



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

 ScienceDirect

Revue du Rhumatisme 74 (2007) 1312–1322

REVUE DU
RHUMATISME

<http://france.elsevier.com/direct/REVRHU/>

Recommandations

Recommandations de la Société française de rhumatologie pour l'utilisation des agents anti-TNF dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique : mise à jour 2007

Recommendations of the French Society for Rheumatology Regarding TNF α ; antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update [◇]

Thao Pham^{a,*}, Bruno Fautrel^b, Emmanuelle Dernis^c, Philippe Goupille^d, Francis Guillemain^e, Xavier Le Loët^f, Philippe Ravaud^g, Pascal Claudepierre^h, Corinne Miceli-Richardⁱ, Michel De Bandt^j, Maxime Breban^k, Jean-François Maillefert^l, Charles Masson^m, Alain Sarauxⁿ, Thierry Schaeffer^o, Daniel Wendling^p, Xavier Marietteⁱ, Bernard Combe^q,
Pour le Club rhumatismes et inflammation (CRI/SFR)

^a Service de rhumatologie, CHU de la Conception, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

^b Service de rhumatologie, CHU de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

^c Service de rhumatologie, centre hospitalier, Le Mans, France

^d Service de rhumatologie, CHU de Tours, Tours, France

^e École de santé publique, Nancy-Université, Vandœuvre-Lès-Nancy, France

^f Service de rhumatologie, CHU de Rouen, Rouen, France

^g Département d'épidémiologie, biostatistiques et recherche clinique, CHU Bichat, Paris, France

^h Service de rhumatologie, CHU Mondor, Créteil, France

ⁱ Service de rhumatologie, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

^j Service de rhumatologie, CHI Robert-Ballanger, Aulnay-sous-Bois, France

^k Service de rhumatologie, CHU Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt, France

^l Service de rhumatologie, CHU de Dijon, Dijon, France

^m Service de rhumatologie, CHU de Angers, Angers, France

ⁿ Service de rhumatologie, CHU La Cavale-Blanche, Brest, France

^o Service de rhumatologie, CHU Pellegrin, Bordeaux, France

^p Service de rhumatologie, CHU Jean-Minjoz, Besançon, France

^q Service d'immunorhumatologie, CHU Lapeyronie, Montpellier, France

Reçu le 28 août 2007 ; accepté le 10 octobre 2007

Disponible sur internet le 18 octobre 2007

Résumé

Objectif. – Actualiser au nom de la Société française de rhumatologie les recommandations pour l'utilisation en pratique quotidienne des anti-TNF α au cours de la spondylarthrite ankylosante (SA) et du rhumatisme psoriasique (RP).

Méthodes. – La méthodologie recommandée par Shekelle et al., pour la mise à jour de recommandations, a été utilisée : détermination par un groupe restreint d'experts des items à réévaluer, analyse critique de la littérature, proposition de libellés par le comité restreint, validation interne et externe des recommandations. La structure restait identique, en trois thèmes : indication des anti-TNF α , initiation en pratique, surveillance et adaptation thérapeutique.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : thao.pham@ap-hm.fr (T. Pham).

[◇] Pour citer cet article, utiliser ce titre en anglais et sa référence dans le même volume de *Joint Bone Spine*.

Résultats. – Pour retenir l'indication d'un traitement anti-TNF α : 1) le diagnostic de SA ou de RP doit être certain. Cette certitude s'appuiera pour la SA : sur les critères de New York modifiés ou, en leur absence, sur des atteintes caractéristiques des sacro-iliaques, du rachis ou de sites périphériques mises en évidence sur les radiographies ou le scanner (atteinte structurale) ou l'IRM (imagerie par résonance magnétique) [atteinte inflammatoire] ; pour le RP : sur des critères validés, tels que ceux de Moll et Wright ou CASPAR ; 2) la maladie doit être active depuis plus d'un mois avec : a) *Bath ankylosing spondylitis disease activity index* (BASDAI) supérieur ou égal à 4 pour les formes à prédominance axiale ou supérieur ou égal à trois articulations douloureuses et gonflées (NAD et NAG) ; b) jugement global de l'activité par le médecin supérieur ou égal à quatre (0–10) ; 3) un échec préalable à au moins trois AINS pour les formes axiales et à un traitement de fond pour les formes périphériques (méthotrexate, salazopyrine ou léflunomide) ; 4) les contre-indications doivent être respectées. Lors de l'initiation d'un anti-TNF α : 1) un bilan préthérapeutique doit être réalisé ; 2) il n'y a pas de hiérarchie des molécules anti-TNF fondée sur l'efficacité. Le choix se fera dans le cadre d'une décision partagée avec le patient, en fonction des données de tolérance disponibles et des caractéristiques du patient ; 3) il n'y a pas d'arguments pour recommander une association systématique d'un traitement de fond conventionnel en terme d'efficacité ; 4) le suivi des patients doit être régulier et standardisé. *L'adaptation* d'un anti-TNF α se fondera sur les règles suivantes : 1) l'objectif thérapeutique est : pour les formes axiales : amélioration du BASDAI supérieure ou égale à deux points et pour les formes périphériques : amélioration supérieure ou égale à 30 % du NAD et du NAG ; 2) en cas de non-réponse, il n'y a pas d'arguments pour recommander l'introduction d'un traitement de fond. Il est possible de modifier la fréquence des perfusions ou de la posologie de l'infliximab ou de remplacer un anti-TNF par un autre ; 3) en cas d'intolérance à l'un des anti-TNF, l'utilisation d'un autre anti-TNF est possible selon la nature de l'effet indésirable observé ; 4) en cas de rémission, il est recommandé d'envisager une réduction, voire un arrêt, du traitement anti-inflammatoire associé. En cas de rémission prolongée, il est possible d'envisager une réduction de la posologie de l'anti-TNF.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Spondylarthrite ankylosante ; Rhumatisme psoriasique ; Anti-TNF α ; Recommandations ; Pratique clinique ; Thérapie

Keywords: Ankylosing spondylitis; Psoriatic arthritis; TNF α blocking agents; Guidelines; Clinical practice; Therapy

1. Introduction

L'avènement des anti-TNF α dans l'arsenal thérapeutique est considéré comme une avancée majeure dans la prise en charge des patients souffrant de spondylarthrite ankylosante (SA) et de rhumatisme psoriasique (RP). Des recommandations pour l'utilisation de ces agents, proposées par le Club rhumatismes et inflammation (CRI), sous l'égide de la Société française de rhumatologie (SFR), ont été élaborées fin 2004 et publiées en 2006 [1]. Il est important de mettre à jour régulièrement ce type de recommandations. En effet, l'évaluation de la « durée de vie » des recommandations élaborées par la US Agency for Healthcare Research and Quality avait montré que 50 % étaient obsolètes 5,8 ans après leur élaboration. L'actualisation de recommandations est d'autant plus importante dans les domaines comme celui de l'utilisation des anti-TNF qui évolue rapidement [2]. Suivant la méthodologie proposée par l'Anaes concernant les « Recommandations pour la pratique clinique » [3], il a été décidé dès l'élaboration de la première version, que les recommandations seraient régulièrement mises à jour. Nous présentons ici la méthodologie et les résultats de cette mise à jour des recommandations pour l'utilisation des anti-TNF dans la SA et le RP.

Afin d'harmoniser les pratiques d'utilisation de ces traitements innovants dont le rapport bénéfice/risques est encore imparfaitement connu, des recommandations s'avéraient utiles, en particulier pour identifier les éventuels candidats pour de tels traitements et pour définir leurs modalités d'initiation et d'adaptation. Ce travail a été mené en parallèle, toujours sous l'égide de la SFR, pour la prise en charge de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les premières recommandations ont été élaborées par un groupe d'experts (14 membres du CRI), ayant une expérience de la prise en charge des spondylarthropathies et/ou des biothérapies, sur la base des données

de la littérature et de leur expertise clinique. La technique Delphi avait été utilisée pour définir les domaines d'intérêts pertinents à traiter, définissant par là même, les objectifs, la portée et l'impact potentiel de ces recommandations [3]. Après analyse critique de la littérature dans ces différents domaines, le groupe de travail avait rédigé, en utilisant la technique du groupe nominal, les recommandations [1]. Cela avait été réalisé sous forme de courtes phrases accompagnées d'un algorithme pour une meilleure adhésion.

2. Méthodes

La méthodologie recommandée par Shekelle et al. pour la mise à jour de recommandations a été utilisée : les experts du groupe mandaté par la SFR ont jugé qu'il y avait suffisamment de nouvelles données et de développements pertinents pour invalider les précédentes recommandations et justifier d'une mise à jour [4]. Un groupe d'experts restreint a ensuite été désigné, comprenant six rhumatologues et deux méthodologistes (TP, BF, XLL, PG, XM, BC, FG, PR). Ce comité restreint a déterminé par vote les items à réévaluer, au vu de leurs connaissances propres de la littérature et de leur expérience. Les deux responsables de la bibliographie (ED, TP) ont fait une analyse critique de la littérature et présenté sa synthèse aux membres du comité restreint. Celui-ci a ensuite proposé un nouveau libellé de recommandations, validé ensuite par l'ensemble du groupe d'experts qui avait élaboré la première version des recommandations. Enfin, un groupe de lecteurs externes constitué de rhumatologues hospitalo-universitaires, rhumatologues hospitaliers, rhumatologues libéraux et de praticiens non-rhumatologues a jugé la pertinence et la compréhensibilité de l'actualisation des recommandations ainsi produites.

L'objectif était de définir les éléments nécessaires pour identifier les personnes souffrant de SA et de RP, candidats à un traitement par anti-TNF α , de définir les modalités d'initiation d'un traitement anti-TNF α , de préciser les adaptations éventuelles du traitement anti-TNF α en fonction de la réponse thérapeutique observée. Une attention particulière a été portée à l'harmonisation des recommandations élaborées pour les spondylarthropathies et celles élaborées pour la polyarthrite rhumatoïde, en particulier pour les items concernant les médicaments eux-mêmes et non pas les pathologies (le bilan préthérapeutique par exemple).

Au terme de processus d'actualisation des recommandations par le groupe d'experts et le groupe de lecteurs externes, le libellé final a été figé. À chaque recommandation, une force a été attribuée en fonction du niveau de preuves sur lequel elle se fonde [5].

3. Résultats

3.1. Indication de l'anti-TNF chez une personne atteinte de SA et de RP

3.1.1. Diagnostic de SA ou de RP

L'indication des anti-TNF α peut être considérée si le diagnostic de SA ou de RP est certain (Fig. 1a). Cette attitude est fondée sur plusieurs éléments : les données des effets thérapeutiques contrôlés (niveau 1b), l'avis d'experts étrangers, en particulier les recommandations de l'ASAS, les libellés d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et l'avis des experts du groupe de travail (niveau 4).

Cette certitude diagnostique s'appuiera :

- pour la SA : sur les critères de New York modifiés [6] ou, en leurs absences, sur des atteintes caractéristiques sacro-iliaques du rachis, ou de sites périphériques mis en évidence sur les radiographies ou le scanner (atteinte structurale) ou l'IRM (imagerie par résonance magnétique) [atteinte inflammatoire] [7,8]. Le diagnostic sera porté par un médecin spécialiste (rhumatologue) ayant une expertise dans la prise en charge de la spondylarthrite ;
- pour le RP : sur des critères validés tels que ceux de Moll et Wright [9] ou les critères CASPAR [10].

3.1.2. Activité de la maladie

Trois critères relatifs à l'activité peuvent s'appliquer à la prise en charge de la SA et du RP par les anti-TNF α :

- activité de la maladie malgré les traitements conventionnels ;
- sévérité de la maladie (traitement préventif des atteintes structurales) ;
- facteurs prédictifs de la réponse au traitement par anti-TNF.

Cependant, devant l'absence de données concernant un éventuel effet structural de ces molécules, l'absence de facteur prédictif de réponse au traitement par anti-TNF suffisamment

fiable à l'échelon individuel au moment de l'élaboration de cette mise à jour des recommandations, il a été décidé de ne retenir l'indication de ces traitements qu'en fonction du premier critère, à savoir la persistance d'une maladie active malgré les traitements conventionnels. Une nouvelle mise à jour des recommandations prenant en compte les deux autres aspects cités sera faite dès que de nouvelles données le permettront.

Les anti-TNF α seront proposés chez des patients avec une maladie active. L'activité de la maladie devra avoir été constatée à deux visites successives, espacées d'au moins quatre semaines.

L'activité de la maladie sera définie à partir de deux sources différentes : l'avis du patient (autoquestionnaire) et l'opinion globale du médecin (Fig. 1a).

Une maladie sera jugée active si l'indice BASDAI (*Bath ankylosing spondylitis disease activity index*) est supérieur ou égal à 4 (sur une échelle de 0 à 10) pour les formes à prédominance axiale et si le nombre d'articulations douloureuses et d'articulations gonflées est supérieur ou égal à 3 (sur 76/78 articulations totales) pour les formes à prédominance périphérique. Quelle que soit la forme clinique de la maladie, elle sera considérée comme active, si, de plus, le jugement global du médecin est supérieur ou égal à 4 sur une échelle numérique de 0 à 10. Le jugement global de l'activité par le médecin sera fondé sur l'examen clinique, les résultats des examens biologiques et iconographiques, et particulièrement sur la présence des éléments suivants : coxite active, synovites et/ou enthésites actives, uvéite active ou récidivante, vitesse de sédimentation ou taux de protéine C réactive élevés, présence d'une inflammation du rachis ou des sacro-iliaques mises en évidence en IRM et/ou progression radiologique articulaire périphérique.

3.1.3. Traitements antérieurs de la SA et du RP

Du fait de leurs effets indésirables potentiellement graves, notamment infectieux, du manque de données de tolérance à long terme et de leur coût, l'utilisation des anti-TNF α est recommandée en seconde intention chez des SA ou des RP en échec des traitements conventionnels ayant démontré leur efficacité.

3.1.3.1. Formes à prédominance axiale. Pour les formes à prédominance axiale, les traitements de fond classiques n'ont pas fait la preuve de leur efficacité clinique et/ou structurale [11–18]. Pour ces formes cliniques, l'échec au traitement conventionnel a été défini par l'échec à au moins trois AINS, à la dose optimale tolérée, sauf contre-indication, utilisée pendant une période totale d'au moins trois mois.

3.1.3.2. Formes à prédominance périphérique. Pour les formes à prédominance articulaire périphérique, un certain nombre d'essais thérapeutiques a suggéré l'efficacité du méthotrexate, du léflunomide, de la sulfasalazine, et de la ciclosporine, en particulier dans le RP [13,19–24] [13]. Pour ces formes cliniques, l'échec aux traitements conventionnels sera défini par la persistance d'une maladie active, comme définie précédemment, malgré au moins quatre mois de traitement par méthotrexate.

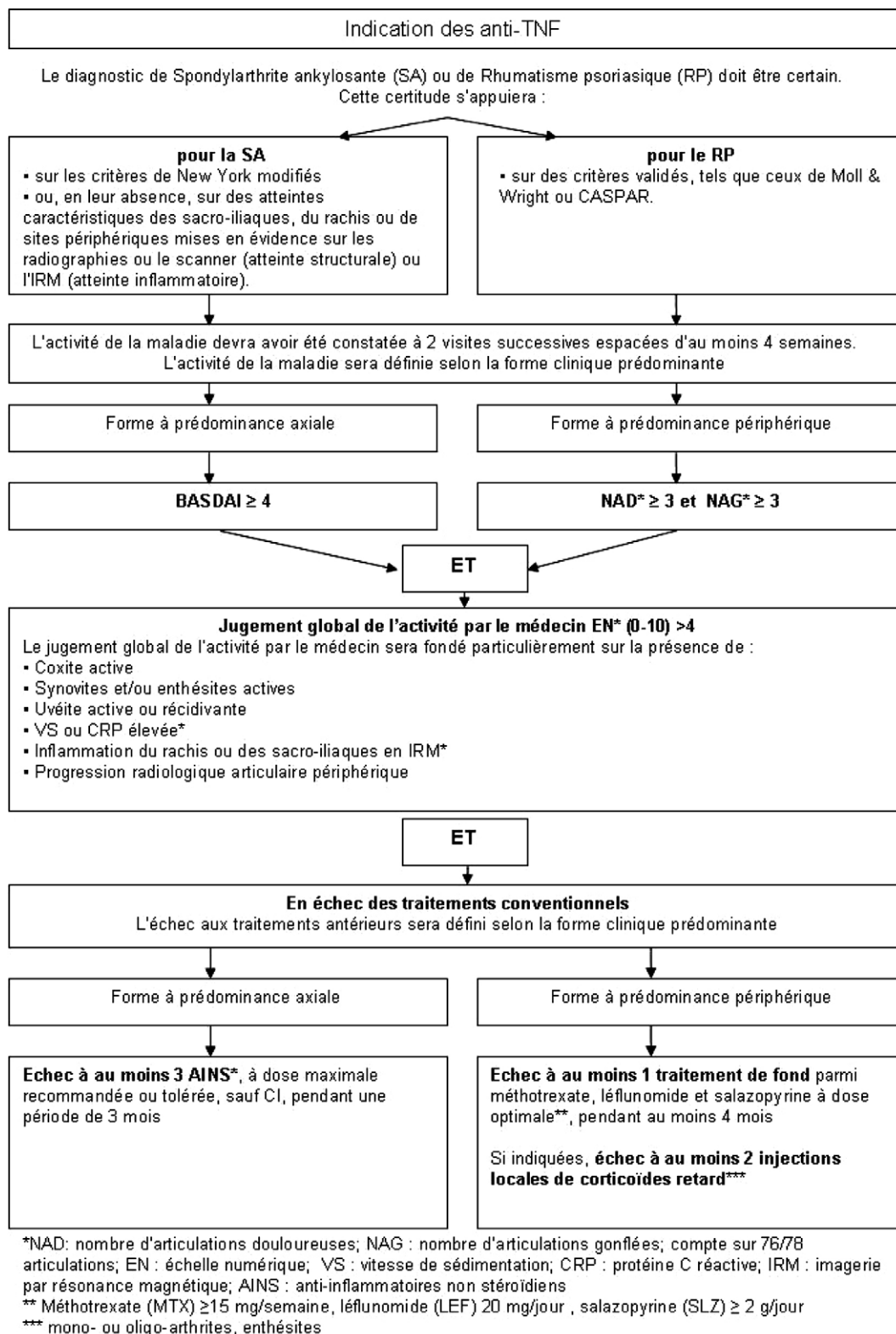


Fig. 1a. Recommandation d'utilisation des anti-TNF : indication (diagnostic, activité de la maladie, traitements antérieurs).

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

Fig. 1b. Recommandation d'utilisation des anti-TNF : indication (comorbidités).

xate supérieur ou égal à 15 mg/s, léflunomide à 20 mg/j, ou sulfasalazine supérieure ou égale à 2 g/j. Ces posologies ont été choisies en fonction des résultats des essais thérapeutiques démontrant l'efficacité de ces traitements dans les spondylarthropathies avec atteinte périphérique. De plus, en cas de monoarthrite ou d'oligoarthrite, l'échec sera défini par l'inefficacité ou la rechute précoce après au moins deux injections locales de corticoïdes retard.

3.1.4. Comorbidités à rechercher avant l'initiation d'un traitement anti-TNF α

La liste des contre-indications anti-TNF α a été établie à partir du libellé des AMM, des résumés des caractéristiques des produits (RCP), des données de pharmacovigilance française, européennes (EMA) ou américaines (FDA), (Fig. 1b).

Ces contre-indications ont été séparées en contre-indications absolues et en contre-indications relatives. Ces dernières sont des comorbidités pouvant justifier d'un avis spécialisé et devant faire discuter avec le patient des bénéfices et des risques des anti-TNF α dans un tel contexte.

Une séparation entre infection active, aiguë ou chronique, et infection non active a été volontairement marquée. Les premières sont des contre-indications absolues à la mise en route d'un traitement par anti-TNF. Les secondes, incluant par exemple les hépatites C bien contrôlées, deviennent des précautions d'emploi, mais ne contre-indiquent pas l'utilisation des anti-TNF.

L'ensemble des critères d'initiation d'un agent anti-TNF α est résumé dans les Fig. 1a (diagnostic, activité de la maladie, traitement antérieur) et Fig. 1b (comorbidités à rechercher).

3.2. Initiation d'un traitement anti-TNF α chez une personne souffrant de SA ou de RP

3.2.1. Bilan préthérapeutique

Le bilan préthérapeutique (Fig. 2) est celui recommandé dans les fiches disponibles sur le site du CRI (<http://www.cri-net.com/>). En cas de tuberculose latente, une prophylaxie adaptée doit être mise en route, selon les recommandations de l'Afssaps, consultables aussi sur ce site. En plus de ces éléments, il est nécessaire de vérifier que le patient est à jour en ce qui concerne les vaccinations et rappels obligatoires. De même, on conseillera une vaccination antigrippale et antipneumococcique chez les sujets à risques.

3.2.2. Choix de la molécule

Il n'y a pas de hiérarchie des molécules anti-TNF fondée sur l'efficacité (Fig. 2). Il n'existe aucun essai contrôlé comparant directement les trois agents actuellement disponibles.

Le choix se fera dans le cadre d'une décision partagée avec le patient sur les données de tolérance disponible et les caractéristiques du patient. Ces dernières impliquent l'avis à proprement dit du patient, ses antécédents et comorbidités, mais aussi son observance attendue au traitement et à son suivi. Concernant les données de tolérance disponibles, le risque d'infection

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

Fig. 2. Recommandation d'utilisation des anti-TNF : initiation.

sévère apparaît similaire avec les trois molécules à dose usuelle ; cependant, le risque de tuberculose semble plus important avec l'infliximab et l'adalimumab qu'avec l'éta nercept. La majorité des données proviennent de patients traités pour polyarthrite rhumatoïde, mais l'observatoire français Ratio a aussi rapporté des cas dans la SA et le RP [25]. De plus, les mécanismes invoqués sont inhérents aux molécules et non pas aux pathologies traitées [26–28].

En cas de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) évolutive associée, la préférence ira aux anticorps monoclonaux (infliximab, adalimumab) [29].

3.2.3. Traitements associés

Il n'y a pas d'arguments cliniques disponibles pour recommander une association systématique d'un traitement de fond conventionnel en terme d'efficacité avec l'anti-TNF α dans la SA et le RP [30–36].

Cependant, l'association d'un traitement de fond conventionnel immunosuppresseur à l'infliximab pourrait éventuellement prévenir ou réduire l'apparition d'anticorps anti-infliximab (ATI). Les données provenant d'études menées avec les anti-TNF α dans d'autres pathologies telles que la maladie de Crohn et la PR, suggèrent que le développement d'ATI est associé avec une augmentation du risque de réaction allergique et à une diminution de la réponse au traitement [37, 38]. Ainsi, l'inefficacité de l'infliximab dans la PR est corrélée à des faibles taux sériques d'infliximab et à la présence d'ATI [38]. Des résultats similaires ont été observés avec l'adalimumab [39]. Une étude évaluant cette corrélation dans la SA a été publiée après l'élaboration de l'actualisation des recommandations [40]. Ce travail hollandais, concernant 38 patients, suggère la même relation entre perte d'efficacité et présence d'ATI. Même si le faible nombre de patients ne permet pas de conclure définitivement, ces données vont dans le sens des

II – Initiation (suite)		
Force D Niveau 3/4	Surveillance	<p>Le suivi des patients atteints de SA ou de RP traités par anti-TNFα sera assuré par un médecin spécialiste en rhumatologie en association avec le médecin traitant.</p> <p>Le suivi des patients, la surveillance de l'efficacité des traitements et de l'apparition d'éventuels effets indésirables doit comprendre :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour la clinique : <ul style="list-style-type: none"> - recueil des mesures d'activité et de sévérité définis par l'ASAS*, en particulier : <ul style="list-style-type: none"> - évaluation globale de la maladie par le patient - douleur - mesures de mobilité rachidienne - BASDAI - nombre d'articulations gonflées et/ou douloureuses. - recherche systématique d'effets indésirables des traitements et recueil de la dose cumulée de PUVAthérapie • Pour la biologie : <ul style="list-style-type: none"> - vitesse de sédimentation, protéine C-réactive, hémogramme, transaminases - paramètres de suivi des traitements associés • Pour l'imagerie : <p>La prescription d'anti-TNFα en l'état actuel des connaissances ne modifie pas les pratiques usuelles de surveillance par imagerie des SA et RP. En effet, les lésions radiologiques apparaissent tardivement dans les formes axiales de spondylarthropathies, sans que l'histoire naturelle de ces lésions ne soit encore bien connue. D'autres techniques d'imagerie (imagerie par résonance magnétique et échographie) sont en cours de validation.</p> • Le rythme de suivi sera différent en fonction des molécules et de leur voie d'administration. <ul style="list-style-type: none"> - Pour les patients traités par infliximab, le suivi clinique et biologique se fera au moment des perfusions - Pour les patients traités par anti-TNFα par voie sous-cutanée, le suivi clinique et biologique se fera tous les 2 à 3 mois.

*ASsessment in Ankylosing Spondylitis working group.

Fig. 2. (suite)

observations faites dans la PR et la maladie de Crohn, et pourraient justifier de l'association d'un traitement de fond conventionnel immunosuppresseur à l'infliximab.

3.2.4. Suivi et surveillance à mettre en place dès l'initiation d'un traitement par anti-TNF α

Le suivi des patients atteints de SA ou de RP traités par anti-TNF α sera assuré par un médecin spécialiste en rhumatologie en association avec le médecin traitant. Les modalités de surveillance reposent sur les RCP et sur les travaux des sociétés savantes ASAS et Grappa [31,41–43] (Fig. 2). Le suivi des patients doit comprendre à la fois la surveillance de l'efficacité des traitements et l'apparition d'éventuels effets indésirables. La recherche lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique ainsi que le traitement précoce d'éventuels foyers infectieux doivent être rappelés.

3.3. Adaptation thérapeutique chez les patients atteints de SA ou de RP et traités par anti-TNF α

3.3.1. Objectifs thérapeutiques

L'objectif thérapeutique sera défini en fonction de la forme clinique du rhumatisme :

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

Le manque de données sur la tolérance à long terme de ces traitements ainsi que leur coût justifient de ne pas poursuivre

un agent anti-TNF α en cas d'inefficacité du traitement après six à douze semaines de traitement.

3.3.2. Adaptation en cas de non-réponse

Conformément au point 3.2.3, il n'y a pas d'arguments pour recommander l'introduction d'un traitement de fond conventionnel en cas de non-réponse à l'anti-TNF α .

Différents essais montrent qu'une modification de la fréquence des perfusions ou de la posologie est possible pour l'infliximab, sans argument pour soutenir un rythme inférieur à toutes les six semaines ou une posologie supérieure à 5 mg/kg, ce d'autant que les dernières données de tolérance semblent montrer un effet-dose du risque infectieux et néoplasique [44–47].

Enfin, en cas d'échec à un des agents anti-TNF, il est possible d'avoir recours à une autre molécule [48,49]. En effet, s'il

n'existe pas de supériorité d'un agent par rapport à un autre, il existe des différences d'efficacité à l'échelon individuel, certains patients ne répondant pas de façon primaire à l'un des anti-TNF. On ne dispose pas actuellement d'indicateur permettant de prédire la réponse d'un patient à l'un ou à l'autre agent anti-TNF.

3.3.3. Adaptation en cas de réaction d'intolérance

Alors que certaines réactions d'intolérance sont propres à la classe des anti-TNF, d'autres sont plus spécifiquement associées à l'un ou à l'autre de ces agents (Fig. 3). Dans cette dernière situation, le remplacement d'un agent anti-TNF par un autre est en théorie possible, mais doit être discuté au cas par cas. Pour les conduites à tenir spécifiques, face aux différents types d'intolérance, il est recommandé de se référer aux fiches pratiques du CRI : <http://www.cri-net.com>.

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

Fig. 3. Recommandation d'utilisation des anti-TNF : adaptation.

3.3.4. Adaptation en cas de rémission

En cas de rémission, le groupe d'experts recommande une réduction, voire un arrêt, du traitement anti-inflammatoire associé (AINS ou corticothérapie). En cas de rémission prolongée, il est possible d'envisager une réduction de la posologie de l'agent anti-TNF α , cependant, il n'existe pas de définition univoque de la rémission, ni de définition du caractère prolongé de cette rémission de la SA et du RP.

4. Discussion

Ce travail a permis d'établir, au nom de la SFR et du CRI, des recommandations claires et simples pour l'utilisation des agents anti-TNF α au cours de la SA et du RP. Elles n'ont pas de caractère opposable, et leur but est d'apporter une aide aux rhumatologues lors de leur exercice quotidien. Leur forme d'algorithme s'est voulue simple et claire afin de faciliter leur dissémination et leur intégration dans la pratique médicale quotidienne [50].

L'impact des premières recommandations de la SFR n'a pas encore été évalué. À notre connaissance, la seule évaluation d'impact est une enquête internationale récemment menée cherchant à évaluer la diffusion et l'adhésion aux recommandations de l'ASAS version 2003 montrant un accord important et une mise en application des recommandations légèrement inférieure au degré d'accord [51].

La comparaison des recommandations françaises sur les spondylarthropathies avec les autres recommandations nationales (Royaume-Uni, Canada) ou internationales (ASAS) ne met pas en évidence de désaccord majeur [52–55]. Il est cependant important de noter que seules les recommandations françaises ont été développées sous forme d'algorithme, et ce sont les seules à prendre en compte à la fois la SA et le RP. En effet, en l'absence de donnée concernant l'efficacité et la tolérance des agents anti-TNF pour l'ensemble des spondylarthropathies, le choix a été fait de se concentrer seulement sur ces deux pathologies. Cependant, une fois la certitude diagnostique acquise par le médecin, la décision de l'indication du suivi et de l'adaptation thérapeutique ne se fait plus en fonction de la pathologie, mais en fonction de sa forme clinique (prédominance axiale, prédominance périphérique).

À ce jour, seules les recommandations internationales ont été mises à jour, de façon systématique sur un rythme biennal [55]. Le choix du groupe de travail de la SFR pour une méthodologie de mise à jour adaptée en fonction de l'apparition de nouvelles données, preuves, ou développement dans ce champ de recherche semble plus pragmatique car chronophage avec une efficacité similaire [4]. Cette réévaluation rapprochée des recommandations a pour principale finalité de diffuser rapidement les nouvelles données et connaissances sur les anti-TNF et d'impliquer les rhumatologues dans une dynamique d'amélioration continue des pratiques. Ce dernier point est d'autant plus important qu'il existe toujours une certaine inertie pour faire évoluer les comportements médicaux, notamment les habitudes de prescription [56].

Remerciements

Les membres des groupes de bibliographie et de rédaction tiennent à remercier très chaleureusement les membres du comité de lecture : Didier Alcaix (rhumatologie, hôpital Flaubert, Le Havre), Jean-Charles Balblanc (rhumatologie, centre hospitalier, Belfort), Rose-Marie Chichmanian (centre régional de pharmacovigilance, hôpital Pasteur, Nice), Olivier Chosidow (dermatologie, hôpital Tenon, Paris), Éric Hachulla (médecine interne, hôpital Claude-Huriez, Lille), René-Marc Flipo (rhumatologie, CHRU de Roger-Salengro, Lille), Richard Massonnat (rhumatologie, Bordeaux), Henri Nataf (rhumatologie, Mantes-la-Jolie), Aleth Perdriger (rhumatologie, CHU hôpital Sud, Rennes).

Références

- [1] Pham T, Guillemin F, Claudepierre P, Luc M, Miceli-Richard C, Fautrel B, et al. TNF α antagonist therapy in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: recommendations of the French Society for Rheumatology. *Joint Bone Spine* 2006;73:547–53.
- [2] Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, Morton SC, Eccles MP, Grimshaw JM, et al. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? *JAMA* 2001;286:1461–7.
- [3] Anaes. Les recommandations pour la pratique clinique. Bases de la méthodologie pour leur réalisation en France. www.anaes.fr. 1999.
- [4] Shekelle P, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH. When should clinical guidelines be updated? *BMJ* 2001;323:155–7.
- [5] Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593–6.
- [6] van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361–8.
- [7] Wendling D. Ankylosing spondylitis without radiological sacroiliitis: a (re)current problem. *Joint Bone Spine* 2006;73:584–6.
- [8] Wendling D, Toussirot E, Streit G, Prati C. Imaging study scores for ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2006;73:655–60.
- [9] Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55–78.
- [10] Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665–73.
- [11] Chen J, Liu C. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3) (CD004524).
- [12] Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 3):iii40–iii50.
- [13] Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2325–9.
- [14] Schmidt WA, Wierth S, Milleck D, Droste U, Gromnica-Ihle E. Sulfasalazine in ankylosing spondylitis: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled study and comparison with other controlled studies. *Z Rheumatol* 2002;61:159–67.
- [15] Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1147–53.
- [16] Haibel H, Rudawaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:124–6.

- [17] Van Denderen JC, Van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, Van der Horst-Bruinsma I. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1761–4.
- [18] Haibel H, Brandt H, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419–21.
- [19] Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:589–93.
- [20] Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1939–50.
- [21] Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Liote F, Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1996;35:664–8.
- [22] Fraser AD, Van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:859–64.
- [23] Sarzi-Puttini P, Cazzola M, Panni B, Turiel M, Fiorini T, Belai-Beyene N, et al. Long-term safety and efficacy of low-dose cyclosporin A in severe psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2002;21:234–8.
- [24] Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G, et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2274–82.
- [25] Tubach F, Salmon D, Lemann M, Chichemanian RM, Alifi F, Benammar N, et al. Le risque tuberculeux persiste chez les patients traités par anti-TNF α . Identification des facteurs de risque chez ces patients. *Rev Rhum* 2006;73:1028.
- [26] Wallis RS, Broder M, Wong J, Lee A, Hoq L. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 3):S194–8.
- [27] Saliu OY, Sofer C, Stein DS, Schwander SK, Wallis RS. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis* 2006;194:486–92.
- [28] Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:159–67.
- [29] Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, van der Heijde D, Haibel H, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 2007;57:639–47.
- [30] Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: Forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:476–88.
- [31] Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3279–89.
- [32] Mease PJ, Goffe BS, Metz J, Van der Stoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385–90.
- [33] Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl III):109.
- [34] Cherouvim EP, Zintzaras E, Boki KA, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Infliximab therapy for patients with active and refractory spondyloarthropathies at the dose of 3 mg/kg: a 20-month open treatment. *J Clin Rheumatol* 2004;10:162–8.
- [35] Kavanaugh A, Krueger GG, Birbara C, Halter D, Geusens P, De Vlam K, et al. Treatment with infliximab is associated with “major clinical response” in psoriatic arthritis patients treated with infliximab: analysis of two double-blind placebo controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2006;65 (Suppl II):85.
- [36] Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, Baron G, Hudry C, Euller-Ziegler L, et al. No superiority of infliximab (INF) + methotrexate over INF alone in the treatment of ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized prospective study. *Arthritis Rheum* 2005;52:S214.
- [37] Kinney T, Rawlins M, Kozarek R, France R, Patterson D. Immunomodulators and “on demand” therapy with infliximab in Crohn’s disease: clinical experience with 400 infusions. *Am J Gastroenterol* 2003;98:608–12.
- [38] Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT, et al. Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:711–5.
- [39] Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems W, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:921–6.
- [40] de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel S, de Vrieze H, Van Denderen JC, Dijkmans BA, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1252–4.
- [41] van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol* 1997;24:2225–9.
- [42] van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, Van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:951–4.
- [43] Gladman DD. Consensus exercise on domains in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):ii113–ii114.
- [44] Maksymowych WP, Jhangri GS, Lambert RG, Mallon C, Buenviaje H, Pedrycz E, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol* 2002;29:959–65.
- [45] Sidiropoulos P, Kritikos HD, Siakka P, Mamoulaki M, Kouroumalis H, Voudouris K, et al. Low-dose of infliximab is inadequate in most patients with spondylarthropathies. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:513–6.
- [46] Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275–85.
- [47] Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368–76.
- [48] Delaunay C, Farrenq V, Marini-Portugal A, Cohen JD, Chevalier X, Claudepierre P. Infliximab to etanercept switch in patients with spondyloarthropathies and psoriatic arthritis: preliminary data. *J Rheumatol* 2005;32:2183–5.
- [49] Cantini F, Niccoli L, Benucci M, Chindamo D, Nannini C, Olivieri I, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum* 2006;55:812–6.
- [50] Durieux P, Ravaud P, Dosquet P, Durocher A. Mise en oeuvre des recommandations médicales : revue systématique des revues systématiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:1018–25.
- [51] Gossec L, Kvien T, Phillips C, Hammoudeh M, De Vlam K, Pavelka K, et al. Dissemination and evaluation of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis: results of a study among 1507 rheumatologists. *Ann Rheum Dis* 2007;66(suppl 11):65.

- [52] Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Paul S, et al. BSR guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:939–47.
- [53] Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, Thomson G, Stone M, Karsh J, 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;30:1356–63.
- [54] Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817–24.
- [55] Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316–20.
- [56] Durieux P, Ravaud P, Chaix C, Durand-Zaleski I. La formation médicale continue améliore-t-elle le comportement des médecins? *Presse Med* 1999;28:468–72.