

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

N°

THESE
pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : RHUMATOLOGIE

par

Stéphanie GERARD BENOIST

née le 19 août 1980 à NANCY

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2008

**TRAITEMENT PAR ANTI-TNF α DE 203 FORMES AXIALES DE
SPONDYLARTHROPATHIES :**

PROFIL DES PATIENTS, ET REPOSE A 6 MOIS EN FONCTION DE LA SATISFACTION
OU NON DES CRITERES DE NEW YORK ET DES RECOMMANDATIONS FRANCAISES
POUR L'INSTAURATION DE CES TRAITEMENTS

Président : Monsieur le Professeur Yves MAUGARS

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Marie BERTHELOT

ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide Ribo-Nucléique

ASAS : Assessment of SpondyloArthritis international Society

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylarthritis Disease Activity

BASFI : Bath Ankylosing Spondylarthritis Fonctionnal Index

CRP : C Réactive Protéine

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

ESSG : European Spondylarthropathy Study Group

HLA : Human Leucocyte Antigene

HAQ : Health Assessment Questionnaire

IL23R : récepteur de l'InterLeukine 23

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

M0 : mois initial

M6 : à 6 mois

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale

NY : New-York

PASS : Patient Acceptable Symptoms State

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

SFR : Société Française de Rhumatologie

SPA : Spondylarthrite Ankylosante

T1/2 : demi-vie

TNF : Tumor Necrosis Factor

VS : Vitesse de Sédimentation

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION.....	p.9
2. SPA ET TRAITEMENT.....	p.11
<u>2.1. Généralités sur les spondylarthropathies.....</u>	<u>p.12</u>
2.1.a. Définition.....	p.12
2.1.b. Prise en charge.....	p.15
<u>2.2. Traitement médicamenteux hors biothérapie.....</u>	<u>p.16</u>
<u>2.3. Biothérapies.....</u>	<u>p.17</u>
3. PATIENTS ET METHODES.....	p.21
<u>3.1. Schéma de l'étude et patients.....</u>	<u>p.22</u>
<u>3.2. Analyse statistique.....</u>	<u>p.23</u>
4. RESULTATS.....	p.24
<u>4.1. Profil des 203 patients à l'introduction des anti-TNFα.....</u>	<u>p.25</u>
4.1.a. Patients.....	p.25
4.1.b. Molécules.....	p.25
4.1.c. Critères cliniques et interrogatoire.....	p.26
4.1.d. Critères biologiques.....	p.26
4.1.e. Critères d'imagerie.....	p.27
4.1.f. Validation des critères.....	p.27
<u>4.2. Efficacité à 6 mois du traitement, parmi les 175 patients étudiés.....</u>	<u>p.29</u>
4.2.a. Caractéristiques des 175 patients.....	p.29
4.2.b. Respect des critères de NY et/ou SFR, à l'initiation des anti-TNF α chez cet échantillon de 175 patients atteints de SPA.....	p.29
4.2.c. Amélioration de l'activité de la maladie après six mois de traitement	p.30
4.2.d. Amélioration à M6 selon le respect des critères de NY.	p.31

4.2.e. Amélioration à M6 selon le respect des critères SFR	p.33
4.2.f. Amélioration à M6 selon le nombre de paramètres de jugement global SFR respectés.....	p.35
4.2.g. Manque de corrélation de l'amélioration ASAS, avec l'âge, la durée de la SPA, et les scores de BASFI initiaux.....	p.38
4.2.h. La fibromyalgie n'affecte pas la réponse aux anti-TNF α	p.38
<u>4.3. Différence entre les traitements</u>	p.40
4.3.a. Réponse à 6 mois selon les molécules.....	p.40
4.3.b. Etanercept 25 ou 50 mg par semaine ?.....	p.40
5. DISCUSSION	p.42
<u>5.1. Profil</u>	p.43
<u>5.2. Réponse à M6</u>	p.44
<u>5.3. Biais de l'étude</u>	p.47
<u>5.4. Perspectives</u>	p.49
6. CONCLUSION	p.51
7. ANNEXES	p.53
8. INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES	p.60
9. REFERENCES	p.63

1. INTRODUCTION

La prise en charge thérapeutique des spondylarthropathies a été révolutionnée par les anti- TNF α , en particulier dans les formes à manifestation principalement axiale, résistant aux AINS.

En effet, seuls les AINS et la kinésithérapie avaient montré une efficacité dans les SPA.

De nombreuses études, en double-aveugle, sur les anti-TNF α dans les SPA, ont pu démontrer une amélioration significative des scores de BASDAI et ASAS, sur de longues périodes, déclenchant l'utilisation des biothérapies dans ce type de rhumatisme. Il a même été démontré que ces traitements induisaient une amélioration de la qualité de vie, encore meilleure que dans la PR. De plus, l'amélioration des symptômes est rapide et durable.

Les choix thérapeutiques sont parfois difficiles, malgré l'existence de recommandations, notamment les critères de NY et ceux de la SFR, auxquels les médecins sont parfois amenés à déroger dans leur pratique quotidienne.

L'étude rétrospective des 203 dossiers nantais de SPA du CHU (de 2002 à 2006) ayant reçu de l'Infliximab, de l'Etanercept et/ou de l'Adalimumab, permet de dresser un profil de patients choisis pour recevoir ces traitements, aux plans clinique, biologique, radiologique, indice d'activité et génétique, regardant s'ils répondent tous ou non aux critères de NY et SFR.

L'initiation de ces traitements est une question capitale pour la qualité de vie des patients, malgré les risques liés aux anti-TNF α [1, 2], mais également une question de santé publique, du fait des coûts engagés.

Puis nous avons étudié la réponse à 6 mois de traitement, selon la satisfaction ou non de ces critères à l'introduction des biothérapies, essayant d'affiner le profil des « répondeurs ».

En effet, il existe encore peu d'études concernant l'efficacité des anti-TNF α prescrits à des patients ne remplissant pas tous les critères de NY et/ou SFR. Ceux-ci peuvent néanmoins tirer un bénéfice de ces traitements, évitant une impasse thérapeutique.

2. SPA ET TRAITEMENTS

2.1. Généralités sur les spondylarthropathies

2.1.a. Définition :

Il s'agit d'une famille de rhumatismes inflammatoires, associant une inflammation des enthèses et une liaison avec l'antigène d'histocompatibilité de classe I HLA-B27 [3], regroupant plusieurs pathologies :

les SPA, le rhumatisme psoriasique, les rhumatismes liés aux MICI, les arthrites réactionnelles, les spondylarthropathies indifférenciées.

Les spondylarthropathies apparaissent le plus souvent vers 30-40 ans, leur prévalence atteint 0.3% de la population générale (identique à celle de la PR) [4], 1% de la population caucasienne.

Elles sont aussi fréquentes chez les hommes que chez les femmes.

La cause de ces pathologies est multi-factorielle, environnementale, infectieuse et génétique.

En effet, l'association avec le gène HLA B27 est rapportée, mais récemment un nouveau locus a été identifié : Il 23R (dernier congrès américain de Rhumatologie 2007).

Leurs conséquences en termes de handicap et de surmortalité représentent un véritable enjeu de santé publique : réduction significative de la qualité de vie, du score d'état de santé et diminution de l'aptitude au travail.

L'impact individuel est majeur, puisque dans 70% des cas à 15 ans d'évolution, une atteinte rachidienne fusionnante est constituée.

Cette évolution est très variable d'un patient à un autre.

Il existe deux grandes classifications des spondylarthropathies :

les critères d'Amor et ceux de l'ESSG.

- les critères d'Amor [5] : le diagnostic est posé si le score est supérieur ou égal à 6 points

Catégorie	Critère	Points
Signes cliniques ou histoire clinique	Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1 point
	Douleurs fessières uni- ou bilatérales	1 point
	Douleurs fessières à bascule	2 points
	Oligoarthrite asymétrique	2 points
	Doigt ou orteil « en saucisse »	2 points
	Talalgie ou autre enthésopathie	2 points
	Iritis	2 points
	Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite.	1 point
	Diarrhée moins d'un mois avant le début d'une arthrite	1 point
	Présence ou antécédent de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entérocolopathie chronique	2 points
Signes radiologiques	Sacroiliite radiologique ≥ stade 2 si bilatérale ou stade 3 si unilatérale	3 points
Terrain génétique	Présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédents familiaux de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocolopathies chroniques	2 points
Sensibilité au traitement	Amélioration en 48 heures des douleurs par AINS et/ou rechute rapide (48 h) des douleurs à leur arrêt	2 points

Tableau 1 : Les critères d' Amor

- les critères de l'ESSG [6] : un critère majeur + un critère mineur permettent le diagnostic

Critères majeurs	Douleurs rachidiennes inflammatoires (début avant 45 ans, amélioration par l'exercice, avec raideur matinale et durée > 3 mois)
	Synovites asymétriques ou prédominantes aux membres inférieurs
Critères mineurs	Antécédents familiaux : - SPA - uvéite aiguë - MICI - psoriasis - arthrite réactionnelle
	Psoriasis
	Maladie inflammatoire intestinale (entérocologie)
	Urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë dans le mois précédent l'arthrite
	Diarrhée aiguë
	Douleurs fessières à bascule
	Enthésopathie
	Sacroiliite radiologique (bilatérale si grade ≥ 2 , unilatérale si grade > 3)

Tableau 2 : Les critères de l'ESSG

Les stades radiologiques retenus dans ces classifications sont :

- stade 0 : pas d'atteinte radiologique
- stade 1 : érosion des berges, ostéopénie sous-chondrale
- stade 2 : érosion et apposition périostée
- stade 3 : entésophytes
- stade 4 : ankylose complète

Les SPA représentent les formes à prédominance axiale des spondylarthropathies, donc avec atteinte du rachis et/ou des sacro-iliaques.

Les critères de NY modifiés [7] en permettent le diagnostic (SPA définie par un critère clinique + un critère radiographique) :

- critères cliniques : a. lombalgies et raideur lombaire de plus de trois mois
 - 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 sujets de même âge et même sexe
- critère radiologique : sacroiliite de grade supérieur ou égal à 2 si bilatérale
 - ou** sacroiliite de grade supérieur ou égal à 3 si sacroiliite unilatérale

Le retard diagnostique est fréquent (5 à 8 ans), s'expliquant en partie par la non spécificité des symptômes initiaux, d'apparition insidieuse et variable [8], le délai d'apparition des signes radiographiques, et l'absence fréquente de syndrome inflammatoire biologique [9].

2.1.b. Prise en charge :

La prise en charge des SPA reste une question difficile et des recommandations ont été récemment rédigées sur l'utilisation des examens d'imagerie pour le diagnostic, la surveillance [9]; et le suivi clinique et biologique [10]. Le but étant d'améliorer la précocité du diagnostic (souvent très tardif), et la qualité du suivi.

Concernant les examens d'imagerie, on retient l'intérêt de l'IRM des sacro-iliaques et du rachis, nettement plus sensible que la radiographie standard dans les formes débutantes, si elle est réalisée en période douloureuse et dans les séquences adéquates.

Classiquement, les radiographies standard du bassin de face et du rachis lombaire F+P sont réalisées au moment du diagnostic.

Pour le suivi clinique et biologique, au moins une fois par an, les données à recueillir sont :

- appréciation globale du patient
- durée du dérouillage matinal

- nombre de réveils nocturnes
- consommation médicamenteuse
- recherche des localisations douloureuses (axiales, articulaires périphériques, enthésitiques)
- recherche de manifestations extra-articulaires
- métrologie rachidienne (distance doigts-sol, menton-sternum, C7-mur, L3-mur, inflexions latérales, tragus-mur, ampliation thoracique)
- examen des hanches (la coxite est un facteur de mauvais pronostic)

Et il est souhaitable de surveiller l'indice de BASDAI, plus étudié que le BASFI (voir annexe), sans oublier la CRP et la reprise des activités.

La prise en charge kinésithérapeutique est très importante afin de lutter contre l'ankylose et la raideur, et notamment la diminution de l'ampliation thoracique.

2.2. Traitement médicamenteux hors biothérapie

Des recommandations ont été établies par les Rencontres d'Experts en Rhumatologie 2006 [11] à ce sujet :

1. Dans le traitement d'une SPA symptomatique, il est indiqué d'utiliser un AINS en première intention et en l'absence de contre-indication.
2. Il n'y a pas de critère de choix d'une molécule d'AINS par rapport à une autre, y compris en cas d'inefficacité de l'AINS précédent. Avant de conclure à l'échec d'un AINS, il est souhaitable d'utiliser la dose maximale recommandée pendant une durée minimale de 2 à 4 semaines et d'adapter son administration à l'horaire des symptômes.
3. En cas de bonne réponse à un AINS, il est nécessaire de rechercher la dose minimale efficace. En l'absence de données suffisantes sur l'effet structural, la prescription continue systématique d'AINS n'est pas indiquée.
4. Il n'est pas conseillé d'utiliser la corticothérapie par voie générale dans la SPA sauf situations particulières.

5. En cas de douleurs sacro-iliaques prédominantes, résistantes aux AINS, il est conseillé de réaliser une infiltration cortisonique.
6. L'infiltration cortisonique de certaines enthésites peut être conseillée en cas d'efficacité insuffisante des AINS.
7. Il n'est pas indiqué de prescrire la sulfasalazine, le méthotrexate, le leflunomide pour le traitement des manifestations axiales de la SPA. En cas d'atteinte périphérique associée, la sulfasalazine pourrait être envisagée.

Le traitement de fond des formes axiales de spondylarthropathies, hors biothérapie, est très limité, contrairement aux formes périphériques, et surtout, aux PR. Les traitements de fond classiques n'ont en effet quasiment aucune efficacité sur les manifestations axiales de SPA [12].

En plus du retard diagnostique fréquent, une proportion non négligeable de patients reste mal contrôlée par les traitements conventionnels [13], augmentant le risque de séquelles et de handicap chez les patients.

2.3. Biothérapies

Les **anti-TNF α** ont révolutionné la prise en charge des SPA. En effet, plusieurs études observationnelles ou contrôlées randomisées ont démontré leur efficacité dans ce type de pathologie [8, 14-16], permettant d'obtenir une amélioration rapide, significative et durable de la maladie [17-25].

La prise en charge des spondylarthropathies a donc beaucoup évolué depuis les années 2000, bénéficiant notamment du travail du groupe ASAS, recherchant la standardisation des pratiques [26].

L'amélioration ASAS : réduction d'au moins 2 points ou 50% du BASDAI, et la baisse du BASDAI sont très significativement établies par des études en double-insu, perdurant au-delà de la période d'essai clinique [27, 28] et rendant l'usage des anti-TNF α consensuel dans ces indications [29].

L'amélioration de la qualité de vie procurée par ces traitements est encore plus marquée dans les SPA que dans les PR [30].

Au plan physiopathologique, la présence de TNF α , sous forme d'ARNm, a été mise en évidence au niveau de l'articulation sacro-iliaque chez des patients atteints de SPA active. Cette molécule fait partie des cytokines à action pro-inflammatoire, elle peut être sécrétée en excès dans le sang et les articulations lors de poussées de SPA notamment.

Au plan histologique, un tissu fibroblastoïde et des cellules inflammatoires envahissent la corticale osseuse adjacente à l'enthèse, induisant la synthèse de cytokines, notamment TNF α .

Il en résulte une néoformation vasculaire, la synthèse de cytokines pro-ostéoblaste, et une inflammation des structures adjacentes (os, cartilage, ligaments, membrane synoviale).

Ces phénomènes ont pour conséquence plus ou moins directe, une néoformation osseuse puis une ossification des enthèses, et enfin, une ankylose.

Les trois types de molécules anti-TNF α sont utilisés dans cette indication :

- l'**infiximab** (Remicade®), anticorps chimérique (murin-humain), T $\frac{1}{2}$ = 10 jours, en perfusions, AMM en mai 2003,
- l'**etanercept** (Enbrel®), récepteur soluble, T $\frac{1}{2}$ = 4-5 jours, en injections sous-cutanées, AMM en janvier 2004,
- l'**adalimumab** (Humira®), anticorps monoclonal humanisé, T $\frac{1}{2}$ = 14 jours, en injections sous-cutanées, AMM en juin 2006, étude ATLAS [22] .

Pour l'introduction des anti-TNF α , il faut :

- un diagnostic de SPA certain, posé par un médecin spécialiste,
- et l'absence de contre-indication à ces traitements, non dénués de risques et coûteux.

Les contre-indications absolues et relatives des anti-TNF α sont :

- les infections aiguës ou chroniques
- les situations à haut risque infectieux
- les néoplasies et hémopathies (sauf carcinome baso-cellulaire et cancer traité depuis plus de cinq ans et considéré comme guéri)
- lésion pré-cancéreuse
- insuffisance cardiaque sévère
- maladie démyélinisante
- grossesse et allaitement.

Les principaux effets indésirables sont les infections, réactivations de tuberculose, allergie et risque carcinologique.

Il est donc nécessaire de réaliser un bilan pré-thérapeutique rigoureux et d'informer le patient de la surveillance et des risques encourus.

Les critères de NY modifiés sont les critères diagnostiques reconnus dans la SPA, et des recommandations SFR [31-33] ont été établies afin de guider cette prescription, très proches des recommandations ASAS [34], et plus précises que des recommandations internationales déjà publiées au Canada [3], en Italie [35, 36], ou au Royaume-Uni [37].

Selon les recommandations SFR, on peut prescrire un traitement anti-TNF α dans les SPA si :

- le diagnostic de la maladie se réfère aux critères de NY modifiés, sinon les patients doivent avoir une atteinte inflammatoire des sacro-iliaques ou du rachis objectivée par une imagerie (notamment IRM),
- la maladie est active depuis au moins 4 semaines à 2 visites d'intervalle, avec un BASDAI supérieur ou égal à 40 **et**,
- le jugement global de l'activité par le médecin est supérieur à 4 sur 10, il est fondé sur les critères suivants : coxite active, synovites et/ou enthésites actives, uvéite active ou récidivante, VS ou CRP élevée, inflammation du rachis ou des sacro-iliaques en IRM, progression radiologique articulaire périphérique **et**,
- en cas d'échec des traitements conventionnels (au moins 3 AINS, incluant ou non la butazolidine, à dose maximale recommandée ou tolérée, sauf CI, pendant une période de 3 mois).

Cependant, les formes indifférenciées de spondylarthrites sont plus fréquentes que les SPA, certaines d'entre elles ne répondent que partiellement aux AINS ; et un certain nombre de patients

ne validant pas les critères nécessaires ont malgré tout sollicité de leurs rhumatologues une prescription d'anti-TNF α [38].

Or les études d'efficacité de ces traitements dans ces cas des spondylarthropathies sont encore peu nombreuses [39, 40], rendant les décisions thérapeutiques parfois très difficiles.

La qualité de la réponse aux anti-TNF α peut être étudiée selon :

- l'obtention du seuil d'amélioration défini par l'ASAS (amélioration du BASDAI de 50% ou d'au moins 20 points) [41],
- la réduction des scores de BASDAI entre J0 et M6 [42, 43],
- le pourcentage de patients à 6 mois ayant un score de BASDAI sous le seuil estimé comme « acceptable » PASS de 35 [44], et 48 [45].

3. PATIENTS ET METHODES

3.1. Schéma de l'étude et patients

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une cohorte de patients atteints d'une SPA et suivis dans le service de Rhumatologie du CHU de Nantes, chez qui un traitement par anti-TNF α a été débuté entre septembre 2001 et septembre 2006, soit **203 dossiers**.

Cette étude n'est pas randomisée.

La liste exhaustive des patients a été extraite de la base informatique du service, grâce au « codage » pour les spondylarthropathies, par le moteur de recherche du logiciel du CHU servant à la frappe des courriers adressés aux correspondants médicaux.

Les informations de chaque dossier ont été vérifiées, afin de compléter les données initiales de la base.

Le **diagnostic** de SPA était posé selon les critères d'Amor et/ou ESSG, et avec une atteinte à prédominance axiale (rachidienne et /ou sacro-iliaque).

Les patients ayant une forme à prédominance périphérique ont été exclus de l'étude.

Aucun patient ne participait à une étude de recherche clinique.

Les patients étudiés ont donc reçu, pendant au moins une semaine, au moins un des trois anti-TNF α disponibles actuellement dans cette indication : Adalimumab N=19 (9%), Infliximab N=55 (27%), Etanercept N=129 (64%).

La **durée** totale de traitement au moment des statistiques était de 16.6 +/- 11 mois.

Les différentes **caractéristiques** recensées ont été :

- âge du patient
- sexe
- ancienneté des douleurs
- prescripteur
- date d'introduction du traitement
- type d'anti-TNF α

- antécédents familiaux de SPA, psoriasis, MICI
- signes cliniques : rachialgies inflammatoires, sacro-iliite, enthésite, arthrite, fibromyalgie au début et à 6 mois de traitement, uvéite, MICI, polychondrite, psoriasis, acné, pustulose
- signes d'imagerie : sacro-iliite radiologique, IRM des SI avec ou sans signe d'inflammation ou érosions, IRM du rachis avec ou sans signe d'inflammation, IRM périphérique, coxite, scintigraphie avec ou sans fixation,
- HLA B27
- syndrome inflammatoire biologique
- BASDAI à J0 et M6 si possible, BASFI à J0 et M6, HAQ à J0 et M6
- amélioration, inefficacité, switch.

La **satisfaction ou non des critères de NY-ASAS et SFR** a été établie selon les recommandations officielles [7, 32].

Parmi les 203 patients initialement inclus, nous avons pu retrouver les BASDAI à 0 et 6 mois de traitement chez **175 patients**.

La **réponse au traitement à 6 mois** a donc été évaluée par :

- le pourcentage d'amélioration du taux de BASDAI
- l'amélioration ASAS
- le pourcentage de patients ayant atteint les seuils de BASDAI suivants : 48, 45, 40, et 35, après 6 mois de traitement par anti-TNF α .

3.2. Analyse statistique

L'ensemble des données a été saisi sur tableur EXCEL.

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SPSS-12.0, avec notamment les tests t de Student (variables continues) et de Chi-2 (variables catégorielles), et avec l'aide du Dr BERTHELOT.

4. RESULTATS

4.1. Profil des 203 patients à l'introduction des anti-TNF α

4.1.a. Patients :

Sur l'ensemble des 203 dossiers étudiés, l'âge moyen des patients était de 40 +/- 11 ans.
55% étaient des hommes (113/203).

L'ancienneté des SPA à l'introduction des traitements était de 12,5 +/- 9,2 années.

4.1.b. Molécules :

Parmi les 3 molécules prescrites :

- 64% des patients étaient sous Etanercept (129/203) dont 61% sous 50 mg par semaine et 39% sous 25 mg par semaine,
- 27 % sous Infliximab (55/203),
- 9 % sous Adalimumab (19/203).

Il s'agissait d'un échec antérieur à un anti-TNF α chez 17,5% des patients (13% à l'Infliximab et/ou à l'Etanercept chez 6%).

La répartition des molécules par année en nombre de patients (**tableau 3**) :

Année	2002	2003	2004	2005	2006	Total
INFLIXIMAB	3	3	18	21	10	55
ETANERCEPT	1	4	28	64	29	129
ADALIMUMAB	0	0	0	4	15	19

4.1.c. Critères cliniques et interrogatoire :

Les patients atteints de SPA souffraient de **rachialgies inflammatoires** dans 93% des cas (188/203), de **douleurs fessières** dans 73% des cas (149/203), et 28% avaient eu au préalable une infiltration sacro-iliaque (56/203).

Les patients souffraient d'**enthésites** dans 39% des cas, et une **fibromyalgie secondaire** a été évoquée chez 13% des patients (26/203).

Il s'agissait d'un **échec de traitement par au moins 3 AINS** dans 82% des cas.

Parmi les **pathologies associées** à la SPA :

- 12% avaient une uvéite (24/203),
- 8% avaient une maladie de Crohn (17),
- 2% avaient une recto-colite hémorragique (5),
- 5% avaient une entéro-colopathie associée (11),
- un seul patient souffrait de polychondrite,
- 4% souffraient d'acné (8) et 1% de pustulose (3).

Concernant les **antécédents familiaux** :

- 15% avaient des antécédents familiaux de SPA (31),
- 6% avaient un antécédent de psoriasis ou de maladie inflammatoire chronique intestinale (13).

Indices d'activité :

- le BASDAI à J0 était de 59.6 +/- 16.3 en moyenne [15-97]
(supérieur à 35 chez 95% des patients, supérieur à 40 chez 91% des patients, supérieur à 45 chez 83% des patients, supérieur à 50 chez 74% des patients)
- le BASFI à J0 était de 52.0 +/- 21.3 en moyenne [0-98]

4.1.d. Critères biologiques :

La présence du **HLA B27** était retrouvée chez 82% des patients.

Nous avons recensé un syndrome inflammatoire biologique chez 66% des patients, la **VS** moyenne était à 25 +/- 21 et la **CRP** moyenne à 23 +/- 25 (54% supérieurs ou égaux à 10 mg/l et 36 % supérieurs ou égaux à 20 mg/l).

4.1.e. Critères d'imagerie :

Parmi les 203 patients, 117 étaient classés au moins au stade 2 sur la **radiographie standard** des sacro-iliaques ou avec des signes d'érosion sur le **scanner** (59%).

Des syndesmophytes ou enthésophytes étaient mis en évidence sur les radiographies standard dans 36% des cas.

IRM :

une IRM des sacro-iliaques a été faite chez 41 patients (20%), elle retrouvait des signes d'inflammation dans 36% des cas et/ou des signes d'érosion dans également 36% des cas.

une IRM rachidienne a été prescrite pour 42 patients (21%), elle ne retrouvait des anomalies de SPA que dans 35% des cas.

une IRM des articulations ou enthèses périphériques a été faite chez 9 patients (4%), elle retrouvait des signes d'enthésite chez 6 patients et d'arthrite chez 3 patients.

Une scintigraphie osseuse avait été réalisée chez 66 patients (32%). Elle montrait des fixations des enthèses dans 46 % des cas et des articulations dans 37% des cas.

On recense 25 patients ayant une coxite à J0 (12%), et 8 patients, une arthrite destructrice (4%).

La **table 1** (colonne de gauche) récapitule les caractéristiques cliniques, biologiques et d'imagerie des patients à J0.

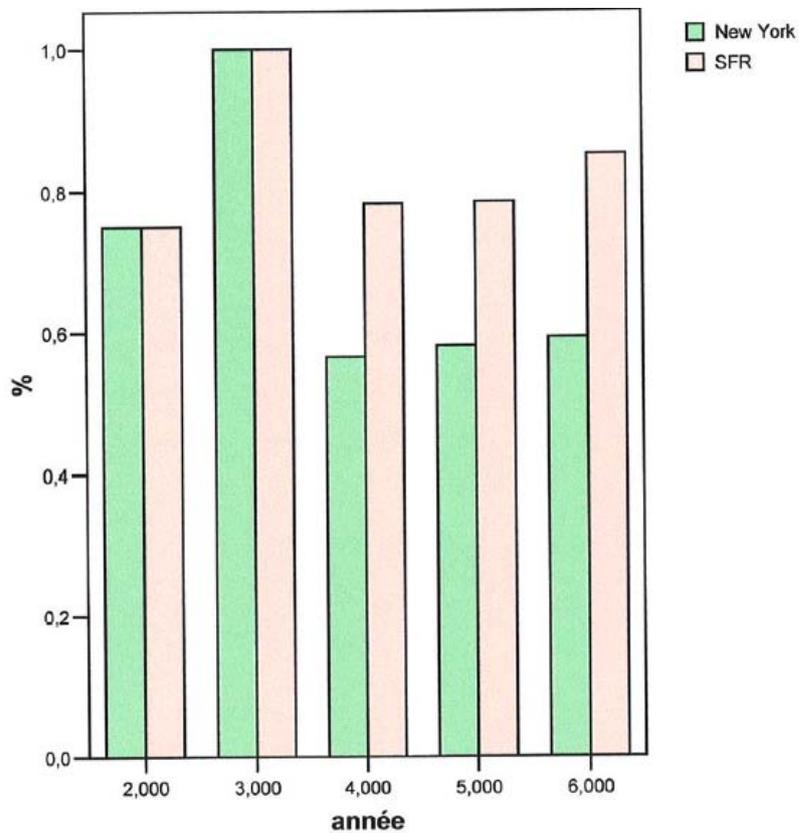
4.1.f. Validation des critères :

Les critères de **NY** étaient validés par 121 patients, soit 59%.

Les critères **SFR** étaient validés par 164 patients, soit 81%, ce pourcentage s'élèverait à 89% (180/203) si le score de BASDAI supérieur à 40 n'était pas exigé (11% des patients restant

« illégitimes »). Si le score requis à J0 était par contre supérieur ou égal à 45, 73% des patients valideraient encore les critères.

Figure 1 : Respect des critères de NY/SFR à l'introduction des anti-TNF α selon les années (203 patients)



4.2. Efficacité à 6 mois des traitements, parmi les 175 patients

4.2.a. Caractéristiques des 175 patients :

Parmi ces patients, 114 ont reçu de l'étanercept, 48 de l'infliximab, et 13 de l'adalimumab.

Les 203 patients n'ont pu être étudiés car les anti-TNF α avaient été arrêtés pour 12 d'entre eux, et nous n'avions pas de BASDAI à M6 pour les 16 autres, soit 175 patients.

On peut noter que 12/175 patients (7%) avaient déjà reçu un anti-TNF α , le plus souvent du fait d'une maladie inflammatoire chronique intestinale.

Les caractéristiques des 175 patients sont récapitulées dans la **table 1** (colonne de droite).

4.2.b. Respect des critères de NY et/ou SFR, à l'initiation des anti-TNF α chez cet échantillon de 175 patients atteints de SPA (BASDAI disponible à M0 et M6) :

Les critères de NY étaient respectés uniquement dans 57% des cas (99/175).

Les différences entre les patients satisfaisant ou non ces critères apparaissent dans la **table 2**.

Les critères SFR, quant à eux, étaient respectés dans 81% des cas (142/175), avec la présence d'au moins un des 6 paramètres de jugement global dans 88% des cas (154/175) (**table 2bis**).

Le nombre moyen de ces paramètres, présents au départ, était de 1.55 +/- 1.0.

Chez 22/175 (13%) patients, aucun paramètre n'était présent, un seul chez 72/175 (41%), deux chez 55/175 (31%), et trois ou plus chez 26/175 (15%).

Parmi ces items, le plus fréquemment recensé était le **syndrome inflammatoire biologique** (115/175 : 66%), puis une **enthésite** ou une **arthrite** (86/175 : 49%), une **coxite** active (22/175 : 13%), une **uvéite** active ou récidivante (20/175 : 11%), une inflammation des sacro-iliaques ou du rachis sur **IRM** (21/175 : 12%), et enfin une progression radiologique articulaire périphérique (8/175 : 5%).

Seuls 43 patients ont eu une IRM du rachis ou des sacro-iliaques durant les 6 mois précédant l'instauration des anti-TNF α .

La **table 2bis** récapitule donc les différences entre les patients satisfaisant ou non les critères SFR. Ceux qui ne les respectaient pas avaient moins souvent un sacro-iliite radiologique, et leur score de BASDAI à J0 était plus bas.

4.2.c. Amélioration de l'activité de la maladie après six mois de traitement :

Le BASDAI à M6 était à 33.7 +/- 22.3, soit une réduction moyenne de 27 +/- 22.7 par rapport à M0.

Chez 114/175 patients (65%), on a mis en évidence une amélioration d'au moins 20 points de BASDAI, alors qu'une détérioration du BASDAI n'a été trouvée que chez 12% des patients (21/175), par poussée récente de la maladie, ou échec secondaire aux anti-TNF α .

Parmi les 114 patients améliorés, la diminution moyenne du BASDAI était de 51.7 +/- 26.7%.

L'évolution du BASDAI peut être classée en pourcentage d'amélioration :

BASDAI x, pour x % d'amélioration

BASDAI 90 : atteint par 9% des patients

BASDAI 80 : 16%

BASDAI 70 : 25%

BASDAI 60 : 37%

BASDAI 50 : 49%

BASDAI 40 : 58%

BASDAI 30 : 69%

BASDAI 20 : 74%

Le pourcentage de patients ayant un BASDAI à M6 inférieur à 48 était de 74% (130/175), et 57 % (100/175) avaient un BASDAI à M6 inférieur à 35.

Ces deux seuils ont été choisis d'après les résultats d'études concernant le PASS [44, 45].

Certains patients (84/175 ou 48%) ont amélioré leur BASDAI de 20 points au moins ET de 50% ; et 65% des patients (114/175) ont rempli les critères de l'amélioration ASAS.

4.2.d. Amélioration à M6 selon le respect des critères de NY :

Le score de BASDAI à l'initiation du traitement était plus élevé chez les 99/175 patients satisfaisant les critères de NY (62 +/- 17 versus 58 +/- 16).

L'amélioration du BASDAI à M6 était plus importante dans ce groupe, sans être statistiquement significative ($t = 0,287$) : 28,6 +/- 21,8 versus 24,8 +/- 23,9, soit une diminution en pourcentage de 56 +/- 27% versus 46 +/- 25%.

La diminution d'au moins 20 points et de 50% ou plus du BASDAI était présente chez 53% des patients de ce groupe, versus 41% des patients sans les critères de NY.

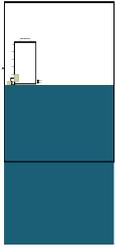
La diminution d'au moins 20 points ou de 50% ou plus du BASDAI était présente chez 70% des patients de ce groupe, versus 58% des patients sans les critères de NY.

Les pourcentages de patients atteignant l'amélioration BASDAI 90/80/70/60/50/40/30/20 étaient de 11/22/34/46/55/65/73/78 parmi les patients du groupe NY+, versus 5/8/12/24/42/50/63/70 (NY-).

BASDAI à M6	NY+	NY-
Inférieur à 48	79%	67%
Inférieur à 45	79%	65%
Inférieur à 40	71%	54%
Inférieur à 35	64%	49%

Tableau 4 : BASDAI à M6 selon le respect des critères de NY

Figure 2 : Boîtes à moustache (représentant 50% des valeurs les plus proches de la médiane, correspondant à la barre centrale), montrant les valeurs de BASDAI (exprimées sur une échelle de 0 à 100) juste avant et après 6 mois de traitement par anti-TNF α , chez les SPA satisfaisant (boîtes de droite) ou non (boîtes de gauche) les critères NY.



4.2.e. Amélioration à M6 selon le respect des critères SFR :

Les résultats étaient quasiment identiques à ceux du précédent paragraphe, la différence à 6 mois était toutefois plus prononcée entre les patients validant ou non les critères SFR et ceux validant ou non les critères de NY.

Le score de BASDAI à l'initiation du traitement était plus élevé chez les 142/175 patients satisfaisant les critères de SFR (62,8 +/- 14,3 versus 50,5 +/- 19,6).

L'amélioration du BASDAI à M6 était aussi plus importante dans ce groupe : 30,1 +/- 23 versus 13,6 +/- 16,8, soit une diminution en pourcentage de 53 +/- 27% versus 47 +/- 26%.

La diminution d'au moins 20 points et de 50% ou plus du BASDAI était présente chez 50% des patients de ce groupe, versus 39% des patients sans les critères SFR.

La diminution d'au moins 20 points ou de 50% ou plus du BASDAI était présente chez 69% des patients de ce groupe, versus 48% des patients sans les critères SFR.

Les pourcentages de patients atteignant l'amélioration BASDAI 90/80/70/60/50/40/30/20 étaient de 10/17/27/38/50/61/70/76 parmi les patients du groupe SFR+, versus 3/9/15/30/45/48/60/76 (SFR-).

BASDAI à M6	SFR+	SFR-
Inférieur à 48	77%	61%
Inférieur à 45	76%	61%
Inférieur à 40	65%	58%
Inférieur à 35	59%	51%

Tableau 5 : BASDAI à M6 selon le respect des critères SFR

Figure 3 : Boîtes à moustache montrant les valeurs de BASDAI juste avant et après 6 mois de traitement par anti-TNF α , selon le respect ou non des critères SFR.



4.2.f. Amélioration à M6 selon le nombre de paramètres de jugement global SFR respectés :

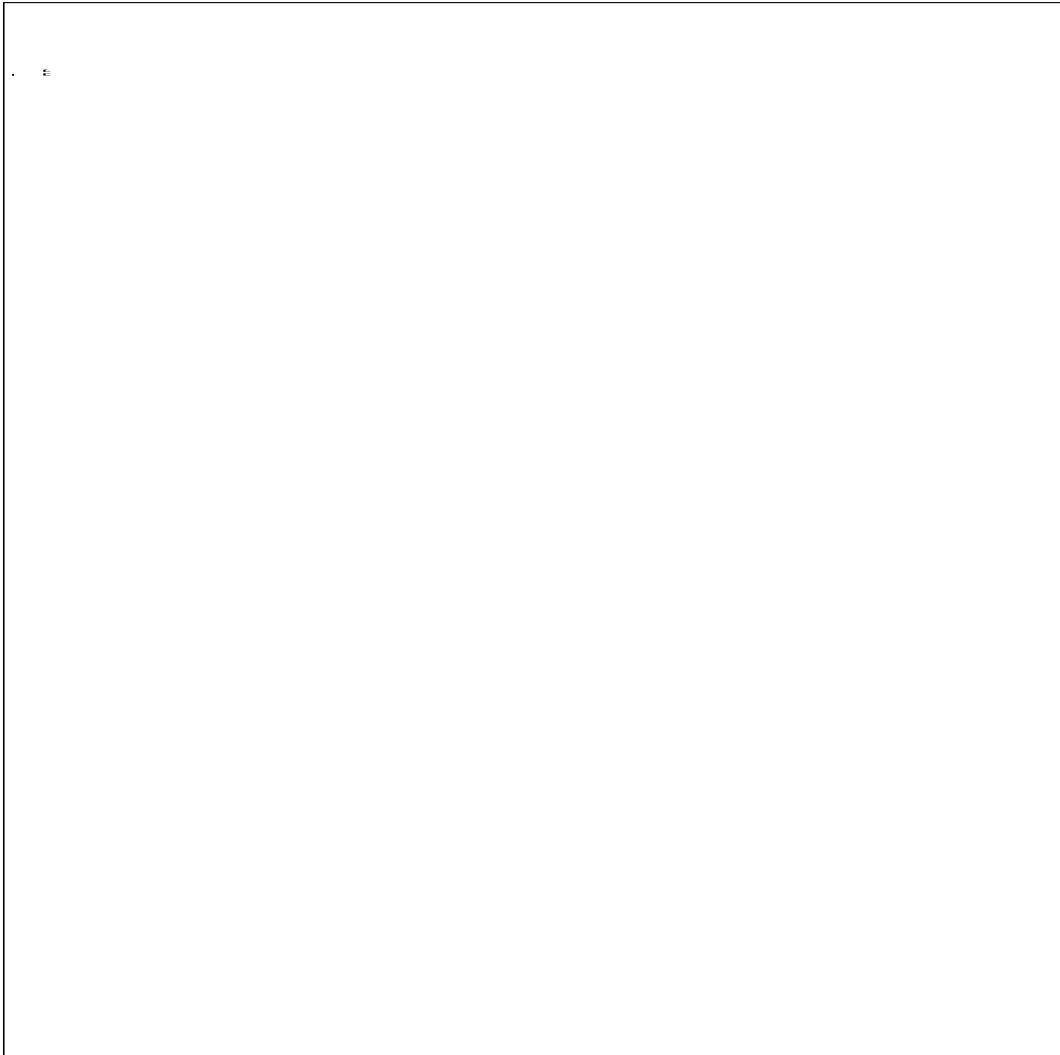
Il existait une association nette entre le nombre de paramètres SFR présents.

Parmi les 175 patients, 22 ne possédaient aucun critère SFR ; 72, un seul ; 55, deux critères et 26 patients, validaient plus de 2 paramètres.

	0 Critère	1 Critère	2 Critères	Plus de 2 Critères
BASDAI J0	59,4 +/- 13,4	58,3 +/- 14,9	62,2 +/- 18,6	63,8 +/- 16,0
BAISSE A M6	17,2 +/- 19,8	23,7 +/- 19,2	30,6 +/- 25,9	37,1 +/- 23,0
% BAISSE	41,6 +/- 25,9	47,3 +/- 25,9	57,0 +/- 26,9	60,6 +/- 25,3
BAISSE > 20	41%	58%	71%	88%
ASAS	45%	60%	69%	88%
BASDAI M6 < 35	41%	55%	64%	66%
BASDAI M6 <48	55%	69%	82%	85%
BASDAI 90	5	6	9	19
BASDAI 80	5	12	22	23
BASDAI 70	14	18	33	38
BASDAI 60	18	32	45	46
BASDAI 50	32	43	58	61
BASDAI 40	41	51	69	69
BASDAI 30	50	64	73	88
BASDAI 20	64	72	73	92

Tableau 6 : Résultats à M6 selon le nombre de critères SFR validés

La baisse du BASDAI augmentait avec le nombre de critères SFR validés, comme le montre la **figure 4** :



La qualité des réponses ASAS augmentait avec le nombre de « critères » SFR validés :

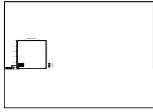


Figure 5 : Atteinte (1) ou non (0) de la réponse ASAS selon le nombre de critères SFR validés.

L'amélioration ASAS était principalement associée à une VS ou une CRP élevées à l'initiation du traitement ($p=0,01$), puis à une uvéite active ou récidivante ($p=0,035$).

Une $CRP \geq 10$ mg/l (56% patients) était prédictive d'un PASS 48 chez 86% des patients, d'une amélioration ASAS chez 78%, et d'un PASS 35 chez 68% ; versus 56%, 48%, et 41% chez les patients ayant une CRP inférieure à 10 mg/l.

4.2.g. Manque de corrélation de l'amélioration ASAS, avec l'âge, la durée de la SPA, et les scores de BASFI initiaux :

Aucune corrélation n'a pu être démontrée (test de Pearson), entre l'amélioration ASAS et l'âge du patient ($p=0,421$) ou la durée d'évolution de la SPA ($p=0,571$).

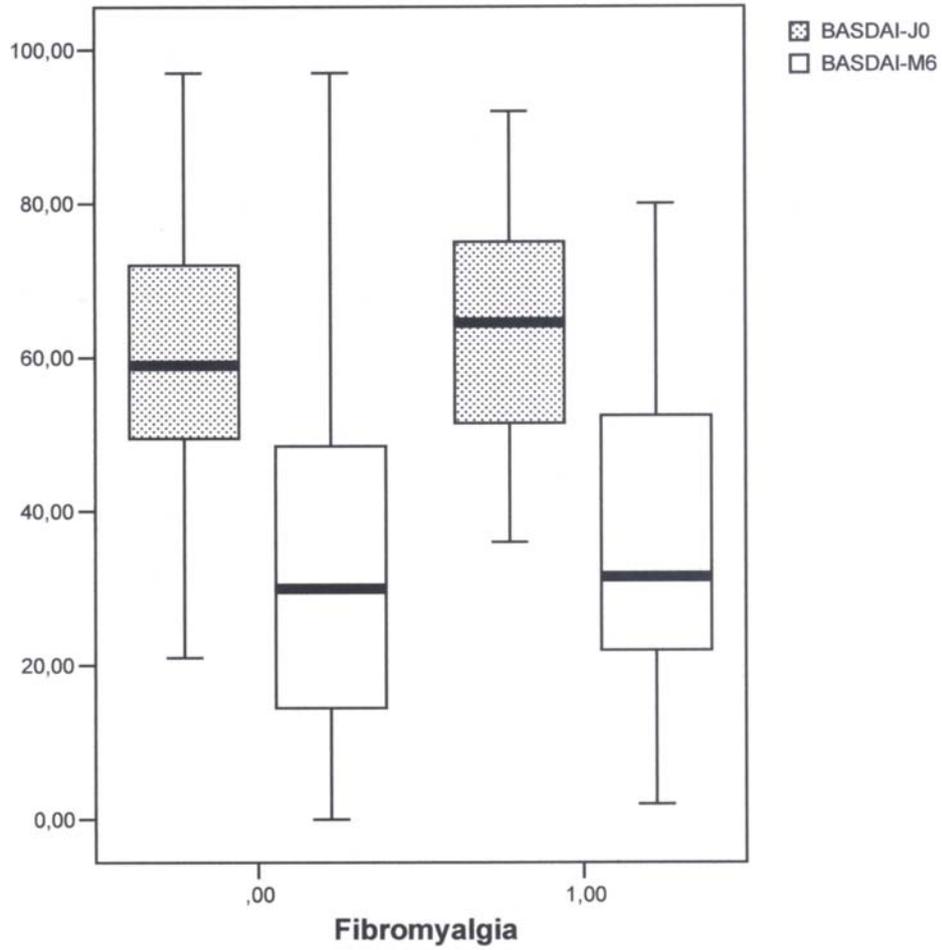
Cependant, on a noté une tendance entre un BASFI peu élevé au départ et l'amélioration ASAS ($p=0,089$).

4.2.h. La fibromyalgie n'affecte pas la réponse aux anti TNF α :

Les 24/175 patients (14%) avec des douleurs diffuses, diagnostiqués au départ comme SPA et fibromyalgie secondaire, ont aussi bien répondu aux anti-TNF α que les patients sans cette association.

Le pourcentage d'amélioration ASAS atteint était très proche entre les 2 groupes avec (67%) ou sans (65%) fibromyalgie secondaire ; et les PASS de 48 et 35 étaient respectivement atteints dans 71%/74% et 57%/58% des cas.

Figure 6 : Boîtes à moustache montrant le BASDAI à M0 et M6 du traitement anti-TNF α selon la présence (2 boîtes de droite), ou non d'une fibromyalgie secondaire, et illustrant la réduction similaire du BASDAI dans les 2 groupes



4.3. Différences entre les traitements

4.3.a. Réponse à 6 mois selon les molécules (**tableau 7**) :

Molécule prescrite	Infliximab	Etanercept	Adalimumab
BASDAI J0	59.9 +/- 17.3	60.3 +/- 15.8	65.0 +/-15.0
Différence M6-J0	14.3 +/-20	31.9 +/- 21.9	31.7 +/-22.9
Aggravation (% patients)	21%	6%	8%
Mieux de 20 points	42%	74%	69%
ASAS « ou »	44%	75%	61%
ASAS « et »	23%	59%	46%
BASDAI M6 < 35	35%	32%	54%
BASDAI M6 < 40	44%	73%	54%
BASDAI M6 < 45	56%	80%	77%
BASDAI M6 < 48	56%	81%	77%
Rémission	8	33	18
Incomplet	54	42	73
Décevant	21	14	0
Echec	15	11	9

4.3.b. Etanercept 25 ou 50 mg par semaine ?

Parmi les 114/175 patients traités par Etanercept, 72 (63%) étaient traités par 50 mg par semaine (dose habituelle) ; 42 (37%) recevaient 25 mg par semaine.

Dose prescrite	25 mg/semaine	50 mg/semaine
BASDAI J0	56.8 +/- 14.7	62.3 +/- 16.5
Différence M6-J0	30.1 +/-16.0 (54.6%)	32.9 +/- 24.9 (57.7%)
Mieux de 20 points	76%	72%
ASAS « ou »	74%	72%
BASDAI M6 < 35	31%	32%
BASDAI M6 < 40	29%	25%
BASDAI M6 < 45	19%	21%
BASDAI M6 < 48	19%	20%
Rémission	36%	32%
Incomplet	34%	46%
Décevant	22%	11%
Echec	10%	11%

Tableau 8 : Réponse à M6 selon la posologie d'Etanercept (25/50 mg)

Le nombre de patients ayant atteint le BASDAI 90/80/70/60/50/40/30/20 était :

- pour 25 mg/semaine : 10/21/31/45/57/64/81/86 en pourcentage
- pour 50 mg/semaine : 11/21/33/46/60/67/76/81.

Le traitement a été arrêté pour inefficacité chez 29% des patients (25 mg) versus 18% (50 mg), et switché pour inefficacité chez 18% versus 13%.

5. DISCUSSION

5.1. Profil

Notre étude décrit un profil de patients choisis selon un ensemble de critères, multifactoriels, pouvant être différents des critères établis de NY surtout, mais aussi des critères SFR.

En effet, les critères radiologiques de NY ne sont pas toujours respectés, et d'autres types d'imagerie apportent leur aide dans cette décision, s'ajoutant aux critères clinico-biologiques, même s'il existe des spondylarthrites sans sacro-iliite radiologique [46] .

Les résultats IRM sont parfois décevants, en partie à cause du fait que l'examen doit être réalisé pendant une poussée douloureuse de la maladie, pour être le plus sensible.

Deux études allemande (Landewe *et al*) et belge (Vander Cruyssen *et al*) sur le profil des patients SPA à l'introduction des anti-TNF α avaient montré l'importance portée à la sévérité des atteintes radiologiques, et aux critères d'activité clinique et biologique [47, 48] .

Les critères SFR, dans notre étude, sont plus souvent respectés que ceux de NY, apportant plus de souplesse dans la prescription [31, 32] .

Le choix d'un BASDAI à 40 comme condition à l'introduction des anti-TNF α est aussi arbitraire, il a été montré comme discriminant dans plusieurs études [49] . Dans l'étude du PASS (Patient Acceptable Symptom State), le cut-off du BASDAI était à 48 [45] . Mais ces valeurs sont très fluctuantes et l'absence de respect de ce critère n'a pas été le seul conduisant à déroger aux règles de prescription (11% de patients « illégitimes » si le BASDAI à 40 n'est pas requis).

De plus, il a déjà été démontré que le BASDAI peut varier très largement au cours du temps et que son interprétation sur un unique chiffre est discutable [50] .

La positivité du HLA B27 avait déjà été démontrée comme argument supplémentaire intéressant à l'introduction des anti-TNF α [51] .

Un autre élément intéressant au sein de cette cohorte est l'absence de variation significative des choix de prescription au cours des années étudiées, de 2002 à 2006.

La prescription peut également être influencée par la requête parfois insistante des patients, de plus en plus informés des progrès thérapeutiques [52].

Leur connaissance de la maladie est cependant parfois insuffisante [53], et la possibilité d'éducation thérapeutique est une question primordiale à l'initiation de tels traitements.

En effet, le patient doit être impliqué dans le suivi de sa maladie et particulièrement pour la surveillance des risques thérapeutiques et l'observance.

5.2. Réponse à M6

Dans cette cohorte de spondylarthropathies axiales traitées par anti-TNF α dans la «vraie vie », 42% des patients ne validaient pas les critères de NY de spondylarthrite ankylosante. Ces patient(e)s étaient plus souvent des femmes et étaient moins souvent porteurs(es) de l'antigène HLA-B27, mais leur CRP ou leur VS étaient plus souvent élevées par rapport à celles des patient(e)s validant les critères de NY. Ces patient(e)s étaient par ailleurs plus nombreux(es) à avoir fait des arthrites réactionnelles, ou à souffrir d'entérocolites inflammatoires ou d'enthésites. Enfin, leurs scores de BASDAI à J0 étaient plus élevés que ceux des patients satisfaisant les critères de NY.

La première conclusion de cette étude rétrospective est que les patients avec une spondylarthropathie axiale qui satisfont aux critères de NY [7], ont une réponse un peu meilleure que les autres aux anti-TNF α .

Le seuil d'amélioration ASAS [41] a en effet été atteint dans 70% (NY+) versus 58% (NY-) des cas (chi-2: 0,041).

Toutefois, les baisses de BASDAI dans les deux sous-groupes n'étaient pas statistiquement différentes (t-test = 0,287).

Pour raccourcir le délai entre le début des douleurs aiguës et le moment où un traitement par anti-TNF α est introduit, des **recommandations** plus souples pour le recours aux anti-TNF α ont été faites en France par Pham *et al* [32], très proches des prises de position du groupe ASAS.

Elles permettent ces traitements chez des patients ne présentant pas encore des signes manifestes de sacro-iliites de grade II sur les radiographies ou la tomodensitométrie : 81% des patients les

satisfaisaient (soit 23% de plus que pour les critères de NY qui n'étaient remplis que par 58% des patients).

Le principal motif de non respect de ces recommandations était une valeur de BASDAI à J0 sous le seuil de 40 (chez 14/33 patients). Tous ces patients avaient en fait eu des scores de BASDAI au dessus de 40 à plusieurs reprises avant la consultation hospitalière destinée à l'initiation des anti-TNF α , ceci motivant la prescription malgré l'amélioration passagère alors notée.

Les patients avec des formes axiales de spondylarthropathies qui satisfaisaient les recommandations de la SFR [32], ont vu leur score de BASDAI baisser davantage.

Le seuil ASAS [30] a en effet été atteint dans 69% (SFR+), versus 48% (SFR-) des cas (Chi-2: 0.0001), et la différence de réduction des scores de BASDAI entre J0 et M6 s'est avérée statistiquement significative ($t = 0,0001$).

De plus, le degré de satisfaction des **6 paramètres cliniques et paracliniques** pour aider à la décision du prescripteur, issus des recommandations, était associé au niveau de baisse à 6 mois du BASDAI.

En effet, le seuil ASAS d'amélioration a été atteint chez 45%/60%/69%/88% des patients avec 0/1/2/ ≥ 3 de ces paramètres, respectivement. Une élévation de la VS ou de la CRP était le critère le plus souvent rempli, et une élévation de la CRP au dessus de 10mg/l était déjà, à elle seule, assez prédictive d'un meilleur résultat (seuil de réponse ASAS atteint chez 78% des patients, versus 48% de ceux avec une CRP basale inférieure à 10mg/l).

Cette observation ne fait que confirmer ce phénomène déjà observé par Rudwaleit *et al* [54], Davis *et al* [55], et Cheung *et al* [56].

En d'autres termes, plus la spondylarthropathie axiale est typique et évolutive, mieux les patients répondent aux anti-TNF α .

Néanmoins, la seconde conclusion de cette étude rétrospective pourrait être qu'un grand nombre de patients n'ayant satisfait ni aux critères de NY, ni aux recommandations de la SFR, ont pourtant bien ou très bien répondu aux anti-TNF α .

Un seuil de réponse ASAS a ainsi été obtenu chez la majorité (58%) des patients ne validant pas les critères de NY, et presque la moitié (48%) de ceux dérogeant aux recommandations de la SFR, y compris le sous-groupe des patients n'ayant aucun des six paramètres de gravité proposés pour

guider le clinicien dans son choix (dans lequel 45% des patients avaient atteint le seuil de réponse ASAS à 6 mois).

Même si une part de ces améliorations pourrait être en rapport avec un retour à la moyenne de l'activité de ces spondylarthropathies, l'ensemble des résultats suggère que les meilleurs critères ou recommandations ne peuvent prédire encore avec une grande fiabilité quelles spondylarthropathies axiales répondront bien ou non aux traitements par anti-TNF α .

Cette observation va dans le sens de l'enquête internationale menée en 2003 par Pham *et al* qui avaient constaté que les décisions des médecins, confrontés aux patients, divergeaient assez souvent des recommandations de l'ASAS [33], du fait peut-être de la prise en compte d'autres arguments pour faire un essai d'anti-TNF α que ceux listés dans les recommandations.

Elle recoupe également la conclusion de Luc *et al*, qu'une élévation de la CRP ne devrait pas être un pré-requis à un essai d'anti-TNF α dans les spondylarthropathies axiales, ces traitements pouvant être durablement efficaces et poursuivis chez des patientes avec des CRP tout à fait normales à J0 [57].

Ainsi, même si la satisfaction des critères augmente la probabilité d'une bonne réponse, près de la moitié des patients ne validant pas ces critères ou ne correspondant pas à ces recommandations répondent bien ou très bien à ces traitements.

Les médecins rétifs au calcul du degré d'amélioration minimal pour parler d'un seuil ASAS, peuvent préférer juger de l'efficacité des anti-TNF α en fonction de la baisse ou non du BASDAI sous des seuils de BASDAI jugés « acceptables », même si ces deux modes de jugement ne sont pas tout à fait superposables.

64% des patients validant les critères de NY, et 66% de ceux partageant au moins deux paramètres de sévérité de la SPA issus des recommandations de la SFR, avaient au bout de 6 mois de traitement des scores de BASDAI sous le seuil de 35, versus 49% de ceux sans les critères de NY, et 41% de ceux ne satisfaisant pas aux recommandations de la SFR.

L'usage d'un seuil de BASDAI acceptable de 48 à M6 [45] aurait induit un plus grand pourcentage de bons répondeurs, et celui de 35 [44], de plus faibles pourcentages.

Les chiffres détaillés plus haut à propos du seuil de réponse ASAS sont plus proches de ceux obtenus en utilisant un seuil de BASDAI « acceptable » de 40, même si 17 patients ayant atteint le

seuil ASAS avaient encore à M6 un BASDAI supérieur à 40, et qu'à l'inverse 15 patients avec un BASDAI à M6 inférieur à 40 n'avaient pas atteint le seuil ASAS d'amélioration.

On remarque aussi que la réponse à M6 varie entre les molécules avec une efficacité moindre de l'**Infliximab**, mais que l'on peut expliquer de différentes manières :

- effet « fin de dose », du fait de l'intervalle entre les perfusions,
- plus grande sensibilité de ce fait aux fluctuations naturelles des SPA,
- usage au CHU de Nantes d'une plus faible posologie de départ de l'**Infliximab** (3mg/kg),
- anticorps anti-chimériques,
- sélection de patients plus « difficiles » psychologiquement, rapprochant la surveillance hospitalière et améliorant l'observance.

Enfin, les résultats de cette étude confirment la très faible différence d'efficacité entre 25 et 50 mg d'**Etanercept** par semaine [58], surtout pour les signes objectifs.

5.3. Biais de l'étude

Notre étude comporte des biais :

- son caractère rétrospectif,
- le mélange de patients traités par les trois anti-TNF α disponibles à ce jour,
- le début du traitement à des dates différentes entre 2003 et 2006, les résultats étant toutefois restés comparables d'une année sur l'autre.

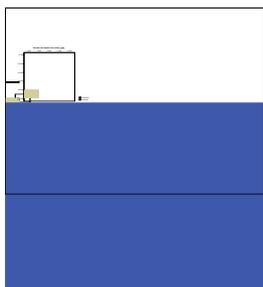


Figure 7 : Absence de variation significative de BASDAI à M0 et M6, selon les années de prescription.

Une autre limite de cette étude tient au fait que le score du BASDAI à 6 mois manquait dans 28 des 203 dossiers initiaux, soit du fait de l'arrêt de l'anti-TNF α durant cette période (N = 12), soit pour d'autres raisons.

Ceci a pu biaiser les résultats en faveur des bons répondeurs (« completers only »). Réciproquement, 12/175 patients (7%) avaient déjà été traités par un autre anti-TNF α , le plus souvent du fait d'une entérocolite, ce qui a pu induire un biais dans l'autre sens (patients plus susceptibles de moins bien répondre aux TNF α).

Les caractéristiques à J0 des 175 patients étudiés, pour lesquels les scores BASDAI étaient disponibles tant à J0 qu'à M6, étaient tout à fait comparables à celles des 203 patients initialement recensés.

Il pourrait aussi être argumenté que la plupart de ces patients étaient déjà au courant de l'effet souvent marqué des anti-TNF α , ce qui a pu induire un biais d'attente venant majorer l'appréciation des résultats à M6.

Enfin, la réponse aux anti-TNF α n'a été évaluée qu'au terme de 6 mois de traitement, et les résultats auraient pu être différents au terme d'un an de suivi, du fait d'échappements différés, comme suggéré par une étude de Braun *et al* en 2007, ayant constaté que seulement 55% des patients souffrant de SPA étaient encore traités par infliximab, 5 ans après l'institution de cette thérapeutique [59].

5.4. Perspectives

En dépit de toutes ces réserves, la constatation que le seuil d'amélioration ASAS était atteint après 6 mois de traitement par anti-TNF α chez 58% de nos 74 patients souffrant de spondylarthropathie à prédominance axiale ne validant pas les critères de NY, et 48% de nos 33 patients ne satisfaisant pas aux recommandations de la SFR, suggère fortement que les anti-TNF α pourraient soulager efficacement beaucoup de patients avec des formes encore indifférenciées de spondylarthropathies (uSpA), en particulier celles à l'origine de taux élevés de CRP.

Des études prospectives en double-insu versus placebo sur un grand nombre de spondylarthropathies indifférenciées de la «vraie vie» pourraient permettre de le confirmer ou non.

Ce type d'étude gagnerait à évaluer le rapport coût-efficacité d'une telle surenchère thérapeutique, d'autant que, même pour les formes typiques de spondylarthrite ankylosante, le recours aux anti-

TNF α a été récemment considéré comme à l'origine d'un surcoût marqué non compensable par les améliorations induites [60] .

L'intérêt de la précocité de ces traitements dans les SPA et leur impact structural est également une question importante sur l'existence d'une « fenêtre d'opportunité thérapeutique », que l'on connaît déjà dans la PR.

En effet, la relation entre l'inflammation et les dégâts structuraux osseux dans la SPA n'a pas été démontrée [61]. Il existerait un découplage entre l'inflammation et la formation osseuse, pour laquelle le rôle du **TNF α** n'est pas encore été complètement élucidé [62,63].

Les signes inflammatoires rachidiens en **IRM** diminuent cependant significativement sous anti-TNF α , même si les phénomènes d'ossification progressent, comme l'ont montré Van der Heijde *et al* en 2007, jusqu'à 2 ans de traitement par Infliximab.

Ces données pourraient donc encourager à traiter **précocement** les SPA, les anti-TNF α étant actifs sur l'inflammation, avant l'enclenchement des ossifications inappropriées [64].

6. CONCLUSION

Des réunions d'experts ont déjà permis d'établir des recommandations pour le suivi clinico-biologique [10], radiologique [9], et thérapeutique (hors biothérapie) [11], afin d'améliorer et uniformiser la qualité de la prise en charge des patients atteints de SPA.

Concernant les biothérapies, seulement 58% des formes axiales de spondylarthropathies traitées par anti-TNF α dans la « vraie vie », remplissaient les critères de NY, mais 81% satisfaisaient aux recommandations de la SFR, et ces dernières prédisaient mieux la réponse thérapeutique à M6, que les critères de NY.

Toutefois, 58% des formes axiales de spondylarthrite ne remplissant pas les critères de NY et 48% de celles ne répondant pas aux recommandations de la SFR, avaient tout de même atteint le seuil d'amélioration ASAS après 6 mois de traitement.

Le choix des biothérapies reste difficile, individualisé selon les patients, risqué et coûteux, s'inscrivant dans une politique de santé publique, et nous obligeant à respecter une grande rigueur de prescription.

Le strict respect des recommandations officielles est parfois inenvisageable, et le rhumatologue peut être amené à s'en écarter dans le but d'améliorer la qualité de vie du patient, en le justifiant explicitement.

7. ANNEXES

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

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

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

Absent-----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-----Extrême

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

Absent--|-----Extrême

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

Absent-----Extrême

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

Absent-----Extrême

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

0 -----1/2-----1-----1/2----- 2 heures ou plus

Mode de calcul :

En premier lieu, calculer la moyenne aux réponses 5 et 6. Puis, calculer la moyenne des 5 valeurs (la valeur moyenne des réponses 5 et 6 et la valeur des réponses aux 4 premières questions). Le score va donc de 0 à 100.

GARRETT S., JENKINSON T., KENNEDY L.G., WHITELOCK H., GAISFORD P., CALIN A. – A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis : the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol 1994, 21 (12) 2286-2291.

BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index)

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

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

Sans aucune difficulté ----- Impossible

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

Sans aucune difficulté ----- Impossible

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

Sans aucune difficulté ----- Impossible

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

Sans aucune difficulté ----- Impossible

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

Sans aucune difficulté ----- Impossible

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

Sans aucune difficulté ----- Impossible

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

Sans aucune difficulté ----- Impossible

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

Sans aucune difficulté ----- Impossible

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

Sans aucune difficulté ----- Impossible

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

Sans aucune difficulté ----- Impossible

Mode de calcul: La valeur du BASFI est la moyenne des valeurs obtenue aux 10 questions. Le score va donc de 0 à 100.

CALIN A., GARRETT S., WHITELOCK H., KENNEDY L.G., O'HEA J., MALLORIE P., JENKINSON T. – A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis : the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. J. Rheumatol., 1994, 21, 2281-2285.

Table 1 : Caractéristiques cliniques, biologiques, et d'imagerie des patients à J0.

	203 patients traités par anti-TNF α pour une SpA axiale	175 patients avec BASDAI à J0 et M6
Age (années)	40 +/- 11	40 +/- 12
Hommes/Femmes	113/90	98/77
Durée de la maladie (années)	12,5 +/- 9	13,1 +/- 9
ATCD d'arthrite réactionnelle	3% (7/203)	4% (7/175)
Rachialgies inflammatoires	93% (188/203)	93% (162/175)
Fessalgie inflammatoire	73% (149/203)	74% (129/175)
ATCD d'infiltration SI	28% (56/203)	29% (50/175)
Critères de NY	59% (117/203)	57% (99/175)
IRM des SI	20% (41/203)	19% (33/175)
Inflammation SI en IRM	36% (15/41)	30% (10/33)
IRM du rachis	21% (42/203)	20% (36/175)
Inflammation du rachis en IRM	35% (15/43)	33% (12/36)
IRM d'articulation ou d'enthèses	4% (9/202)	5% (8/175)
Enthésite en IRM	6/9	5/8
Synovite en IRM	3/9	3/8
Scintigraphie osseuse	32% (66/203)	32% (56/175)
Enthésite en scintigraphie	46% (32/66)	50% (28/56)
Arthrite en scintigraphie	37% (24/65)	34% (19/56)
Coxite	12% (25/201)	13% (22/175)
Autre arthrite destructrice	4% (8/202)	5% (8/175)
Enthésite active	39% (78/200)	41% (70/175)
Uvéite active ou récidivante	12% (24/203)	11% (20/175)
Maladie de Crohn	8% (17/203)	7% (13/175)
Rectocolite hémorragique	2% (5/203)	3% (5/175)
Entérocolite indifférenciée	5% (11/203)	5% (9/175)
Polychondrite	0.5% (1/203)	1% (1/175)
Psoriasis	10% (21/203)	12% (21/175)
Acné sévère ou pustulose	5% (11/203)	6% (10/175)
ATCD familial de SPA	15% (31/203)	17% (29/175)
HLA-B27 :	82% (149/182)	81% (126/155)
Elévation de VS ou de CRP à J0	66% (131/200)	66% (115/175)
VS à J0 (mm, 1ère heure)	25 +/- 21	25 +/- 21
CRP à J0 (mg/l)	23 +/- 26	23 +/- 25
CRP \geq 10mg/l	54%	56%
CRP \geq 20mg/l	36%	37%
BASDAI-J0	59,6 +/- 16,3	60,5 +/- 16,1
BASDAI-J0 > 35	95%	96%
BASDAI-J0 > 40	91%	92%
BASDAI-J0 > 45	83%	85%
BASDAI-J0 > 50	74%	77%
BASFI-J0	52 +/- 21,3	52,7 +/- 21,0

Table 2 : Caractéristiques des 175 patients avec BASDAI à J0 et M6, selon la satisfaction ou non des critères de New-York à J0.
(Les résultats du t-test ou du Chi-2 apparaissent pour les différences significatives)

	Critères de NY+ N = 101	Critères de NY- N = 74	
Age (années)	39 +/- 11	41 +/- 12	
Hommes/Femmes	69/32	29/45	0,0001
Durée de la maladie (années)	15,3 +/- 9	10,1 +/- 9	(t = 0,0001)
Atcds d'arthrite réactionnelle	0% (0/101)	9% (7/74)	0,002
Rachialgies inflammatoires	96% (96/101)	88% (65/74)	
Fessalgie inflammatoire	88% (88/101)	55% (41/74)	0,0001
ATCD d'infiltration SI	28% (28/101)	30% (22/74)	
Critères de NY	100% (101/101)	0% (0/74)	0,0001
IRM des SI	13% (13/101)	27% (20/74)	0,015
Inflammation SI en IRM	36% (15/41)	20% (4/20)	
IRM du rachis	22% (22/101)	18% (13/74)	
Inflammation du rachis en IRM	41% (9/22)	21% (3/14)	
IRM d'articulation ou d'enthèses	2% (2/101)	8% (6/74)	
Enthésite en IRM	50% (3/6)	100% (2/2)	
Synovite en IRM	43% (3/7)	100% (1/1)	
Scintigraphie osseuse	19% (19/101)	50% (37/74)	0,0001
Enthésite en scintigraphie	47% (9/19)	51% (19/37)	
Arthrite en scintigraphie	42% (8/19)	30% (11/37)	
Coxite	17% (17/101)	7% (5/74)	0,03
Autre arthrite destructrice	3% (3/101)	7% (5/74)	
Enthésite active	34% (34/101)	49% (36/74)	0,019
Uvéite active ou récidivante	12% (12/101)	11% (8/74)	
Maladie de Crohn	8% (8/101)	5% (5/74)	
Rectocolite hémorragique	2% (2/101)	4% (3/74)	
Entérocolite indifférenciée	2% (2/101)	9% (7/74)	0,031
Polychondrite	0% (0/101)	1% (1/74)	
Psoriasis	15% (15/101)	8% (6/74)	
Acné sévère ou pustulose	6% (6/101)	6% (4/74)	
ATCD familial de SPA	17% (17/101)	16% (12/74)	
HLA-B27	92% (81/88)	67% (45/67)	0,0001
Elévation de VS ou de CRP à J0	79% (79/100)	49% (36/73)	0,0001
VS à J0 (mm, première heure)	28 +/- 20	20 +/- 21	(t = 0,01)
CRP à J0 (mg/l)	28 +/- 26	16,5 +/- 23	(t = 0,005)
CRP ≥ 10mg/l	69%	38%	0,0001
CRP ≥ 20mg/l	46%	24%	0,003
BASDAI-J0	58,6 +/- 15,6	62,2 +/- 16,5	
BASDAI-J0 > 35	96%	95%	
BASDAI-J0 > 40	91%	93%	
BASDAI-J0 > 45	82%	89%	
BASDAI-J0 > 5,0 :	71%	83%	0,039
BASFI-J0	53 +/- 21	52 +/- 21	

Table 2 bis : Caractéristiques des 175 patients avec BASDAI à J0 et M6, selon la satisfaction ou non des recommandations de la SFR
(Les résultats du t-test ou du Chi-2 apparaissent pour les différences significatives)

	SFR + N = 142	SFR - N = 33	
Age (années)	40 +/- 11	39 +/- 13	
Hommes/Femmes	84/58	14/19	
Durée de la maladie (années)	13,8 +/- 8,5	10,0 +/- 11,4	
Atcds d'arthrite réactionnelle	3% (5/142)	6% (2/33)	
Rachialgies inflammatoires	93% (132/142)	91% (30/33)	
Fessalgie inflammatoire	76% (108/142)	63% (21/33)	
ATCD d'infiltration SI	29% (41/142)	27% (9/33)	
Critères de NY	65% (92/142)	27% (9/33)	0,0001
IRM des SI	18% (26/142)	21% (7/33)	
Inflammation SI en IRM	35% (9/26)	14% (1/7)	
IRM du rachis	22% (32/142)	12% (4/33)	
Inflammation du rachis en IRM	31% (10/32)	66% (2/3)	
IRM d'articulation ou d'enthèses	5% (7/142)	3% (1/33)	
Enthésite en IRM	57% (4/7)	100% (1/1)	
Synovite en IRM	43% (3/7)	0% (0/1)	
Scintigraphie osseuse	32% (46/142)	30% (10/33)	
Enthésite en scintigraphie	50% (23/46)	50% (5/9)	
Arthrite en scintigraphie	37% (17/46)	33% (11/33)	
Coxite	14% (20/142)	6% (2/33)	
Autre arthrite destructrice	5% (7/142)	3% (1/33)	
Enthésite active	41% (58/142)	36% (12/33)	
Uvéite active ou récidivante	13% (19/142)	3% (1/33)	
Maladie de Crohn	8% (12/142)	3% (1/33)	
Rectocolite hémorragique	2% (3/142)	6% (2/33)	
Entérocolite indifférenciée	5% (7/142)	6% (2/33)	
Polychondrite	1% (1/142)	0% (0/33)	
Psoriasis	14% (20/142)	3% (1/33)	
Acné sévère ou pustulose	5% (8/142)	6% (2/33)	
ATCD familial de SPA	18% (25/142)	12% (4/33)	
HLA-B27	82% (107/130)	76% (19/25)	
Elévation de VS ou de CRP à J0	69% (97/140)	55% (18/33)	
VS à J0 (mm, 1ère heure)	26 +/- 22	23 +/- 18	
CRP à J0 (mg/l)	24 +/- 26	19 +/- 21	
CRP à J0 ≥ 10mg/l	59%	44%	
CRP à J0 ≥ 20mg/l	37%	37%	
BASDAI-J0	62,8 +/- 14,3	50,4 +/- 19,6	(t = 0,001)
BASDAI-J0 > 35	100%	79%	0,0001
BASDAI-J0 > 40	100%	57%	0,0001
BASDAI-J0 > 45	92%	43%	0,0001
BASDAI-J0 > 50	81%	43%	0,006
BASFI-J0	55 +/- 20	43 +/- 21	

8. INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES

Index des tableaux

Tableau 1. Critères d'Amor.....	p.13
Tableau 2. Critères de l'ESSG.....	p.14
Tableau 3. Répartition des molécules selon l'année, en nombre de patients.....	p.25
Tableau 4. BASDAI à M6 selon le respect des critères de NY.....	p.31
Tableau 5. BASDAI à M6 selon le respect des critères SFR.....	p.33
Tableau 6. Résultats à M6 selon le nombre de critères SFR validés.....	p.35
Tableau 7. Réponse à M6 selon les molécules.....	p.40
Tableau 8. Réponse à M6 selon la posologie d'Etanercept (25/50mg).....	p.41

Index des figures

Figure 1. Respect des critères de NY/SFR à l'introduction des anti-TNF α selon les années (203 patients) : **page 28**

Figure 2. Boîtes à moustaches (les boîtes représentent les 50% des valeurs les plus proches de la médiane, correspondant à la barre centrale), montrant les valeurs de BASDAI juste avant et après 6 mois de traitement par anti-TNF α , chez les spondylarthropathies satisfaisant (boîtes de droite) ou non (boîtes de gauche) les critères NY : **page 32**

Figure 3. Boîtes à moustaches (les boîtes représentent les 50% des valeurs les plus proches de la médiane, correspondant à la barre centrale), montrant les valeurs de BASDAI juste avant et après 6 mois de traitement par anti-TNF α , chez les spondylarthropathies satisfaisant (boîtes de droite) ou non (boîtes de gauche) les critères SFR : **page 34**

Figure 4. Boîtes à moustaches (les boîtes représentent les 50% des valeurs les plus proches de la médiane, correspondant à la barre centrale), montrant les valeurs de BASDAI juste avant et après 6 mois de traitement par anti-TNF α , selon le nombre de critères SFR validés chez les patients atteints de SPA : **page 36**

Figure 5. Atteinte (1) ou non (0) de la réponse ASAS selon le nombre de critères SFR validés : **page 37**

Figure 6. Boîtes à moustache montrant le BASDAI à M0 et M6 du traitement anti-TNF α selon la présence (2 boîtes de droite), ou non d'une fibromyalgie secondaire, et illustrant la réduction similaire du BASDAI dans les 2 groupes : **page 39**

Figure 7. Absence de variation significative de BASDAI à M0 et M6, selon les années de prescription : **page 48**

9. REFERENCES

1. Boonen, A., et al., *Direct costs of ankylosing spondylitis and its determinants: an analysis among three European countries*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(8): p. 732-40.
2. Boonen, A., et al., *Costs of ankylosing spondylitis in three European countries: the patient's perspective*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(8): p. 741-7.
3. Maksymowych, W.P., et al., *Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis*. J Rheumatol, 2003. **30**(6): p. 1356-63.
4. Saraux, A., et al., *Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(10): p. 1431-5.
5. Amor, B., M. Dougados, and M. Mijiyawa, [*Criteria of the classification of spondylarthropathies*]. Rev Rhum Mal Osteoartic, 1990. **57**(2): p. 85-9.
6. Dougados, M., et al., *The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy*. Arthritis Rheum, 1991. **34**(10): p. 1218-27.
7. van der Linden, S., H.A. Valkenburg, and A. Cats, *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria*. Arthritis Rheum, 1984. **27**(4): p. 361-8.
8. Reed, M.R. and A.L. Taylor, *Tumour necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis*. Intern Med J, 2008.
9. Pavy, S., et al., *Imaging for the diagnosis and follow-up of ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion*. Joint Bone Spine, 2007. **74**(4): p. 338-45.
10. Dernis, E., et al., *Clinical and laboratory follow-up for treating and monitoring patients with ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion*. Joint Bone Spine, 2007. **74**(4): p. 330-7.
11. Lavie, F., et al., *Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion*. Joint Bone Spine, 2007. **74**(4): p. 346-52.
12. Braun, J. and J. Sieper, *Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides: established medical treatment, anti-TNF-alpha therapy and other novel approaches*. Arthritis Res, 2002. **4**(5): p. 307-21.
13. Oniankitan, O., et al., *Poorly and well controlled spondyloarthropathies: a comparison of 2 groups of patients*. J Rheumatol, 2005. **32**(1): p. 77-9.
14. Braun, J., et al., *Therapy of ankylosing spondylitis. Part II: biological therapies in the spondyloarthritides*. Scand J Rheumatol, 2005. **34**(3): p. 178-90.

15. van der Heijde, D., et al., *Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**(12): p. 1572-7.
16. Brandt, J., J. Sieper, and J. Braun, [*Treatment of ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis with TNF alpha-antagonists*]. *Z Rheumatol*, 2003. **62**(3): p. 218-27.
17. Braun, J., et al., *Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial*. *Lancet*, 2002. **359**(9313): p. 1187-93.
18. Brandt, J., et al., *Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab*. *Arthritis Rheum*, 2000. **43**(6): p. 1346-52.
19. Van Den Bosch, F., et al., *Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy*. *Arthritis Rheum*, 2002. **46**(3): p. 755-65.
20. Davis, J.C., Jr., et al., *Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(11): p. 3230-6.
21. Calin, A., et al., *Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2004. **63**(12): p. 1594-600.
22. van der Heijde, D., et al., *Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(7): p. 2136-46.
23. Coates, L.C., et al., *Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2008.
24. Sieper, J., M. Rudwaleit, and J. Braun, *Adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis*. *Expert Opin Pharmacother*, 2007. **8**(6): p. 831-8.
25. Gadsby, K. and C. Deighton, *Characteristics and treatment responses of patients satisfying the BSR guidelines for anti-TNF in ankylosing spondylitis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2007. **46**(3): p. 439-41.
26. Dougados, M., *Treatment of spondyloarthropathies. Recent advances and prospects in 2001*. *Joint Bone Spine*, 2001. **68**(6): p. 557-63.
27. Braun, J., et al., *Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(8): p. 2224-33.
28. Davis, J.C., et al., *Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(11): p. 1557-62.

29. Braun, J., et al., *International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2003. **62**(9): p. 817-24.
30. Heiberg, M.S., et al., *The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis: a six-month, longitudinal, observational, multicenter study*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(8): p. 2506-12.
31. Pham, T., et al., *Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update*. *Joint Bone Spine*, 2007. **74**(6): p. 638-46.
32. Pham, T., et al., *TNFalpha antagonist therapy in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: recommendations of the French Society for Rheumatology*. *Joint Bone Spine*, 2006. **73**(5): p. 547-53.
33. Pham, T., et al., *An international study on starting tumour necrosis factor-blocking agents in ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**(12): p. 1620-5.
34. Pham, T., et al., *Initiation of biological agents in patients with ankylosing spondylitis: results of a Delphi study by the ASAS Group*. *Ann Rheum Dis*, 2003. **62**(9): p. 812-6.
35. Olivieri, I., et al., *[Recommendations for starting anti TNF-alpha in patients with ankylosing spondylitis]*. *Reumatismo*, 2003. **55**(4): p. 220-3.
36. Salvarani, C., et al., *Recommendations of the Italian Society for Rheumatology for the use of biologic (TNF-alpha blocking) agents in the treatment of psoriatic arthritis*. *Clin Exp Rheumatol*, 2006. **24**(1): p. 70-8.
37. Keat, A., et al., *BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology*. *Rheumatology (Oxford)*, 2005. **44**(7): p. 939-47.
38. Wendling, D., *Anti-TNF alpha therapy in spondyloarthropathy: deciding who to treat*. *Joint Bone Spine*, 2003. **70**(6): p. 401-3.
39. Brandt, J., et al., *Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthropathy with the anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab*. *J Rheumatol*, 2002. **29**(1): p. 118-22.
40. Brandt, J., et al., *Successful short term treatment of patients with severe undifferentiated spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor-alpha fusion receptor protein etanercept*. *J Rheumatol*, 2004. **31**(3): p. 531-8.
41. Braun, J., et al., *First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**(3): p. 316-20.

42. Garrett, S., et al., *A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. J Rheumatol, 1994. **21**(12): p. 2286-91.
43. Claudepierre, P., et al., *Evaluation of a French version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with spondyloarthritis*. J Rheumatol, 1997. **24**(10): p. 1954-8.
44. Tubach, F., et al., *Stability of the patient acceptable symptomatic state over time in outcome criteria in ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2006. **55**(6): p. 960-3.
45. Maksymowych, W.P., et al., *Evaluation and validation of the patient acceptable symptom state (PASS) in patients with ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2007. **57**(1): p. 133-9.
46. Wendling, D., et al., *Imaging study scores for ankylosing spondylitis*. Joint Bone Spine, 2006. **73**(6): p. 655-60.
47. Landewe, R., et al., *Which patients with ankylosing spondylitis should be treated with tumour necrosis factor inhibiting therapy? A survey among Dutch rheumatologists*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(5): p. 530-4.
48. Vander Cruyssen, B., et al., *The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(8): p. 1072-7.
49. Barkham, N., et al., *The unmet need for anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in ankylosing spondylitis*. Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(10): p. 1277-81.
50. Berthelot, J.M., et al., *High intraindividual week-to-week variability in BASDAI and BASFI values: are several evaluations needed before starting or stopping TNFalpha antagonist therapy for spondyloarthropathies?* Joint Bone Spine, 2008. **75**(2): p. 167-71.
51. Freeston, J., et al., *Ankylosing spondylitis, HLA-B27 positivity and the need for biologic therapies*. Joint Bone Spine, 2007. **74**(2): p. 140-3.
52. Boonen, A., et al., *Willingness of patients with ankylosing spondylitis to pay for inpatient treatment is influenced by the treatment environment and expectations of improvement*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(11): p. 1650-2.
53. Claudepierre, P., et al., *Patient knowledge of their disease: a French multicenter study in ankylosing spondylitis*. Joint Bone Spine, 2004. **71**(6): p. 550-6.
54. Rudwaleit, M., et al., *Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(6): p. 665-70.
55. Davis, J.C., Jr., et al., *Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept*. J Rheumatol, 2005. **32**(9): p. 1751-4.

56. Cheung, P.P., et al., *Infliximab in severe active ankylosing spondylitis with spinal ankylosis*. Intern Med J, 2008.
57. Luc, M., et al., *C-reactive protein predicts tumor necrosis factor-alpha blocker retention rate in axial ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2007. **34**(10): p. 2078-81.
58. Berthelot, J.M., et al., *25 mg etanercept once weekly in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy*. Joint Bone Spine, 2007. **74**(2): p. 144-7.
59. Braun, J., et al., *Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(3): p. 340-5.
60. McLeod, C., et al., *Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess, 2007. **11**(28): p. 1-158, iii-iv.
61. Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D., *The concept of disease modification in spondyloarthropathy*. J Rheumatol. 2002 Aug. **29**(8):1583-5.
62. Bárdos T, Szabó Z, Czipri M, Vermes C, Tunyogi-Csapó M, Urban RM, Mikecz K, Glant TT., *A longitudinal study on an autoimmune murine model of ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis. 2005 Jul. **64**(7):981-7. Epub 2005 Jan 7.
63. Lories RJ, Daans M, Derese I, Matthys P, Kasran A, Tylzanowski P, Ceuppens JL, Luyten FP. *Noggin haploinsufficiency differentially affects tissue responses in destructive and remodeling arthritis*. Arthritis Rheum. 2006 Jun. **54**(6):1736-46.
64. Van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, Lin SL, Tsuji W, Davis JC Jr. *Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept*. Arthritis Rheum. 2008 May. **58**(5):1324-31.

TRAITEMENT PAR ANTI-TNF α DE 203 FORMES AXIALES DE SPONDYLARTHROPATHIES : PROFIL DES PATIENTS, ET REPONSE A 6 MOIS EN FONCTION DE LA SATISFACTION OU NON DES CRITERES DE NEW YORK ET DES RECOMMANDATIONS FRANCAISES POUR L'INSTAURATION DE CES TRAITEMENTS

Objectifs : Etudier une cohorte de patients atteints de SPA au CHU de Nantes, traités par anti-TNF α afin de déterminer :

1. un profil de patients à l'initiation du traitement
2. le pourcentage de patients chez lesquels les critères de NY et les recommandations SFR étaient respectés
3. la réponse à 6 mois au traitement en fonction du respect ou non de ces critères

Méthodes : Etude rétrospective de 203 dossiers de SPA à prédominance axiale au CHU de Nantes à l'initiation d'un des 3 anti-TNF α , de 2002 à 2006 ; puis des 175/203 dossiers dont les scores de BASDAI à J0 et M6 étaient disponibles. L'effet des anti-TNF α a été évalué par le seuil ASAS, et le score de BASDAI à M6 inférieur à 45 et 38.

Résultats :

1. Profil : 40 \pm 11 ans, 55% d'hommes, HLAB27+ (82%), SPA durant depuis 12,5 \pm 9 ans, arthrite réactionnelle (3%), uvéite(s) (12%), psoriasis (10%), acné sévère (4%), Crohn (8%), RCH (2%), autre MICI (5%), antécédent familial de SPA (15%). Rachialgies (93%) et / ou fessalgie (73%) inflammatoires. Infiltration sacro-iliaque (28%).

Syndesmophytes ou enthésophytes (36%), sacro-iliite de grade 2 ou plus (59%). IRM sacro-iliaque : 20% (dont 36% contributives), IRM rachidienne : 21% (dont 35% contributives), IRM des enthèses ou articulations : 4% (dont 66% contributives), scintigraphie : 32%.

Coxite (12%), autre arthrite destructrice (4%). Fibromyalgie secondaire (13%). Echec de 3 AINS (82%).

Biologie inflammatoire (66%). BASDAI JO : 59,6 \pm 16,3, dont 91% supérieurs à 40.

2. et 3. Résultats à M6 : 57% validaient les critères de NY, et 81% satisfaisaient les recommandations.

Les SPA validant les critères de NY ont plus souvent atteint le seuil ASAS à 6 mois (77% versus 66%), et un score de BASDAI-M6 sous 48/35 (79/34% : NY+ versus 67/49%).

Le seuil ASAS a été atteint chez 55/66/78/92% des patients satisfaisant 0/1/2/3 des 6 critères de jugement SFR.

La co-existence d'une fibromyalgie n'avait aucune incidence sur les résultats au traitement.

Conclusion :

Les patients ont été plus sélectionnés sur leur profil clinico-biologique que sur les résultats souvent décevants des IRM, ou le seul score du BASDAI-JO.

Le nombre de critères SFR validé prédit mieux la réponse aux anti-TNF α dans les SPA que les critères de NY. Cependant, 58% des SPA ne remplissant pas les critères de NY, et 48% de celles ne répondant pas aux recommandations SFR, avaient tout de même atteint le seuil d'amélioration ASAS à M6.

Mots clés : SPA, Axial, anti-TNF α , critères, recommandations SFR, BASDAI, ASAS, PASS