dans le recrutement de cellules inflammatoires. Il se met alors en route le processus de recrutement de cellules de l'immunité adaptative, lymphocytes T et B, avec par exemple des lymphocytes LTh0 et leur activation en LTh17 par les CPA.

L'ensemble de ce processus conduit donc à une inflammation importante au sein ou autour des articulations.

Une fois la différenciation en LTh17 réalisée, la CPA produit de l'interleukine 23 (IL-23) qui vient interagir avec son récepteur exprimé à la surface du LTh17. Cette

interaction lance la production par le LTh17 de l'IL-17 (interleukine 17). Outre la boucle d'amplification que cela entraîne, l'IL-17 favorise la sécrétion, par les chondrocytes et les CPA, de métalloprotéinases (MMP) et de monoxyde d'azote (NO) responsables du déclenchement de l'ostéoclastogenèse. Cette dernière correspond à la production d'ostéoclastes, qui sont les cellules provoquant la destruction du tissu osseux.

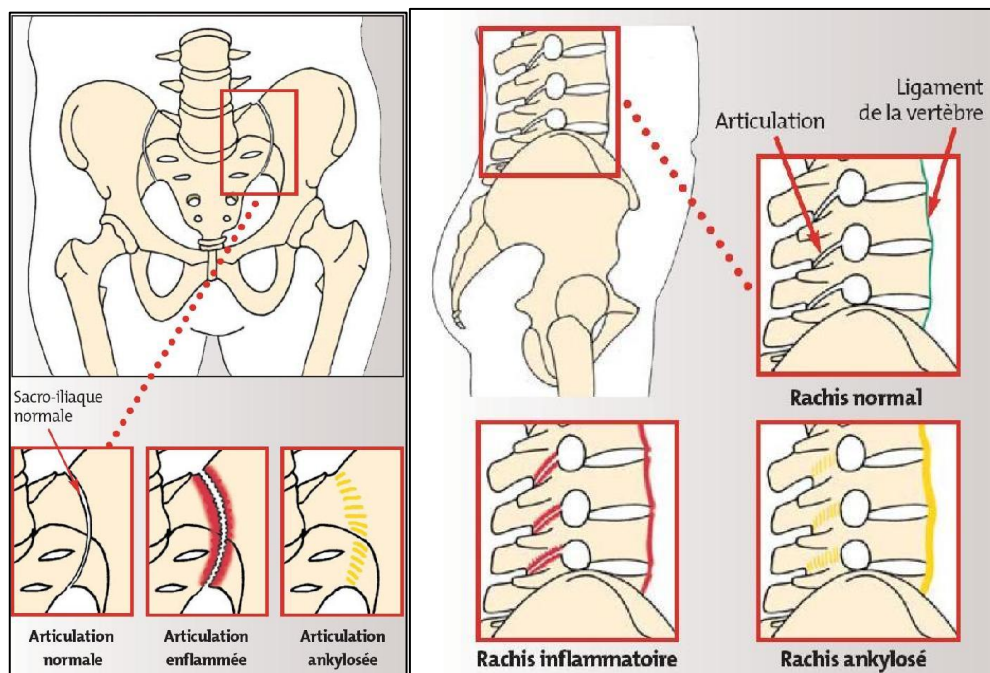


Figure n°5 : Formation de pont osseux (22)

Afin de pallier à cette destruction du tissu osseux, un mécanisme de réparation osseuse va se mettre en place mais ce dernier, de la même façon que la destruction, sera excessif.

Cette réparation osseuse excessive semblerait liée à un excès de protéines BMP2 et Wnt, à l'origine d'une différenciation accrue des ostéoblastes qui sont les cellules responsables de la croissance osseuse (23).

La prostaglandine E2 (PGE2) jouerait aussi un rôle dans la stimulation des ostéoblastes ainsi que dans la synthèse des phosphatases alcalines, enzymes à l'origine de la minéralisation osseuse (16).

La synthèse osseuse excessive peut se retrouver dans tout le squelette mais on notera qu'elle a tendance à suivre les sites d'insertions des tendons et, donc, à se localiser au niveau des enthèses, ce qui nous rappelle le rôle du stress mécanique. Le processus d'ossification des enthèses conduit à la formation de ce que l'on appelle des enthésophytes.

Quand la colonne vertébrale est touchée, on parlera de syndesmophytes. Ce sont des dépôts osseux d'orientation verticale qui comblent les espaces intervertébraux. Lorsque plusieurs vertèbres sont atteintes consécutivement, la colonne prend un aspect de bambou (« colonne bambou ») et cette rigidification peut être à l'origine d'une posture voutée (figure n°6).

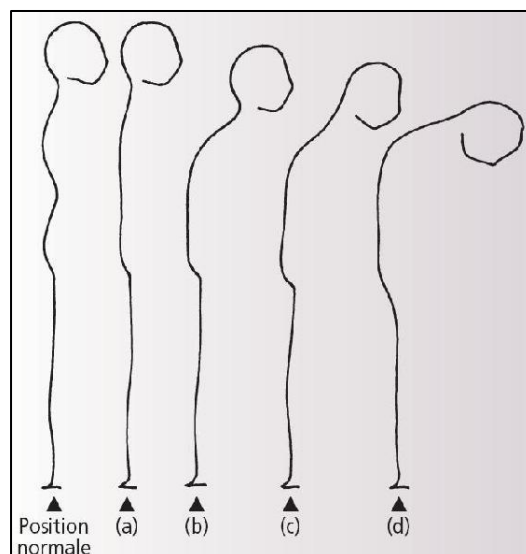


Figure n°6 : Différents stades de l'ankylose et de la courbure du rachis dans la SA (22)

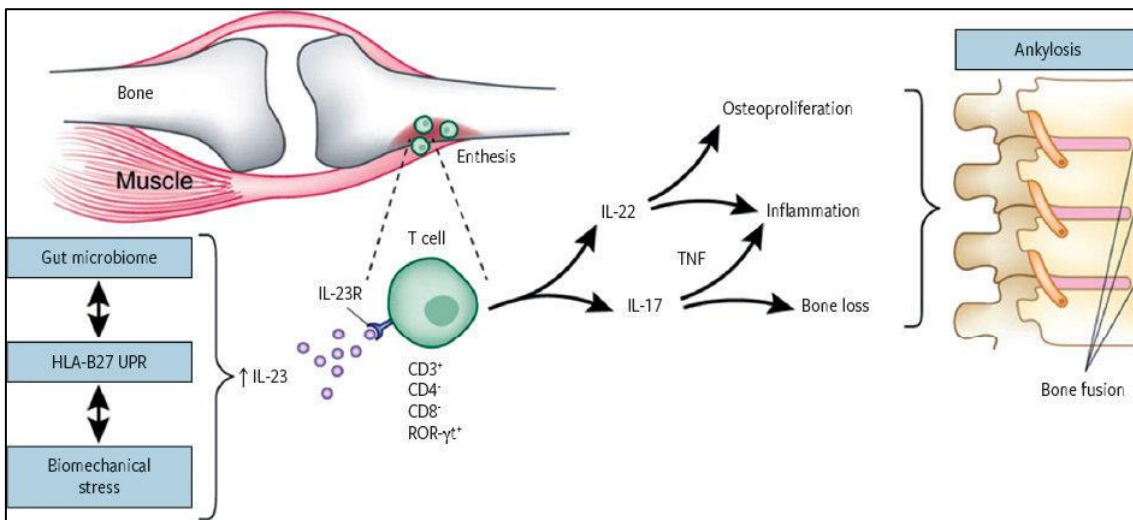


Figure n°7 : Résumé schématique de la physiopathologie de la SpA (12)

Symptomatologie

Classiquement, la SA est caractérisée par une asthénie intense, des rachialgies, des douleurs d'allure inflammatoire et une raideur rachidienne qui peuvent réveiller en fin de nuit et se poursuivre au réveil. Les symptômes s'estompent au cours de la journée ou par la pratique d'une activité physique (24).

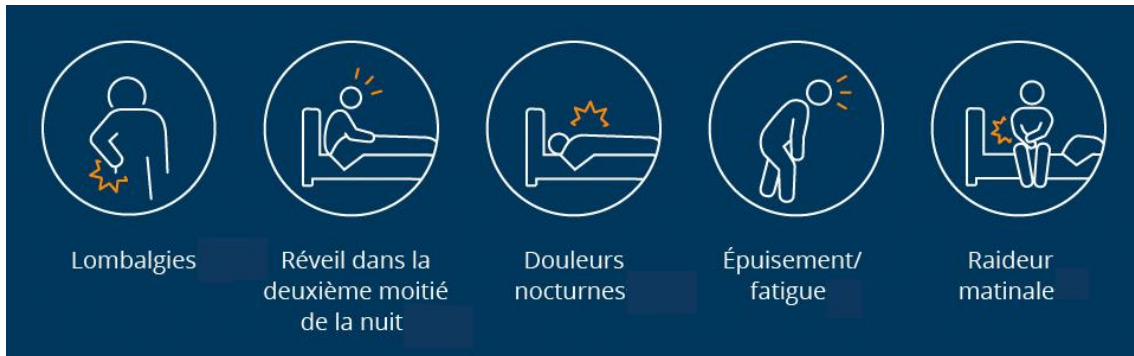


Figure n°8 : Iconographie représentant certains symptômes d'une SpA (11)

La symptomatologie évolue de manière insidieuse avec des périodes de poussées douloureuses et de rémissions plus ou moins longues.

Les manifestations cliniques des SpA se caractérisent donc principalement par des atteintes articulaires, axiale et/ou périphérique, accompagnés ou non d'atteintes extra-articulaires (25).

L'atteinte axiale

L'atteinte axiale débute la plupart du temps dans la région lombo-pelvienne ou dorsale avec une douleur sourde au niveau des fesses ou des lombaires débutant en deuxième partie de nuit, et donc à l'origine de réveils nocturnes. Une raideur matinale peut alors s'en suivre, diminuant petit à petit lors de la mobilisation ou s'accroissant lors des périodes d'inactivité.

Une pygalgie, c'est-à-dire une douleur fessière pouvant irradier en dessous du pli fessier, peut également apparaître pendant les poussées et se poursuivre sur quelques jours à plusieurs mois. Cette pygalgie, ou fessalgie, ou sciatalgie tronquée, est symptomatique d'une sacro-iliite. Elle peut être unilatérale, bilatérale ou « à bascule » irradiant de la fesse à la cuisse ou parfois même jusqu'au mollet (d'où sa dénomination de « sciatalgie tronquée »).

Les patients atteints de pygalgies rapportent également une atteinte au niveau des vertèbres cervicales, thoraciques ou lombaires, dans 33,22%, 47,1% ou 86,7% des cas respectivement (26).

Les atteintes thoraciques antérieures sont plus rares mais peuvent être responsables d'oppression thoracique avec un syndrome restrictif pulmonaire ce qui est un signe de sévérité tout comme l'atteinte coxo-fémorale.

Les atteintes périphériques

Les arthrites périphériques peuvent être asymétriques, mono- ou principalement oligoarticulaires.

Elles touchent principalement les grosses articulations des membres inférieurs (genou et cheville). Elles peuvent être associées à l'atteinte de l'enthèse environnante : la plus fréquente est la talalgie qui correspond à une douleur localisée au niveau du talon.

Enfin, elles peuvent aussi atteindre les gaines tendineuses et on parle alors d'atteinte triple. L'inflammation des gaines tendineuses correspond à une ténosynovite et la principale est la dactylite, c'est-à-dire l'inflammation des doigts ou des orteils (plus communément appelée orteil ou doigt « en saucisse »).

Les atteintes extra-articulaires

Les SpA sont associées, avec des fréquences différentes, à des manifestations cliniques extra-articulaires. Ces dernières peuvent d'ailleurs précéder les manifestations rhumatologiques : c'est le cas dans 15% des cas des SpA où la première manifestation clinique est une uvéite.

L'uvéite, atteinte extra-articulaire la plus fréquente dans les SpA, se caractérise par un œil rouge, douloureux, larmoyant, associé à une photophobie et une baisse d'acuité visuelle. De la même manière que les autres inflammations, elle peut être uni-, bilatérale ou à bascule. Elle guérit généralement en deux mois sans séquelles mais les récurrences sont fréquentes.

Des entérocolopathies inflammatoires sont aussi rencontrées chez 5 à 10% des patients atteints de SpA (27). Elles se traduisent le plus souvent par des diarrhées d'allure banale ou parfois glairo-sanglante mais aussi par des fissures anales, des pancolites inflammatoires...

On peut aussi retrouver différentes formes de psoriasis se caractérisant par des atteintes du scalp, unguéal, dans les plis... L'association entre la SA et des lésions psoriasiques est signe de mauvaise évolution de la maladie.

Un syndrome SAPHO peut être observé également. Ce syndrome se caractérise par la présence de Synovite, d'Acnée, de Pustulose, d'Hyperostose et d'Ostéite.

L'immobilisation prolongée due aux douleurs implique une atrophie musculaire qui serait à l'origine de la flexion et des déformations progressives du rachis. L'inflammation chronique associée à la synthèse osseuse excessive et à cette restriction des mouvements, peut conduire à une ostéoporose, parfois dès les stades précoces de la maladie. Elle peut être sous-estimée en raison de

l'hyperostose (25) alors que c'est l'une des comorbidités les plus présentes dans les SpA (28).

Enfin, le processus d'inflammation peut s'étendre au niveau des organes.

On peut rencontrer ce phénomène au niveau des structures cardiaques aboutissant à la fibrose de ces structures et donc à long terme à l'apparition de valvulopathies, d'insuffisance aortique ou de troubles du rythme (bloc auriculo-ventriculaire tout particulièrement).

On observe aussi des atteintes rénales et génito-urinaires : des glomérulonéphrites (dépôts d'immunoglobulines et amyloïdes), des urétrites aseptiques, des prostatites, des salpingites et cervicites (29).

Répercussions sur la qualité de vie

Cette potentielle association de symptômes variables dans leur intensité et leur fréquence s'accompagne souvent d'une fatigue extrême, qui est incomprise par les patients du fait de leur âge.

Il en est de même pour les douleurs axiales qui sont malheureusement souvent associées à une catégorie de patients plus âgés.

Le risque est alors un repli sur soi du patient et une rupture sociale mais également une sous-évaluation, une dissimulation des symptômes par le patient qui ressent une certaine honte d'être « malade à son âge ».

L'entourage du malade peut également être dans l'incompréhension et donc plus réticent à l'accompagner.

Tout ceci peut contribuer à rallonger le délai diagnostique.

Une fois le diagnostic posé, le patient ressent le plus souvent un certain soulagement après ces années d'errance car il peut enfin mettre un nom sur ses douleurs et espérer une amélioration grâce aux traitements.

Néanmoins, l'annonce d'une maladie chronique reste un choc. Une maladie chronique est une affection de longue durée, dont l'évolution est incertaine et elle comprend une notion d'irréversibilité (30). Pour éviter l'effondrement psychique, le patient peut mettre en œuvre des mécanismes de défense allant du déni au refus conscient de la maladie avec une suractivité et des comportements à risque (31). L'étape d'acceptation et de réassurance sera alors plus longue.

Quel que soit la réaction du patient, son milieu influençant beaucoup, il doit être informé et guidé pour franchir ces étapes vers sa reconstruction.

L'acceptation du diagnostic et le soulagement des douleurs par les thérapeutiques vont permettre au patient de retrouver une qualité de vie et des activités normales dans sa vie quotidienne. Mais des doutes peuvent persister durant toute la maladie, notamment lors des poussées, et peuvent se traduire par de nombreux questionnements (est-ce que les traitements vont continuer à faire effet ? est-ce que je vais avoir des séquelles ? est-ce que les poussées vont s'accroître avec le temps ?).

Modèle d'Elizabeth Kübler Ross (1976).

- **Choc initial** : "Sur le coup, ça m'a fait un choc !"
- **Déni** : "Ce n'est pas vrai !"
- **Révolte** : "Pourquoi moi ?"
- **Négociation** : "D'accord, je n'ai pas le choix, mais..."
- **Réflexion** : "Je ne serai plus jamais comme avant !"
- **Acceptation** : la maladie est acceptée (ou "supportée")

Figure n°9 : Processus de maturation de l'acceptation (30)

Les malades sont le plus souvent en âge d'activité et leur maladie peut avoir un retentissement sur le plan professionnel (32). Certains reconnaissent en effet ne pas pouvoir travailler du fait de leur maladie. Elle serait ainsi une cause fréquente d'arrêts de travail évitables, de coûts de santé directs et indirects inutiles et inadaptés (4).

Outre le coût de l'absentéisme, des patients reconnaissent se sentir diminués au travail d'où un coût du présentéisme augmenté.

Diagnostic

Le diagnostic d'une SpA se doit d'être le plus rapide possible pour éviter de multiples investigations complémentaires inutiles et l'errance médicale du patient. Il est basé sur l'avis du rhumatologue fondé sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques et d'imageries pouvant s'appuyer sur des critères de classification des SpA (33).

Les critères de classification

A la base, ces critères permettant de différencier les pathologies rhumatismales ont été développés pour établir des populations uniformes pour des études ou de l'épidémiologie et non pour le diagnostic. En l'absence de véritables critères de diagnostic, ils sont utilisés à ces fins par les rhumatologues.

Les plus anciens critères encore utilisés sont les critères de classifications de New York modifiés (1984). Ils ont l'avantage d'être très spécifique pour la SA (26) mais ne permettent pas de rechercher les autres formes de SpA car ils ne questionnent pas les atteintes péri ou extra-articulaire. De plus, ils se basent sur des critères radiologiques qui apparaissent tardivement.

Critères de New York Modifiés de Spondylarthrite Ankylosante (1984)

1. Critères cliniques :

- a. Douleur lombaire et raideur depuis plus de 3 mois, améliorée par l'exercice, non améliorée par le repos
- b. Limitation de la mobilité du rachis lombaire dans le plan sagittal et frontal.
- c. Limitation de l'expansion thoracique par rapport aux valeurs de référence en fonction de l'âge et du sexe

2. Critères radiologiques :

Sacro-iliite de grade ≥ 2 bilatéral ou grade 3-4 unilatéral

Spondylarthrite ankylosante avérée en cas de présence du critère radiologique et d'au moins un des critères cliniques

van der Linden S et al. Arthritis Rheum 1984;27:361



Tableau n°3 : Critères de classification de la spondylarthrite ankylosante : critères de New York modifiés (1984) (34)

La notion d'agrégation familiale, la découverte du HLA B27 et de sa forte prévalence dans les différentes pathologies présentant parfois des symptômes concordants amena à développer le concept de SpA (spondylarthropathies dans un premier temps). Il fallait alors rechercher des atteintes péri ou extra-articulaires. Les nouveaux critères de l'ESSG et le score d'Amor ont été créés afin de classer les patients présentant ces atteintes.

Critères de Classification de Spondylarthrite d'Amor	
A. Signes cliniques / histoire clinique	Score
1. Douleurs nocturnes (rachis) ou raideur matinale	1
2. Oligoarthritis asymétrique	2
3. Douleur fessière (sans précision) ou Douleur fessière à bascule	1 2
4. Doigt ou orteil en saucisse (dactylite)	2
5. Enthésite (talon)	2
6. Uvéite	2
7. Urétrite/Cervicite dans le mois précédent la survenue d'une arthrite	1
8. Diarrhée moins d'un mois avant le début d'une arthrite	1
9. Psoriasis, balanite ou maladie inflammatoire de l'intestin	2
B. Signes radiologiques	
10. Sacro-iliite (grade 2 bilatéral ou grade 3 unilatéral)	3
C. Terrain génétique	
11. Présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédents familiaux de SA, d'arthrite réactionnelle, d'uvéite, de psoriasis ou de maladie inflammatoire de l'intestin	2
D. Sensibilité aux AINS	
12. Amélioration des douleurs sous AINS dans les 48 heures, ou rechute dans les 48h suivant l'arrêt des AINS	2
Amor B et al. Rev Rhum Mal Osteoartic 1990;57:85-89	
Au moins 6 points sont nécessaires	

Tableau n°4 : Critères de classification des spondylarthropathies d'Amor (1990) (34)

Critères de Classification ESSG (Groupe Européen d'Etude de la Spondylarthrite)		
Rachialgie inflammatoire	ou	Synovite • asymétrique ou • prédominant aux membres inférieurs
Plus 1 au moins des items suivants		
<ul style="list-style-type: none"> • enthésite (talon) • antécédents familiaux • psoriasis • maladie de Crohn, rectocolite hémorragique • urétrite / cervicite ou diarrhée aiguë dans le mois précédent la survenue d'une arthrite • douleurs fessières à bascule • sacro-iliite 		
Dougados M et al. Arthritis Rheum 1991;34:1218		

Tableau n°5 : Critères de classification des spondylarthropathies de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) (1991) (34)

Suite à l'émergence des biomédicaments et leur efficacité sur les atteintes axiales et périphérique même précoce, il est apparu nécessaire de détecter les SpA plus rapidement et de mieux les classer. De plus, les critères radiographiques ne se développant qu'après plusieurs années d'évolution (restant même absent parfois), il fallait trouver un moyen de détecter des signes d'atteintes articulaires plus précoce (l'inflammation active, l'érosion osseuse et l'ostéocondensation). Le développement de l'IRM a pu permettre cela d'où son intégration récente dans les nouveaux critères de classification. Enfin, il paraissait essentiel de distinguer les SpA à prédominance axiale des SpA périphériques à des fins de meilleurs classification et d'études pour optimiser la prise en charge en fonction de la clinique. Tout ceci a conduit à la création des critères ASAS en 2009.

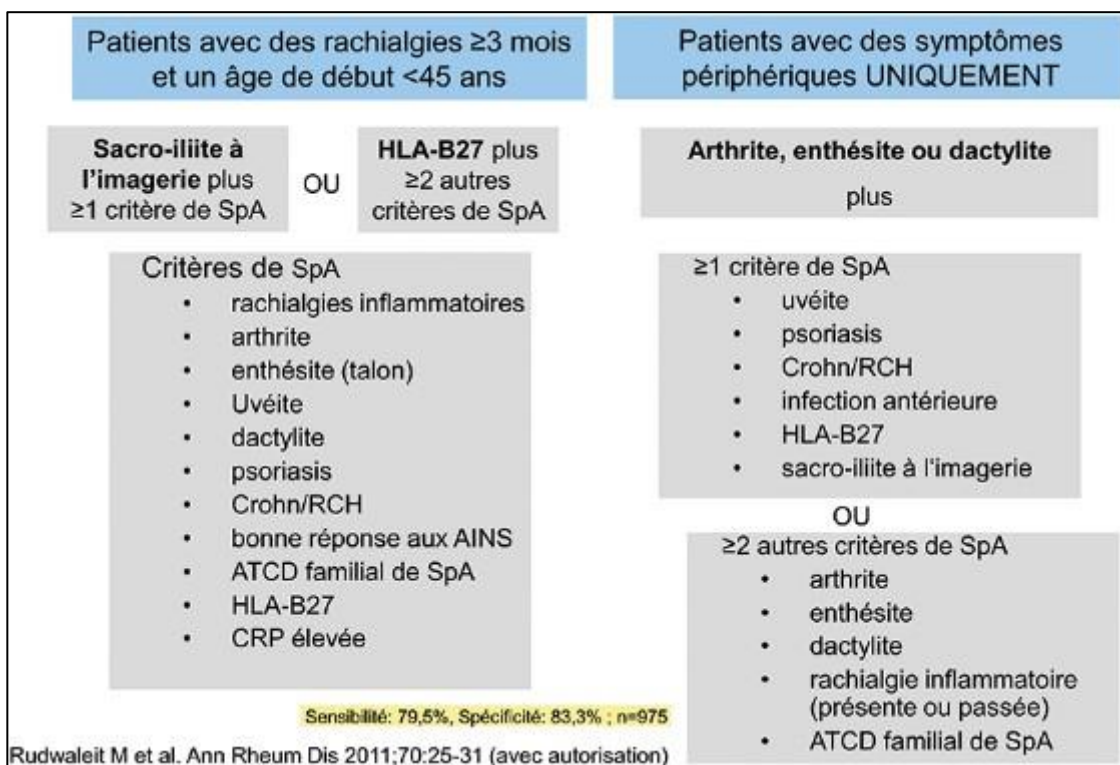


Tableau n°6 : Critères de classification d'ASAS (2009) (34)

Prise en charge

Les modalités de prise en charge et de suivi doivent être adaptées à la présentation de la maladie, au phénotype rhumatologique et à la présence d'atteintes extra-articulaires (33). Cette prise en charge se doit donc d'être pluridisciplinaire. L'information et l'éducation thérapeutique du patient sont indispensables, comme dans toutes affections chroniques, et doivent être initiées dès le diagnostic et poursuivies tout au long de la prise en charge.

L'objectif thérapeutique est d'améliorer la qualité de vie, de contrôler la symptomatologie et l'inflammation, de prévenir les dommages structuraux, de préserver ou restaurer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, et l'insertion socioprofessionnelle des patients. Il est important que cet objectif soit fixé d'emblée avec le patient et soit potentiellement adapté à la clinique de la maladie, aux comorbidités ou bien aux projets de vie du patient.

Les comorbidités comme l'obésité, l'ostéoporose, la dépression, l'anxiété et en particulier les problèmes cardiovasculaires doivent être recherchées régulièrement et prises en charge (28). Des études ont montré qu'une mauvaise prise en charge des comorbidités augmentait le risque d'arrêt du traitement utilisé dans les maladies chroniques rhumatismales (35).

L'activité physique doit être encouragée, tout comme les exercices d'auto-rééducation. La kinésithérapie doit être proposée dans les formes sévères de la maladie.

Prise en charge pharmacologique

Le traitement de première intention dans les SpA est représenté par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les propriétés et les principaux effets indésirables des AINS découlent de leur mécanisme d'action : ce sont des

inhibiteurs des cyclo-oxygénases (COX) dont il existe deux iso-enzymes : COX1 et COX2. La cible thérapeutique est la COX2, responsable de la synthèse des prostaglandines E2 (PGE2) qui sont pro-inflammatoires. Néanmoins, la plupart des AINS ont une action, certes moindre, sur la COX1. Or, cette enzyme a un rôle protecteur pour l'estomac et du rein. Son inhibition explique donc certains effets indésirables des AINS (gastralgies, détérioration progressive de la fonction rénale). C'est notamment pour les effets indésirables gastriques que l'on retrouve des prescriptions associées d'inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) surtout chez les patients à risque (antécédents d'ulcères gastro-duodénaux, âge supérieur à 65 ans). Les Coxibs sont quant à eux des inhibiteurs sélectifs des COX2 : leur utilisation est réservée aux pathologies rhumatismales chez les patients à risque de problèmes gastriques ou rénaux mais est contre-indiquée chez les patients à risque cardiovasculaire (risque thrombotique par diminution de synthèse de la prostacycline PGI2 antiagrégante).

Les AINS sont efficaces dans plus de 70% des lombalgies inflammatoires présentes au début de la maladie (3). Ils sont indiqués en première ligne (jusqu'à dose maximale) et seront poursuivis (en cas d'efficacité) à la posologie minimale efficace et pour la durée nécessaire au contrôle des symptômes, en tenant compte de la balance bénéfique/risque.

Le dosage doit être optimal avec si possible des formes à libération prolongée le soir pour couvrir la phase inflammatoire nocturne et matinale.

Les symptômes sont soulagés rapidement mais peuvent cependant rechuter en moins de 48 heures si le traitement est stoppé.

Deux échecs avec deux molécules différentes après 2 semaines minimum de traitement pour chacune d'elles concluent à une non efficacité des AINS pour ce

patient (tableau n°7). Entre 25 et 50% des patients gardent une activité de la maladie malgré le traitement par AINS.

Ils restent contre-indiqués pour les patients souffrant de formes associées à une MICI ou chez les femmes enceintes.

Des antalgiques peuvent être associés au reste du traitement et ils ne sont pas à négliger : les utiliser au bon moment, c'est-à-dire avant qu'une poussée ne soit trop invalidante, permet de limiter l'immobilisation du patient et donc le cercle vicieux de l'ankylose et de faciliter la rééducation. Des infiltrations locales de corticoïdes peuvent être envisagées ; elles doivent être privilégiées en cas de localisation unique ou persistance d'une symptomatologie inflammatoire localisée.

Les traitements dits « de fond », nommés DMARD (Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs), s'adressent aux patients ne répondant pas ou peu aux traitements symptomatiques (AINS, antalgiques et traitements locaux).

Dans cet arsenal thérapeutique, nous avons à notre disposition :

- Les DMARDs conventionnels synthétiques (csDMARDs) comme le méthotrexate, le léflunomide ou le sulfasalazine. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (PDE4i) comme l'aprémilastr. Les csDMARDs et les PDE4i n'ont pas montré leur efficacité dans les manifestations axiales et enthésiques isolés.
- Les DMARDs biologiques (bDMARDs) aussi appelés biothérapies ou biomédicaments s'utilisent en injection intra-veineuse ou sous cutanée. Il y a d'abord les anticorps (Ac) anti-TNF alpha (Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Infliximab). Il existe également une protéine de fusion, l'étanercept qui est un récepteur soluble du TNF- alpha, jouant un rôle de

leurre. D'autres anticorps monoclonaux, les Ac anti-IL17 (Sécukinumab, Ixékizumab) anti-IL23 et anti-IL12/23, (Ustekinumab et Risankizumab), sont aussi indiqués et ciblent chacun une interleukine différente.

- Plus récemment sont apparus des traitements ciblés synthétiques comme les inhibiteurs de Janus Kinases (Jaki) (Upadacitinib et Tofacitinib). Ils agissent sur des enzymes jouant un rôle-clé dans la production de cytokines intervenant dans l'inflammation et l'immunité. Tout comme les csDMARDs, leur forme per os est à considérer dans le choix de la prise en charge.

Généralement, les Anti-TNF alpha sont utilisés en première intention car on possède plus de recul sur ces traitements. De plus, l'existence de biosimilaires présents dans cette classe médicamenteuse permet d'engendrer de moindres coûts financiers. Enfin, il n'y a pas d'étude comparative entre les différents DMARDs pour les SpA.

L'initiation d'un tel traitement nécessite toujours la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique. Il consiste à la réalisation d'une numérotation de la formule sanguine (NFS), d'une évaluation de la fonction hépatique et rénale, d'un bilan lipidique, de la recherche d'AC antinucléaire et de pathologies sous-jacentes notamment infectieuses (tuberculose, hépatites B et C, VIH). Outre les bilans biologiques, les radiographies, scanners et échographies le cas échéant, le patient doit aussi réaliser un certain nombre de prophylaxies vaccinales (pneumocoque, grippe, covid, DTPc).

Ces DMARDs, qu'ils soient conventionnels, synthétiques ou biologiques, sont à envisager avec des indications différentes selon le type de présentation et la présence de manifestations extra-rhumatologiques après un échec du traitement symptomatique (Tableau n°7).

En cas de manifestation axiale prédominante, les csDMARDs ne sont pas indiqués. Seuls les anti-TNF, les anti-IL17 et les JAKi seront indiqués. Il s'agira généralement d'un anti-TNF alpha en première intention, surtout en cas de MICI ou d'uvéite réfractaire ou récidivante associées. Néanmoins, on privilégiera un anti-IL17 en cas d'atteintes psoriasiques handicapantes associées. Il n'y a, à ce jour, pas de démonstration d'un intérêt clinique à associer systématiquement un csDMARD au traitement ciblé prescrit dans les formes axiales, en particulier avec les anti-IL-17, peu immunogènes.

En cas d'arthrite prédominante après échec du traitement symptomatique, les csDMARDs doivent être envisagés. Si on retrouve un psoriasis cutané associé, le méthotrexate est privilégié. En cas de maladie résistante aux csDMARDs, d'atteinte structurale, d'uvéite ou de MICI associées, on privilégiera un bDMARD : un anti-TNF alpha pour les MICI et les uvéites associées ; un anti-IL17, anti-IL12/23 ou un anti-IL23 en cas d'atteinte psoriasique handicapante associée ; un anti-TNF, anti-IL17 ou JAKi en cas d'atteinte axiale associée. On peut considérer l'Aprémilast, un PDE4i, en cas de rhumatisme psoriasique, en absence de maladie sévère (sans atteinte structurale) mais résistante au csDMARDs.

Enfin, en cas d'enthésite et /ou dactylite après échec du traitement symptomatique, ce sont les bDMARDs qui sont indiqués (anti-TNF, anti-IL17, anti-12/23, anti-IL23, JAKi).

Dans toutes les présentations cliniques, en cas d'inefficacité d'un premier traitement ciblé, il faut éliminer des raisons autres que la SpA elle-même (observance, pathologie mécanique, syndrome fibromyalgique,...) avant d'envisager un 2e traitement ciblé. Au contraire, en cas de rémission ou de faible activité maintenue pendant 6 mois ou plus sous bDMARDs, l'espacement

progressif des administrations ou la réduction de la posologie du traitement peuvent être envisagés.

La réponse thérapeutique peut être évaluée de plusieurs manières : utilisation des EVA patient, évolution du syndrome inflammatoire biologique, utilisation de scores d'activité (BASDAI, ASDAS). Dans tous les cas, c'est la conviction du rhumatologue qui entérine la décision de débiter ou changer un traitement (après l'accord éclairé du patient) (36).

Trois mois après le début du traitement, en cas de réponse inadéquate à la première biothérapie, il convient d'analyser la ou les raisons de l'échec (non-réponse primaire, échappement secondaire, mauvaise observance...), l'élément définissant la réponse insuffisante (persistance de la douleur, nouveaux symptômes...) et d'étudier les possibles interférences avec l'évaluation de la réponse. En cas de persistance d'une activité inflammatoire de la maladie (objectif thérapeutique non atteint), une rotation vers un autre traitement ciblé peut être envisagée. En cas de réponse partielle, une adaptation (augmentation ou rapprochement) des doses de biomédicament peut éventuellement être envisagée dans certaines situations. L'adaptation du dosage et de son intervalle d'administration (augmentation ou diminution) en fonction de l'activité est réévaluée à chaque consultation avec le rhumatologue.

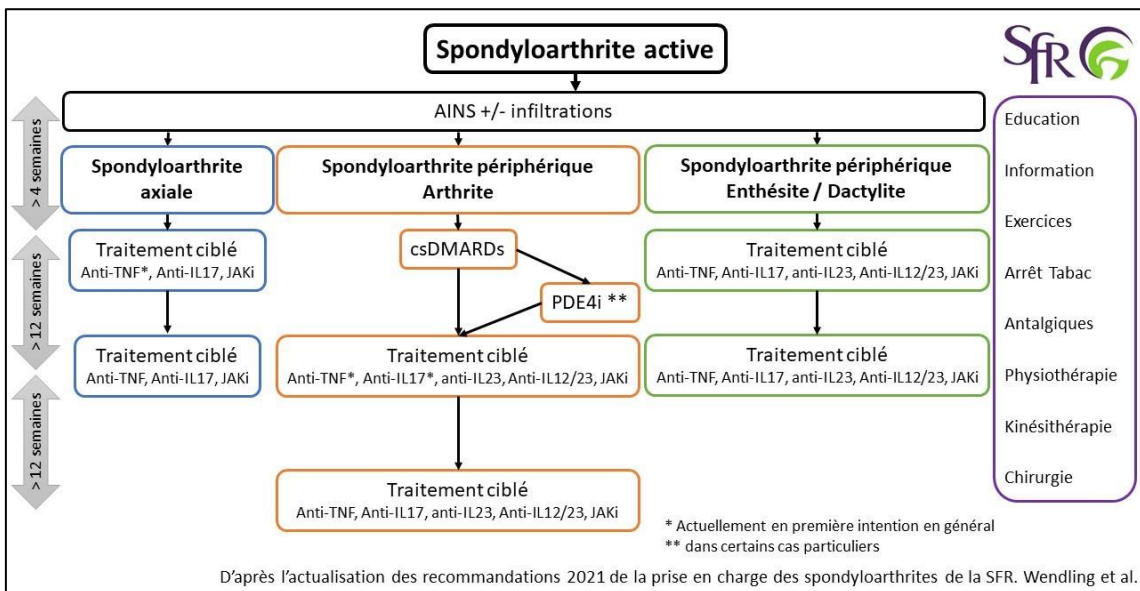


Tableau n°7 : Résumé de la stratégie thérapeutique globale pour une SpA active (33)

La poursuite d'un traitement par biomédicament nécessite de nombreuses précautions du fait des effets indésirables de ces médicaments. L'immunomodulation entraîne un sur-risque infectieux (surtout au niveau des voies respiratoires hautes) et tumoral (notamment cutanée) nécessitant des rendez-vous médicaux annuels (dermatologique, dentaire...) et des analyses médicales régulières. Des vaccinations sont contre-indiquées (les vaccins vivants) ou nécessitent un arrêt temporaire du traitement. Des réactions au point d'injection peuvent survenir, surtout les premiers temps du traitement, des changements de site d'injection réguliers sont donc recommandés (Annexes 1 et 2).

Prise en charge non pharmacologique :

En premier lieu, la rééducation a une place importante à côté des traitements médicamenteux.

L'activité physique est à encourager puisqu'elle peut limiter les poussées inflammatoires mais elle doit être adaptée à la symptomatologie du patient (37). Elle est nécessaire pour enrayer le processus des modifications structurales du rachis qui peut survenir avec les années. Sa régularité est donc essentielle pour réduire l'apparition de l'ankylose. A ces fins, le patient doit pratiquer des exercices tous les jours ou dès que ses symptômes lui permettent et c'est dans cette situation là que le suivi par un kinésithérapeute est important avec notamment l'élaboration des autoprogrammes.

Des séances de kinésithérapie peuvent être proposées dès le début de la prise en charge afin de développer un autoprogramme que le patient pourra pratiquer entre les séances et ceci de manière adaptée à sa symptomatologie.

De manière chronique, le kinésithérapeute peut proposer des exercices d'assouplissements et, dans les formes plus avancées, des exercices ciblés sur des zones précises. Cependant, dans les formes très sévères, on préférera les exercices de renforcement musculaire et ce notamment afin de préserver les capacités respiratoires.

L'arrêt du tabac est un objectif prioritaire (24). Le tabac est en effet un facteur de mauvais pronostic à plusieurs titres comme la progression radiologique vers l'ankylose ou la moindre réponse aux biothérapies. Nous avons vu précédemment qu'il avait un rôle dans la prolifération de certains germes pouvant interagir avec l'organisme. Il faut aussi garder à l'esprit que le tabac représente un facteur de risque majeur de maladies pulmonaires et cardiovasculaires qui

sont toutes deux des comorbidités et des facteurs de surmortalité au cours des SpA.

La chirurgie est excessivement rare dans la prise en charge des SpA. Son indication est uniquement réservée aux douleurs réfractaires aux traitements et s'associant à de fortes déformations ou à des fractures du rachis.

Suivi et évolution de la maladie

Comme nous l'avons vu dans la partie consacrée à la prise en charge médicamenteuse, des critères d'activité de la maladie peuvent être utilisés pour justifier l'instauration d'un traitement ou témoigner de son efficacité. Les modalités et la fréquence du suivi dépendent du niveau d'activité de la maladie et de sa présentation clinique que l'on peut évaluer avec différents outils.

Tout d'abord, le Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), établi en 1994, est un autoquestionnaire qui reprend 6 aspects de la maladie, comme le degré de fatigue, l'intensité des douleurs, le gonflement articulaire ou la durée du dérouillage matinal (voir tableau n°8). Il est rapide et simple à réaliser mais présente un certain nombre de défauts comme : sa grande subjectivité avec l'absence de prise en compte de l'avis du spécialiste sur l'état du patient, l'absence de pondération des items et l'absence de paramètre biologiques ou radiologiques.

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) sur une EN

Merci de répondre aux questions suivantes en vous référant à la dernière semaine

1 - Où situeriez-vous votre degré global de fatigue ?
 Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

2 - Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?
 Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

3 - Où situeriez-vous votre degré global de douleur / gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches ?
 Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême


4 - Où situeriez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou la pression ?
 Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

5 - Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil ?
 Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

6 - Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ?
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 0 heure 1 heure 2 heures ou plus

Calcul du BASDAI:
 - Calculer la moyenne aux réponses 5 et 6.
 - Puis, calculer la moyenne des 5 valeurs (la valeur moyenne des réponses 5 et 6 et la valeur des réponses aux 4 premières questions).

Alternativement, une EVA entre 0 et 10 cm ou 0 et 100 mm peut être utilisée. L'ASAS préfère l'utilisation d'une EN.



Adapté de Garrett S et al. J Rheumatol 1994;21:2286-91 (avec autorisation)
 Adapté de Claudepierre P, et al. J Rheumatol 1997;24:1954-8 (avec autorisation)

Tableau n°8 : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) (34)

L'ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS), développé en 2009, comprend 3 questions issues du BASDAI (voir tableau n°9), une auto-évaluation du ressenti global du patient [1-10] et un marqueur biologique avec la concentration de protéine C réactive (CRP) ou la vitesse de sédimentation (VS)

si la valeur de CRP n'est pas connue. Le score final est obtenu avec un calcul plus complexe que pour le BASDAI du fait d'une pondération des items. Il est moins subjectif grâce à l'ajout d'un paramètre biologique et a également l'avantage de définir plusieurs niveaux d'activité de la maladie (pas d'activité ; faible activité ; haute activité ; très haute activité).

**Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
(ASDAS)**

Paramètres utilisés pour le calcul de l'ASDAS

1) Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre SpA

Aucun 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Très sévère

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0 1 2 heures ou plus

3) Où situeriez-vous le degré global d'activité de votre spondyloarthrite au cours des 8 derniers jours ?

Non active 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Très active

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

Aucun 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Très sévère

5) Protéine C-réactive (mg/l) ou vitesse de sédimentation (mm/h)

Lukas C et al. Ann Rheum Dis 2009;68:18-24 (avec autorisation)
van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis 2009;68:1811-8 (avec autorisation)




Tableau n°9 : ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) (34)

Le Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI) reflète le retentissement fonctionnel, c'est-à-dire l'incapacité à exécuter des actions de la vie quotidienne. Pour chacune des dix activités, il faut évaluer de 0 à 10 la facilité ou la difficulté à les effectuer pendant le mois passé.

Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index = BASFI (1)

Items à faire évaluer par le patient

1. Mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur (ex : petit appareil vous aidant à mettre les chaussettes)
2. Se pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un moyen extérieur
3. Atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur
4. Se lever d'une chaise sans accouder sans utiliser vos mains ou toute autre aide
5. Se relever de la position couchée sur le dos, sans aide
6. Rester debout sans soutien pendant 10 minutes sans ressentir de gêne

Calin A et al. J Rheumatol 1994;21:2281-85 (avec autorisation)

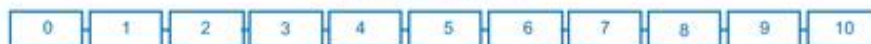


Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index = BASFI (2)

7. 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
8. Regarder par-dessus votre épaule sans vous retourner
9. Effectuer des activités nécessitant un effort physique (ex : mouvements de kinésithérapie, jardinage ou sports)
10. Avoir des activités toute la journée, au domicile ou au travail

Le BASFI est la moyenne des valeurs des 10 items évalués sur une échelle numérique (EN)

Echelle numérique (EN)



Facilement

Alternativement, une EVA entre 0 et 10 cm ou 0 et 100 mm peut être utilisée. L'ASAS préfère l'utilisation d'une EN.

Impossible



Calin A et al. J Rheumatol 1994;21:2281-85 (avec autorisation)

Tableaux n°10 & n°11 : Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI)

(34)

Partie II : Dépistage des patients à risque de SA au comptoir de l'officine

La place du pharmacien d'officine

Une fois les recherches effectuées sur la SA et la mise en lumière de l'intérêt d'un diagnostic rapide, nous avons cherché à savoir si le pharmacien pouvait avoir un rôle à jouer dans la détection des patients atteints de certaines formes de SpA.

Tout d'abord, nous nous sommes intéressés aux missions du pharmacien qui sont définies par le code de santé publique et notamment dans l'article L5125-1-1A (38). Premièrement, on relève la mission suivante : « Contribuer aux soins de premier recours » définie à l'article L.1411-11 (39). Ces soins, définis par l'ARS (Agence Régionale de Santé), sont entre autres le dépistage et l'orientation dans le système de soins.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le dépistage vise à détecter les personnes qui, dans une population apparemment en bonne santé, présentent un risque supérieur de contracter une maladie ou un problème de santé, de façon à ce qu'un traitement ou une intervention précoce puisse être offert, réduisant de ce fait l'incidence et/ou la mortalité due à cette maladie ou à ce problème de santé dans la population (40). Ce qui a été démontré avec la prise en charge précoce des SpA (4).

Deuxièmement, les pharmaciens d'officine « participent à la coopération entre professionnels de santé », « peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L.1161-1 à L.1161-

5 » (41), articles qui rappellent que l'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient.

La pharmacie d'officine a de multiples avantages pour réaliser ses missions :

- Une grande couverture géographique, avec plus de 20 000 officines en France ;
- Une accessibilité sur de grandes plages horaires, 6 jours sur 7, gratuitement et sans rendez-vous ;
- Une confiance et une crédibilité auprès de la patientèle, que le pharmacien d'officine connaît bien ;
- Des connaissances obtenues après 6 années d'études scientifiques reconnues par un titre de docteur en pharmacie et une obligation de développement professionnel continue (DPC)

Pourtant les pharmaciens semblent peu impliqués dans des campagnes de sensibilisation au mal de dos et encore moins d'orientation de ces malades.

À des fins d'amélioration du diagnostic des SpA et des connaissances du pharmacien et afin d'intégrer ce dernier au mieux dans le parcours de soins des malades, nous avons cherché à construire puis évaluer la faisabilité d'un dépistage des patients au comptoir de l'officine à l'aide d'une formation flash.

L'idée d'une formation nous a paru évidente déjà d'un point de vue réglementaire avec l'obligation triennale de DPC dont doit répondre le pharmacien (42) mais aussi du fait de la faible prévalence de la SA qui est forcément peu ou mal connue des pharmaciens.

L'aspect flash sous-entend notre souhait d'une formation courte, claire, ludique, suffisante pour aborder une pathologie rare et permettant l'acquisition rapide de connaissances à mettre en pratique rapidement.

Matériels et méthodes

Une fois l'objectif posé, il faut réfléchir à la manière dont un pharmacien peut rechercher une maladie rare et multifactorielle à l'officine, avec les moyens qui sont à sa disposition ou non. En effet, le pharmacien ne peut pas réaliser d'examen clinique, biologique ou radiologique ce qui limite le champ des possibilités au simple interrogatoire.

De ce fait, les SA (forme emblématique des SpA à prédominance axiale ou axSpA) apparaissent les plus accessibles à une détection par un interrogatoire simple et concis au comptoir.

La campagne « Ne lui tournez pas le dos » s'est, entre autres, basée sur un questionnaire réalisé par des experts en rhumatologie pour sensibiliser la population aux rhumatismes inflammatoires. Ce questionnaire en ligne cherche à identifier si une douleur axiale est d'origine mécanique ou inflammatoire en interrogeant des patients souffrants du dos depuis plus de trois mois.

Pour rédiger les questions, l'ASAS s'est inspiré de Calin (2007) et Rudwaleit (2006) et de recommandations d'experts ayant développé de nouveaux critères permettant d'identifier une rachialgie inflammatoire.

Le questionnaire comprend 5 questions fermées :

- Votre mal de dos a-t-il débuté avans vos 45 ans ?
- Votre mal de dos s'est-il développé de manière insidieuse ?
- Votre mal de dos s'améliore-t-il lors des mouvements ou des activités ?
- Remarquez-vous que le repos ne soulage pas votre mal de dos ?
- Souffrez-vous, durant la nuit, d'un mal de dos qui s'améliore après votre lever ?

4 ou 5 affirmations permettent de conclure à une rachialgie inflammatoire si cette dernière est chronique (c'est-à-dire durant depuis plus de 3 mois).

Le caractère inflammatoire d'une rachialgie est très intéressant dans l'orientation diagnostique car on a vu qu'il pouvait être recherché pour classifier une axSpA. Si ce caractère est établi, l'orientation vers un médecin reste indispensable pour réaliser une imagerie ou/et un examen biologique afin de conclure ou non à une axSpA.


Rachialgies Inflammatoires		
Selon les Différents Jeux de Critères		
Calin et al. ¹	Rudwaleit et al. ²	Experts IBP* (ASAS) ³
<ul style="list-style-type: none"> • âge de début < 40 ans • durée de la rachialgie > 3 mois • début insidieux • raideur matinale • amélioration par l'exercice 	<ul style="list-style-type: none"> • raideur matinale > 30 min • amélioration à l'exercice, non au repos • réveils nocturnes en 2e partie de nuit à cause de la douleur • douleurs fessières à bascule 	<ul style="list-style-type: none"> • âge de début < 40 ans • début insidieux • amélioration à l'exercice • absence d'amélioration au repos • douleurs nocturnes (améliorées par le lever)
IBP* si 4 / 5 sont présents.	IBP* si 2 / 4 sont présents.	IBP* si 4 / 5 sont présents.
<p>IBP = Inflammatory Back Pain = Rachialgie inflammatoire</p> <p>1 Calin A et al. JAMA 1977;237:261; 2 Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum 2006;54:569-78; 3 Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 784-788</p>		
		

Tableau n°12 : Critères de la rachialgie selon différents jeux de critères (34)

L'utilisation d'un tel questionnaire semble réalisable au comptoir d'une officine car il rentre dans le cadre des missions et des compétences du pharmacien. Il peut même y ajouter son expertise de professionnel de santé en détaillant l'intérêt de chacune des questions posées au patient.

Afin de présenter cette méthode de dépistage au pharmacien, il a été décidé de réaliser nos supports de formation sur le modèle d'une campagne de prévention ou de sensibilisation avec :

- Une fiche explicative au format A4 à destination de l'équipe officinale
- Une fiche au format A5 ou flyers à utiliser au comptoir avec les patients.

Nous allons revenir en détail sur le contenu de chacune d'entre elles.

Tout d'abord, elles respectent une charge graphique commune : un encadrement vert, emblématique de la pharmacie, où l'on retrouve en transparence un homme souffrant du dos se rendant en premier lieu à la pharmacie.

Le mal, représenté par une onde en dent de scie, est imprimé en rouge comme le titre des fiches « Spondylarthrite ankylosante ? »



Figure n°10 : logo titre des fiches sur la détection de la SA à l'officine

Nous avons jugé l'usage d'une iconographie pertinente principalement pour l'adhésion des patients mais aussi de l'équipe officinale.

Création de la fiche de formation

Il a été nécessaire d'aller à l'essentiel sur cette fiche afin de se limiter à un format recto-verso pour ne pas la « noyer » d'informations et ainsi perdre l'attention de l'équipe officinale.

Pour le recto de la fiche (Annexe n°3), nous nous sommes concentrés sur 7 questions :

- Qu'est-ce que la SA ?
- Pourquoi la rechercher à l'officine ?
- Comment la détecter à l'officine ?
- Comment faire entrer le patient dans le parcours de soins ?
- Qu'est ce qui attend votre patient ?
- Quels sont les traitements éventuels ?
- Comment accompagner votre patient ?

Le verso de la fiche (Annexe n°4) reprend les critères de la rachialgie inflammatoire. Chaque question est illustrée par une iconographie et est suivie d'un court paragraphe permettant au pharmacien de mieux les appréhender et d'ainsi les expliquer au patient.

Création de la fiche comptoir

Une fois qu'un membre de l'équipe officinale a détecté l'aspect chronique d'une rachialgie dans son interrogatoire, il peut poser les 5 questions vues dans la fiche de formation. A ces fins, nous avons réalisé une fiche comptoir reprenant ces questions sur son recto (Annexe n°5). Elles sont accompagnées de l'iconographie vue sur la fiche de formation. Ces représentations ont pour but de capter l'attention du patient et de faciliter sa compréhension des questions associées. Le pharmacien peut également se servir de ces iconographies pour expliciter au mieux la question.

Sur le verso (Annexe n°6), on retrouve un courrier à destination du médecin traitant. Il est à remplir si le patient a répondu de manière affirmative à 4 questions ou plus. Cette partie, une fois remplie, à l'avantage d'inciter le patient à s'engager dans le parcours de soins et d'informer le médecin sur la présence d'une rachialgie inflammatoire dont il faudra rechercher la cause.

Création du protocole d'évaluation

Afin de procéder à l'évaluation de cet outil de formation, deux questionnaires à destination de l'équipe officinale ont été élaborés.

Ces formulaires ont été réalisés grâce à l'outil Google Forms puis transmis par l'intermédiaire d'un mailing list regroupant les maitres de stages de la faculté de pharmacie de Grenoble. Le recueil s'est effectué de la mi-mars à la mi-juillet 2022.

Le premier formulaire en ligne permet de présenter l'ensemble de la formation et de recueillir des informations sur les interrogés :

- Âge,
- Fonction dans l'officine,
- Présence d'une formation à la prise en charge de la SA en formation initiale ou continue,
- Evaluation de leur sentiment d'efficacité perçue (SEP) sur leurs connaissances concernant la SA, sur la gestion d'un mal de dos chronique à l'officine et sur leur capacité à mettre en place un dépistage des patients à risque de SA au comptoir.

A l'issue de ce questionnaire, les fiches formation et comptoir étaient jointes au format PDF afin que ces dernières puissent être imprimées et utilisées par l'équipe officinale.

Après un délai d'attente d'au moins 2 mois, un second formulaire est envoyé aux répondants leur demandant s'ils ont :

- Pu mettre en pratique la formation avec ou sans support,
- Orienter un ou plusieurs patients vers un avis médical,
- Obtenus des remarques de patients concernant les questions ou le support,
- Des remarques à faire concernant la fiche de formation,
- une préférence pour un envoi postale d'un kit de formation plutôt qu'un envoi électronique

Ensuite, nous leur avons demandé d'évaluer à nouveau leurs SEP concernant leur connaissance de la SA et leur gestion d'un mal de dos chronique à l'officine afin de comparer les résultats avec ceux obtenus lors du premier formulaire et d'obtenir un facteur d'impact de notre fiche de formation.

Résultats :

Concernant le premier formulaire, nous avons obtenu 47 réponses : 25 pharmaciens titulaires, 12 pharmaciens adjoints ou remplaçants, 6 étudiants en pharmacies travaillant à l'officine et 4 préparateurs en pharmacie. On peut les séparer en deux groupes d'âge : les plus de 40 ans (24) ayant fini leur formation initiale avant l'émergence des nouvelles recommandations de l'ASAS et les moins de 40 ans (23).

Parmi les 47 interrogés, 18 disent n'avoir jamais abordé la SA dans leur formation : cette absence de formation est d'autant plus marquée chez les plus de 40 ans puisqu'elle concerne plus de 75% de cette catégorie d'âge.

Sur les 29 personnes qui l'ont déjà abordé, 20 l'ont juste évoqué à la fac dont 3 durant leur 5AHU ; 5 autres rapportent avoir suivi un module complet à la faculté et, enfin, un quart d'entre eux (5 personnes) l'ont évoqué lors de leur formation continue.

Concernant leur SEP autour de leurs connaissances de la SA, les interrogés l'évaluent en moyenne à 4.0/10 (+/-1.6). On notera ici une différence entre les deux groupes d'âge : les plus de 40 ans s'évaluant à 4,2/10 (+/-1.5) contre 3.8/10 (+/-1.7) pour les plus jeunes mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

En moyenne, ils évaluent leur SEP à la prise en charge d'un patient souffrant de douleur chronique à 4.9/10 (+/-1.6), et ce sans différence significative entre les deux catégories d'âge.

Après avoir pris connaissance des outils de formation et de dépistage, ils évaluent la possibilité de mise en place du dépistage des patients à risque de SA

à l'officine à 7.9/10 (+/-1.5), et ce sans différence significative entre les deux catégories d'âge.

Concernant le second formulaire, nous avons obtenu 25 réponses sur les 47 primo-répondants.

8 personnes sur 25 ont pu mettre en place la détection de la SA à l'officine, et seulement 3 à l'aide de la fiche comptoir.

5 interrogés rapportent avoir pu orienter 1 à 5 patients vers un avis médical.

La distribution d'un kit (fiche formation + fiches comptoir) par voie postale, plutôt qu'un format électronique, est jugée envisageable voir très utile pour la mise en pratique de la détection de la SA à l'officine par 96% des interrogés.

100% des patients interrogés étaient satisfait du questionnaire, qu'ils ont jugés « simple et efficace » pour la plupart.

Deux à trois mois après leur première évaluation, les 25 interrogés évaluent leurs SEP concernant leurs connaissances de la SA à 6.0/10 (+/-1.6) et leur capacité à prendre en charge un patient souffrant de douleur chronique à 6.4/10 (+/-0.9). Si on reprend leurs notes du premier formulaire, on constate une augmentation statistiquement significative de respectivement 1.6 et 1.3 points.

Le contenu de la fiche de formation est jugé suffisant par 48% des interrogés : 44% souhaiteraient que la partie concernant les traitements soit plus développée et 24% et 20%, respectivement, souhaiteraient que le concept de SpA et la partie abordant les symptômes soient plus développés.

Discussion :

L'objectif de notre travail était la mise en place d'un dépistage des patients à risque de SA à l'aide d'un outil de formation flash à utiliser au comptoir de l'officine. Nous avons également cherché à connaître l'avis de l'équipe officinale sur la faisabilité d'un tel dépistage et leur SEP concernant leurs connaissances de la SA, leur prise en charge d'un mal de dos chronique avant et après la formation.

La taille de notre échantillon nous limite dans l'interprétation de nos résultats, mais l'analyse de ces derniers nous révèle tout de même plusieurs points intéressants.

Dans notre premier formulaire, notre groupe de plus de 40 ans exprime un SEP de leur connaissance de la maladie supérieur aux plus jeunes. Cette différence peut s'expliquer par un savoir issu de l'expérience acquise au fil des années au comptoir au contact des malades, en rencontrant des professionnels spécialistes ou lors de la lecture d'articles sur le sujet. Néanmoins, dans les deux groupes, les interrogés évaluent plutôt mal leurs connaissances avec une moyenne de 4.0/10. On constate le même phénomène concernant leur SEP de leur capacité à prendre en charge un mal de dos chronique à l'officine avec une moyenne de 4.9/10. De plus, le groupe plus âgé déclare ne pas avoir évoqué la SA durant leur formation pour 75% d'entre eux. Ainsi, tout cela plaide en faveur d'un besoin de formation afin de pallier à l'absence de formation initiale de ces pharmaciens et renforcer le SEP de tous.

Lors du premier questionnaire, les interrogés ont jugé que notre outil de dépistage était tout à fait réalisable au comptoir (7.9/10). Néanmoins, après l'intervalle de 2 mois laissé pour sa mise en place, seulement 8 personnes sur les 25 ayant rempli

le deuxième formulaire, ont eu l'occasion de poser les 5 questions parmi lesquelles seulement 3 se sont servis de la fiche comptoir. Il peut y avoir plusieurs explications à cela :

- Le répondant n'a pas rencontré de patient présentant un mal de dos depuis plus de 3 mois durant le temps de l'enquête
- Le répondant n'a pas forcément pu ou pensé à imprimer ces fiches présentes dans le mail d'introduction de la campagne et de confirmation de réponse au formulaire ;
- Le répondant n'a pas toujours renseigné le reste de l'équipe officinale sur la formation et la présence de fiches

En prévoyant de tel problèmes de communications ou de moyens, nous avons demandé aux interrogés leur point de vue sur une potentielle distribution d'un kit de dépistage des patients à risque de SA par voie postale. La quasi-totalité d'entre eux la juge très utile ou du moins envisageable. La présence de ce kit déjà prêt à l'emploi favoriserait l'engagement de l'équipe officinale et la présence de fiche comptoir à proximité de l'espace de vente pourrait également constituer une sorte de stimulation à son utilisation au comptoir par un rappel visuel auprès de toute l'équipe officinale.

Concernant la faible mise en pratique du dépistage au comptoir, elle peut aussi s'expliquer par la rareté de la maladie. La faible prévalence de la SA était d'ailleurs notre principal argument pour développer une formation de type flash et nous a poussé à aller à l'essentiel en faisant une formation ludique articulée autour de 5 questions simples associées à des iconographies. Ce format a été apprécié par les interrogés et la moitié d'entre eux juge son contenu suffisant. Néanmoins, nous obtenons une amélioration des SEP après deux mois de 1.6

points concernant leur connaissance de la SA et de 1.3 points concernant leur prise en charge d'un mal de dos chronique. Ces résultats peuvent paraître décevants mais ils sont cependant à nuancer. L'évaluation par des QCM ou des mises en situation aurait pu donner des résultats différents et apporter un meilleur SEP aux interrogés. En effet, la répétition des informations données concernant une maladie rare et/ou peu rencontrée est essentielle et ainsi, un questionnaire aurait eu son utilité. Néanmoins, nous avons fait le choix de nous concentrer sur un aspect matériel pour atteindre cet objectif : la présence de la fiche au comptoir et l'utilisation d'iconographies associées à des informations sur la maladie pour créer une mémoire visuelle et permettre l'acquisition de réflexes au comptoir pour le pharmacien.

Malgré cela, il semble que l'aspect clinique de notre formation n'a pas été perçu par l'ensemble des pharmaciens interrogés. En effet, beaucoup d'entre eux se sont focalisés sur la nécessité d'obtenir plus de détails sur les traitements, raison pour laquelle ces derniers ont pu juger que leurs connaissances n'avaient que peu progressé sur la SA car ces dernières étaient trop pauvres sur ce plan-là. Néanmoins, il ne s'agit pas du but premier de cette formation puisque l'objectif est de sensibiliser à la détection d'une maladie plutôt qu'à l'aspect pharmacologique de sa prise en charge et finalement, très peu d'interrogés ont jugé nécessaire le fait de développer encore plus le concept de SpA ou les symptômes qui sont les éléments fondamentaux de la détection de la SA. On peut y voir ici un problème de culture de pharmacie clinique : le métier de pharmacien d'officine ayant du mal à se détacher de l'aspect pharmacologique, centré sur le produit, pour s'intéresser pleinement au malade. La pharmacie clinique vise à produire des soins pharmaceutiques. Ces soins correspondent à l'ensemble des attentions reçues par le patient, résultant de sa relation avec

l'équipe officinale. Elles peuvent être préventives, curatives, palliatives et peuvent concerner des produits de santé et/ ou d'autres déterminants de santé. Ces soins ont vocation à agir sur l'ensemble des besoins de soins du patient et pas seulement pendant ou après la délivrance d'un produit de santé (43). Les nouvelles missions du pharmacien, les formations continues associées et l'obligation de DPC des professionnels de santé vont permettre de faire évoluer les mentalités vers un versant plus clinique de notre métier et notre travail allait dans ce sens.

Conclusion

Les spondyloarthrites (SpA) sont des maladies rares et multifactorielles parfois difficiles à diagnostiquer. L'émergence de nouveaux critères pour une meilleure classification est encore relativement récente et permet un diagnostic plus rapide mais certains professionnels de santé n'en ont pas encore pris pleinement connaissance notamment les pharmaciens d'officine, qui sont moins sensibilisés à ces questions cliniques.

L'objectif de notre travail était de tester la faisabilité d'un dépistage des patients à risque de SpA à l'officine. A ces fins, nous avons réalisé une formation flash sur la spondylarthrite ankylosante, forme emblématique des SpA, et des formulaires d'évaluation de cette formation à destination de l'équipe officinale.

A la réception de la formation, les interrogés étaient invités à donner leur sentiment d'efficacité perçue (SEP) concernant leur connaissance, leur gestion d'un mal de dos chronique inflammatoire et la mise en place de cette formation à l'officine. Après un délai d'au moins 2 mois, un second questionnaire a été envoyé afin d'observer l'évolution de ce SEP mais aussi pour savoir si l'équipe officinale a pu mettre en place le dépistage, de quelle manière et dans quelle proportion. Des perspectives d'améliorations de la formation leur ont aussi été proposées.

Après avoir pris connaissance de la formation flash, ils estiment leur capacité à mettre en place le dépistage à 7.9/10. On notera que, sur les 47 pharmacies participantes au départ, 25 ont répondu au dernier formulaire et 8 l'ont mis en place. 5 pharmacies ont orienté au moins un patient vers un avis médical suite à l'interrogatoire. Le SEP évalue favorablement quel que soit la question posée. 48% des interrogés jugent le contenu de la formation suffisante quand 44%

souhaiteraient une partie plus développée sur les traitements. La distribution d'un kit de formation par voie postale serait envisageable pour 96% des interrogés.

Nos résultats soulignent l'envie de l'équipe officinale de mettre en place un dépistage au comptoir mais la difficulté de sa mise en pratique malgré une formation associée. L'aspect flash de la formation semble plus adapté qu'une formation continue classique en présentiel ou e-learning dans ce cas. Un envoi postal serait toutefois plus engageant pour l'ensemble de l'équipe officinale. Enfin, les demandes de compléments concernant la pharmacologie peuvent refléter le manque de connaissances dans ce domaine et/ou évoquent une difficulté à aborder l'aspect clinique des nouvelles missions à l'officine, point central de notre formation. A l'avenir, il serait donc intéressant que l'équipe officinale puisse satisfaire son obligation de développement professionnel continu (DPC) à travers des formations flash de pharmacie clinique.

THÈSE SOUTENUE PAR : Lucas DEMONT

TITRE :

DEPISTAGE DES PATIENTS A RISQUE AU COMPTOIR DE L'OFFICINE :
Exemple de la Spondylarthrite Ankylosante

CONCLUSION :

Les spondyloarthrites (SpA) sont des maladies rares et multifactorielles parfois difficiles à diagnostiquer. L'émergence de nouveaux critères pour une meilleure classification est encore relativement récente et permet un diagnostic plus rapide mais certains professionnels de santé n'en ont pas encore pris pleinement connaissance notamment les pharmaciens d'officine, qui sont moins sensibilisés à ces questions cliniques. L'objectif de notre travail était de tester la faisabilité d'un dépistage des patients à risque de SpA à l'officine. A ces fins, nous avons réalisé une formation flash sur la spondylarthrite ankylosante, forme emblématique des SpA, et des formulaires d'évaluation de cette formation à destination de l'équipe officinale.

A la réception de la formation, les interrogés étaient invités à donner leur sentiment d'efficacité perçue (SEP) concernant leur connaissance, leur gestion d'un mal de dos chronique et la mise en place de cette formation à l'officine. Après un délai d'au moins 2 mois, un second questionnaire a été envoyé afin d'observer l'évolution de ce SEP mais aussi pour savoir si l'équipe officinale a pu mettre en place le dépistage, de quelle manière et dans quelle proportion. Des perspectives d'améliorations de la formation leur ont aussi été proposées.

Après avoir pris connaissance de la formation flash, ils estiment leur capacité à mettre en place le triage à 7.9/10. On notera que, sur les 47 pharmacies participantes au départ, 25 ont répondu au dernier formulaire et 8 l'ont mis en place. 5 pharmacies ont orienté au moins un patient vers un avis médical suite à l'interrogatoire. Le SEP évolue favorablement quel que soit la question posée. 48% des interrogés jugent le contenu de la formation suffisante quand 44% souhaiteraient une partie plus développée sur les traitements. La distribution d'un kit de formation par voie postale serait envisageable pour 96% des interrogés.

Nos résultats soulignent l'envie de l'équipe officinale de mettre en place un dépistage au comptoir mais la difficulté de sa mise en pratique malgré une formation associée. L'aspect flash de la formation semble plus adapté qu'une formation continue classique en présentiel ou e-learning dans ce cas. Un envoi postal serait toutefois plus engageant pour l'ensemble de l'équipe officinale. Enfin, les demandes de compléments concernant la pharmacologie peuvent refléter le manque de connaissances dans ce domaine et/ou évoquent une difficulté à aborder l'aspect clinique des nouvelles missions à l'officine, point central de notre formation. A l'avenir, il serait donc intéressant que l'équipe officinale puisse satisfaire son obligation de développement professionnel continu (DPC) à travers des formations flash de pharmacie clinique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 15/11/22

LE DOYEN DE LA
FACULTÉ DE PHARMACIE

Pr Michel SEVE

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE

Université de Grenoble Alpes - Hôpital Sud
CHU Grenoble Alpes - Rhumatologie
D. Laurent GRANGE
Pharmacien / Apurisateur
10094104726

Laurent GRANGE

LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE

Benoit ALLENET

C.H.U. GRENOBLE ALPES

Pôle Pharmacie
Pr. Benoit ALLENET
N° ordre section : 90767-H
N° RPPS : 10001831758

Bibliographie

1. Spondylarthrite - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/spondylarthrite.html>
2. Comprendre la spondylarthrite ankylosante [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/spondylarthrite-ankylosante/definition-facteurs-favorisants>
3. Item 197 Spondyloarthrite - Rhumatologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.sid2nomade-1.grenet.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294769757000189#hl0001222>
4. Wendling D, Claudepierre P, Prati C. Pourquoi un diagnostic et une prise en charge précoces des spondyloarthrites ? Rev Rhum. 1 oct 2013;80(5):435-8.
5. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. Ann Rheum Dis. 1 nov 2011;70(11):1921-5.
6. Les Français et leurs attentes vis-à-vis des pharmaciens [Internet]. France. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: https://harris-interactive.fr/opinion_polls/les-francais-et-leurs-attentes-vis-a-vis-des-pharmaciens/
7. Kahn MF. Histoire de la spondylarthrite ankylosante. Rev Rhum Monogr. 1 sept 2014;81(4):216-7.
8. Masson E. Diagnostic précoce des spondylarthropathies [Internet]. EM-Consulte. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/175329/diagnostic-precoce-des-spondylarthropathies>
9. Claudepierre P, Wendling D, Breban M, Goupille P, Dougados M. Ankylosing spondylitis, spondyloarthropathy, spondyloarthritis, or spondylarthritis: What's in a name? Joint Bone Spine. 1 déc 2012;79(6):534-5.
10. Spondyloarthrite [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-18-0.php>


11. Épidémiologie et symptômes de la spondylarthrite axiale [Internet]. medportal | Das Portal für Angehörige medizinischer Fachkreise. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.medportal.ch/fr/epidemiologie-et-symptomes-de-la-spondylarthrite-axiale>
12. Concept général et pathogenèse des spondylarthropathies [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-509/concept-general-et-pathogenese-des-spondylarthropathies>
13. Rat AC. Épidémiologie de la spondyloarthrite au xxie siècle. Rev Rhum Monogr. 1 sept 2014;81(4):225-9.
14. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? Arthritis Care Res. 2012;64(9):1415-22.
15. Végvári A, Szabó Z, Szántó S, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Origine génétique de la spondylarthrite ankylosante. Rev Rhum. 1 déc 2009;76(12):1278-83.
16. Astier F, Guillot X, Cook-Moreau J. Épidémiologie, étiologie et physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante. Actual Pharm. 1 juin 2013;52(527, Supplement):1-5.
17. Schaeffer T, Truchetet ME, Richez C. Rôle des facteurs d'environnement dans les spondyloarthrites. Rev Rhum Monogr. 1 févr 2015;82(1):3-6.
18. Breban M. Microbiote intestinal et rhumatismes inflammatoires. Rev Rhum Monogr. 1 sept 2016;83(4):233-7.
19. Lee YK, Mazmanian SK. Has the Microbiota Played a Critical Role in the Evolution of the Adaptive Immune System? Science. 24 déc 2010;330(6012):1768-73.
20. Chung HY, Machado P, Heijde D van der, D'Agostino MA, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. Ann Rheum Dis. 1 juin 2012;71(6):809-16.
21. Garmendia J, Morey P, Bengoechea JA. Impact of cigarette smoke exposure on host-bacterial pathogen interactions. Eur Respir J. 1 févr 2012;39(2):467-77.

22. Spondyloarthrite en 100 questions [Internet]. [cité 7 mai 2022]. Disponible sur:
https://www.rhumatismes.net/index.php?p=62&id_bro=13
23. Wendling D, Claudepierre P. L'ossification dans les spondyloarthrites axiales. *Rev Rhum*. 1 juill 2013;80(4):357-62.
24. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1 juin 2009;68(Suppl 2):ii1-44.
25. Astier F, Guillot X, Bonnet C. Manifestations cliniques et diagnostic de la spondylarthrite ankylosante. *Actual Pharm*. 1 juin 2013;52(527, Supplement):6-9.
26. Dougados M, Etcheto A, Molto A, Alonso S, Bouvet S, Daurès JP, et al. Présentation clinique des patients souffrant de rachialgie inflammatoire chronique récente évocatrice de spondyloarthrite : la cohorte Desir. *Rev Rhum*. 1 déc 2015;82(6):378-85.
27. Van Praet L, Elewaut T, Elewaut D, Van den Bosch F. Inflammation chronique de l'intestin et rhumatismes inflammatoires : caractéristiques cliniques et paracliniques. *Rev Rhum Monogr*. 1 sept 2016;83(4):203-6.
28. Moltó A, Nikiphorou E. Comorbidities in Spondyloarthritis. *Front Med* [Internet]. 2018 [cité 11 nov 2022];5. Disponible sur:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00062>
29. Sibia J, Pham T, Sordet C, Jaulhac B, Claudepierre P. Spondylarthrite ankylosante et autres spondylarthropathies. *EMC - Médecine*. 1 oct 2005;2(5):488-511.
30. Quintrec JSGL. L'annonce diagnostique dans la maladie chronique. *Educ Thérapeutique Patient - Ther Patient Educ*. 1 déc 2010;2(2):S223-7.
31. Grimaldi A. Les défis de la maladie chronique. *JMV-J Médecine Vasc*. mars 2019;44(2):115.
32. Bailly F, Foltz V, Rozenberg S, Fautrel B, Gossec L. Les répercussions de la lombalgie chronique sont en partie liées à la perte du rôle social : une étude qualitative. *Rev Rhum*. 1 déc 2015;82(6):396-401.
33. Wendling D, Hecquet S, Fogel O, Letarouilly JG, Verhoeven F, Pham T, et al. Actualisation 2022 des recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la

prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite, incluant le rhumatisme psoriasique. Rev Rhum. 1 mai 2022;89(3):210-22.

34. ASAS | Slide Library - Results [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <http://slides.asas-group.org/app/slides/search?q=>
35. Gossec L, Baillet A, Dadoun S, Daien C, Berenbaum F, Dernis E, et al. Collection and management of selected comorbidities and their risk factors in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice in France. Joint Bone Spine. 1 oct 2016;83(5):501-9.
36. Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. Joint Bone Spine. 1 mai 2018;85(3):275-84.
37. Metsios GS, Moe RH, Kitas GD. Exercise and inflammation. Best Pract Res Clin Rheumatol. 1 avr 2020;34(2):101504.
38. Article L5125-1-1 A - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886688/
39. Article L1411-11 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031930722
40. Le dépistage - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Le-depistage>
41. Chapitre 1er : Dispositions générales (Articles L1161-1 à L1161-6) - Légifrance [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000020891756/#LEGISCTA000020892071
42. Article R4021-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038395109/2019-04-20
43. ALLENET B. Allenet, B. (2021). Endossons la terminologie internationale: pour les soins pharmaceutiques!. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien, 56(3), 227-228.

Annexes

	DCI	Spécialité	Biosimilaire	Indication	Posologie	EI / CI / IM	Informations complémentaires
Anti-TNF alpha	Adalimumab	HUMIRA (SC)	OUI A noter : Remsima (Infliximab) dispo en ville en SC	Souvent en 1 ^{ère} intention SpA (surtout si MICI, uvéïtes associées)	40mg toutes les 2 semaines ** 50mg une fois par mois	Sur-risque infectieux : infections VRH->VRB ou urinaires : arrêt du traitement si risque avéré	Médicaments d'exception ; PIH réservés à certains spécialistes Conservation entre +2 et 8°C, possible <25°C entre 2 et 4 semaines en fonction de la spécialité Changement fréquent de sites d'injection
	Certolizumab	CIMZIA (SC)					
	Golimumab	SIMPONI (SC)					
	Infliximab	REMICADE (IV) 					
	Etanercept	ENBREL (SC) (récepteur soluble)			25mg deux fois par semaine ou 50mg une fois par semaine	Sur-risque tumoral (cutanée ++, sous anti-TNF ++)	
Anti IL17	Sécukinumab	COSENTYX (SC)	Non	SpA (en 1 ^{ère} intention si Rpso) Evaluation en cours	160mg à S0, puis 80mg une fois par mois *** /	Réaction au point d'injection fréquente (surtout au début) Céphalées, fatigue, vertiges CI : infection active, hypoplasie médullaire, leucopénie, Sd d'immunodéficience préexistant	Surveillance : rechercher une infection avant introduction ; NFS et bilan hépatique avant et pendant le traitement Suivi avec chirurgien-dentiste et dermatologue tous les 6 ou 12 mois ; Nécessité d'une bonne hygiène bucco-dentaire et d'une protection solaire adaptée Encourager à la vaccination du patient et de son entourage notamment vis-à-vis de la grippe
	Ixéquizumab	TALTZ (SC)					
	Bimekizumab	BIZELIX (SC)					
	Brodalumab	KYNTHEUM (SC)					
Anti IL12/23	Ustekinumab	STELARA (SC)	Non	pSpA	Seul ou avec du méthotrexate 45mg à S0 et S4 Puis toutes les 12 semaines 90mg si > 100kg	IM : Autres DMARD (possible avec méthotrexate dans pSpA) vaccins vivants (nécessite arrêt temporaire du DMARD)	
	Guselkumab	TREMFYA (SC)	Non	pSpA	Seul ou avec du méthotrexate 100mg à S0 et S4 puis toutes les 8 semaines		

** : Dose de charge à 400mg à S0, S2, S4 puis 200 deux fois par mois ou 400mg une fois par mois.

*** : 150mg à S0, S1, S2, S3, S4 puis une fois par mois.

Selon la réponse clinique, possible augmentation à 300mg une fois par mois.

 : Disponible uniquement à l'hôpital

	DCI	Spécialité	Générique	Indication	Posologie	EI / CI / IM	Informations complémentaires					
csDMARDs	Méthotrexate (MTX)	NOVATREX (PO) IZIXATE (SC) METOJECT (SC) NORDIMET (SC) PREXATE (SC)	Oui IMETH (PO et SC)	Rpso	1 prise /semaine (palliers progressifs jusqu'à 25-30mg max) Association possible avec bDMARDs	Sur-risque infectieux : infections VRH>VRB ou urinaires : arrêt du traitement si risque avéré Perturbation de la NFS : arrêt si anomalies significatives	Médicaments d'exception ; PIH réservés à certains spécialistes Surveillance : rechercher une infection avant introduction ; NFS, bilan hépatique avant et pendant le traitement Suivi avec chirurgien-dentiste et dermatologue tous les 6 ou 12 mois ; Nécessité d'une bonne hygiène bucco-dentaire et d'une protection solaire adaptée					
								Léflunomide	ARAVA (PO)	Oui (PO)	100mg J1, J2, J3 puis 20mg/J	Toxicité hépatique, troubles digestifs, alopecie et photosensibilité sous MTX
								Sulfasalazine	Pas de spécialité en France	Oui (PO)	Hors AMM	Céphalées, fatigue, vertiges
PDE4i	Aprénilast	OTEZLA (PO)	Non	Rpso	Seul ou avec un bDMARD ****	CI : infection active, hypoplasie médullaire, leucopénie, Sd d'immunosévérité prééxistant, allaitement, grossesse et désir de grossesse (teratogène et mutagène)	Encourager à la vaccination du patient et de son entourage notamment vis-à-vis de la grippe					
	Upadacitinib	RINVOO (PO)	Non	SpA	15mg une fois par jour	IM : Autres DMARD, vaccins vivants (nécessite arrêt temporaire du DMARD)	Pour limiter les EI du MTX : Supplémentation en vit B9 48h après la prise de MTX ; Utilisation d'une forme SC ; Adaptation de la posologie à la fonction rénale					
JAKi	Tofacitinib	XELJANZ (PO)	Non									
	Filgotinib	JYSELECA (PO)	Non	Evaluation en cours	/							

**** : Schéma d'initiation du traitement par OTEZLA (Aprénilast)

**** : Schéma d'initiation du traitement par OTEZLA (Aprénilast)											
Jour 1		Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5		A partir de Jour 6	
Matin	10mg	Matin	10mg	Matin	10mg	Matin	20mg	Matin	20mg	Matin	30mg
Soir		Soir		Soir		Soir		Soir		Soir	

F : Disponible uniquement à l'hôpital

Annexe n°2 : csDMARDs, PDE4i et JAKi indiqués dans les SpA

(Novembre 2022)



Qu'est-ce que la spondylarthrite ankylosante (SA) ?

Il s'agit d'un **rhumatisme inflammatoire chronique**, appartenant à la **famille des spondyloarthrites**, qui touche **près de 180 000 personnes en France**. L'atteinte est **principalement axiale**, touchant les articulations du bas du dos (thoraco-lombaires, sacro-iliaques) mais des atteintes périphériques ou extra-articulaires peuvent aussi être observées (talalgies, uvéites, MICI, psoriasis...). Les **raideurs matinales** et l'**asthénie** sont caractéristiques.

Pourquoi la rechercher à l'officine ?

Le **retard diagnostique** de la SA est de **5 à 7 ans en moyenne** d'une part du fait d'un manque de connaissances du grand public mais aussi du milieu médical qui ne pense pas toujours à la rechercher. Le pharmacien d'officine, en tant que **1^{er} relai** pour l'entrée du patient dans le système de soin, doit savoir détecter une rachialgie inflammatoire car **plus la prise en charge adaptée est rapide, plus la qualité de vie du patient sera préservée**.

Comment la détecter au comptoir ?

Chez un patient souffrant d'un mal de dos depuis plus de 3 mois, **5 questions simples** permettent d'orienter vers une rachialgie inflammatoire, s'il y a au moins **4 affirmations**. Vous retrouvez ces questions au verso de cette fiche avec des précisions pour mieux les comprendre, les retenir et informer le patient.

Comment faire entrer le patient dans le parcours de soins ?

Si vous suspectez une SA, vous devez vous assurer que le patient a pleinement pris connaissance des informations que vous lui transmettez. Il ne s'agit que d'une **orientation vers un avis médical, pas d'un diagnostic**. Rappelez au patient d'aborder chaque point vu ensemble avec son médecin.

Qu'est-ce qui attend votre patient ?

Outre un **examen articulaire complet**, son médecin peut faire appel à de l'imagerie : une **radio du rachis et des sacro-iliaques** est souvent demandée en **1^{ère} intention** mais on peut passer à côté de la SA si l'atteinte est récente. Une **IRM** peut aussi être réalisée et offre de meilleurs résultats durant les phases de poussées.

Des **facteurs biologiques** peuvent être recherchés : la **CRP** et la **VS** qui sont des marqueurs de l'inflammation mais pas toujours concluants. Un facteur génétique prédisposant peut être recherché : le **HLA B27** qui est positif chez 90% des patients mais son absence n'exclut pas une SA.

Quels sont les traitements éventuels ?

En **1^{er} lieu** des AINS. Des mesures associées comme de la kinésithérapie mais aussi des biothérapies en seconde intention pour les formes les plus sévères, permettent de maintenir une bonne qualité de vie.

Comment accompagner votre patient ?

Il existe beaucoup d'idées reçues sur le mal de dos chez les jeunes. Cela peut entraîner de l'**isolement**, du **déni**, une **sensation d'incompréhension**. Outre l'aspect médicamenteux de la prise en charge, le pharmacien doit prendre en compte l'**aspect psychologique** de la maladie et **être à l'écoute du patient**.

Annexe n°3 : Recto de la fiche de formation à la détection de la SA à l'officine

Les 5 questions à poser à un patient souffrant d'un mal de dos depuis plus de 3 mois



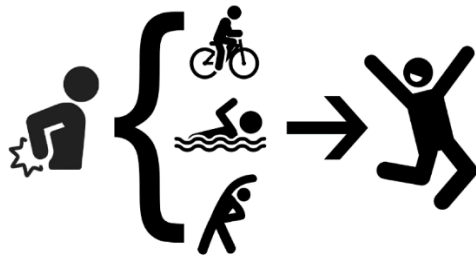
Votre mal de dos a-t-il débuté avant vos 45 ans ?

La SA se déclare généralement **entre 20 et 30 ans**, une **population jeune** qui ne pense pas **pouvoir souffrir d'un rhumatisme**. Cela peut rendre l'annonce difficile et le patient peut être dans le **déni** ou se sentir isolé. L'accompagnement par les soignants est donc essentiel.



Votre mal de dos s'est-il développé de manière insidieuse ?

C'est une maladie qui évolue souvent par des **phases de poussées/rémissions**, la douleur peut surgir sans raison apparente, changeant **en fonction de la localisation** ou de **l'intensité de l'inflammation**.



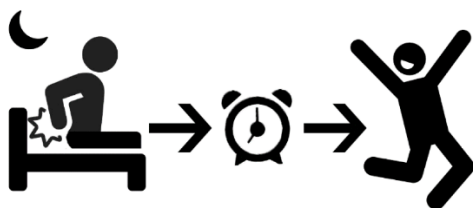
Votre mal de dos s'améliore-t-il lors des mouvements ou des activités ?

Une activité physique **régulière** permet de **lutter efficacement contre l'ankylose** et les **récidives** de poussées inflammatoires. Elle doit être **adaptée pendant ces poussées** mais doit être **maintenue le plus souvent possible**.



Remarquez-vous que le repos ne soulage pas votre mal de dos ?

La SA se caractérise par une **réaction inflammatoire** importante dans l'organisme ce qui entraîne une **fatigue intense**. Le **repos accentuant l'ankylose**, le patient se retrouve dans un **véritable cercle vicieux**.



Souffrez-vous, durant la nuit, d'un mal de dos qui s'améliore après votre lever ?

Durant le sommeil, **l'absence de mouvements** laisse s'installer l'ankylose et des **douleurs** peuvent réveiller le patient **en fin de nuit**. Le pic de cortisol et les mouvements au réveil permettent de soulager les symptômes après un **dérouillage matinal** plus ou moins long.

Si 4 «OUI» ou plus : orienter le patient vers son médecin

Annexe n°4 : Verso de la fiche de formation à la détection de la SA à l'officine

**Les 5 questions à poser à un patient souffrant
d'un mal de dos depuis plus de 3 mois**



Votre mal de dos a-t-il débuté avant vos 45 ans ?

OUI / NON



Votre mal de dos s'est-il développé de manière insidieuse ?

OUI / NON



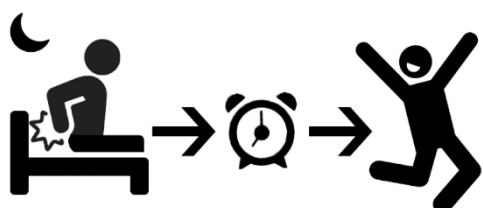
Votre mal de dos s'améliore-t-il lors des mouvements ou des activités ?

OUI / NON



Remarquez-vous que le repos ne soulage pas votre mal de dos ?

OUI / NON



Souffrez-vous, durant la nuit, d'un mal de dos qui s'améliore après votre lever ?

OUI / NON

Si 4 OUI ou plus : orienter le patient vers son médecin

Annexe n°5 : Recto de la fiche comptoir : à destination des patients



Cher confrère,

Dans le cadre d'une campagne de sensibilisation des pharmaciens à la détection de la spondylarthrite ankylosante (SA) à l'officine, nous proposons aux patients souffrant d'un mal de dos depuis plus de 3 mois de répondre à 5 questions. Ce questionnaire a été élaboré par un groupe d'experts dans le domaine des douleurs dorsales sur la base de recommandations internationales¹ :

- *Votre mal de dos a-t-il débuté avant vos 45 ans ?*
- *Votre mal de dos s'est-il développé de manière insidieuse ?*
- *Votre mal de dos s'améliore-t-il lors des mouvements ou des activités ?*
- *Remarquez-vous que le repos ne soulage pas votre mal de dos ?*
- *Souffrez-vous, durant la nuit, d'un mal de dos qui s'améliore après votre lever ?*

Quatre affirmations ou plus nous amènent à penser que le patient souffre peut-être d'une SA ou plus simplement d'un mal de dos de type inflammatoire. Il ne s'agit en aucun cas d'un diagnostic mais plutôt d'une orientation vers un avis médical.

Nous vous adressons donc **M/Mme**....., qui a répondu positivement à **4/5 reprises**, afin d'identifier les causes de son mal de dos et lui proposer une prise en charge appropriée.

Cachet de la pharmacie
Nom du pharmacien / Date du jour

Références :

¹ *Sieper J, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68:ii1-ii44.*

Annexe n°6 : Verso de la fiche comptoir : à destination des médecins traitants

Serment de Galien

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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.

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Titre de la thèse :

DEPISTAGE DES PATIENTS A RISQUE AU COMPTOIR DE L'OFFICINE :
EXEMPLE DE LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

Résumé :

Contexte : Les spondyloarthrites (SpA) sont des maladies rares et multifactorielles parfois difficiles à diagnostiquer. L'émergence de nouveaux critères pour une meilleure classification est encore relativement récente et permet un diagnostic plus rapide mais certains professionnels de santé n'en ont pas encore pris pleinement connaissance notamment les pharmaciens d'officine, qui sont moins sensibilisés à ces questions cliniques.

Objectif : Tester la faisabilité d'un dépistage des patients à risque de spondylarthrite ankylosante (SA), forme emblématique des SpA, au comptoir de l'officine

Matériels et Méthodes : Création d'une formation flash sur la SA et de formulaires d'évaluation de cette formation. A la réception de la formation, les interrogés étaient invités à donner leur sentiment d'efficacité perçue (SEP) concernant leur connaissance de la SA, leur gestion d'un mal de dos chronique inflammatoire et la mise en place de cette formation à l'officine. Après un délai d'au moins 2 mois, un second questionnaire a été envoyé afin d'observer l'évolution de ce SEP mais aussi pour savoir si l'équipe officinale a pu mettre en place le dépistage, de quelle manière et dans quelle proportion. Des perspectives d'améliorations de la formation leur ont aussi été proposées.

Résultats : Sur les 47 pharmacies participantes au départ, 25 ont répondu au dernier formulaire et 8 l'ont mis en place alors qu'elles estimaient leur capacité à mettre en place le dépistage à 7.9/10. 5 pharmacies ont orienté au moins un patient vers un avis médical suite à l'interrogatoire. Le SEP évalue favorablement quel que soit la question posée. 48% des interrogés jugent le contenu de la formation flash suffisant quand 44% souhaiteraient une partie plus développée sur les traitements. La distribution d'un kit de formation par voie postale serait envisageable pour 96% des interrogés.

Conclusion : L'équipe officinale est volontaire à la mise en place de dépistage de patient à risque au comptoir. Une formation flash semble adaptée pour les maladies rares comme la SA. Néanmoins, des freins existent : l'aspect pharmacologique, centré sur le produit, semble toujours primer sur l'aspect clinique, centré sur le malade, qui est pourtant essentiel dans nombre de nouvelles missions du pharmacien d'officine. L'obligation de développement professionnel continu (DPC) et la proposition de formations flash de pharmacie clinique par des organismes certifiés pourraient permettre une évolution des mentalités et des pratiques.

Mots clés : Officine, spondylarthrite ankylosante, spondyloarthrites, dépistage, pharmacie clinique, soins pharmaceutiques, formation, développement professionnel continu

Thèse soutenue le 8 décembre 2022

Membres du jury :

Pr ALLENET Benoit, président du jury
Dr GRANGE Laurent, directeur de thèse
Dr BARDET Jean-Didier

Spécialité : Officine