

**RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES**

**Prise en charge thérapeutique et  
suivi des spondylarthrites**

**ARGUMENTAIRE**

Septembre 2008

**Cette recommandation de bonne pratique a été suspendue dans l'attente de son actualisation.**

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de santé  
Service communication  
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en Septembre 2008.  
© Haute Autorité de Santé – 2008

# Sommaire

Méthode de travail.....	6
Argumentaire.....	14
<b>1. Introduction .....</b>	<b>14</b>
1.1 Thème des recommandations.....	14
1.2 Objectifs .....	14
1.3 Patients concernés.....	15
1.4 Professionnels de santé concernés .....	15
<i>Première partie.....</i>	<i>16</i>
Prise en charge thérapeutique des spondylarthrites.....	16
Introduction .....	16
<b>2. Quelles sont les présentations cliniques des spondylarthrites ?.....</b>	<b>16</b>
<b>3. Quel est le coût de la maladie ? .....</b>	<b>18</b>
3.1 Définitions et généralités .....	18
3.2 Formes axiales .....	19
3.2.1 Etudes sélectionnées .....	19
3.2.2 Données internationales .....	19
3.2.3 Données françaises.....	25
3.2.4 Conclusion.....	26
3.3 Formes périphériques .....	28
3.3.1 Rhumatisme psoriasique.....	28
3.3.2 Conclusion.....	28
Traitements médicamenteux des spondylarthrites.....	29
Résultat de la recherche bibliographique.....	29
<b>1. Médicaments symptomatiques d'action immédiate .....</b>	<b>30</b>
1.1 Antalgiques.....	30
1.1.1 Efficacité et tolérance .....	30
1.2 AINS .....	30
1.2.1 Données d'efficacité .....	30
1.2.2 Tolérance des AINS .....	32
1.3 Corticostéroïdes .....	38
1.3.1 Corticotérapie par voie systémique.....	38
1.3.2 Corticothérapie locale.....	39
1.3.3 Corticothérapie et formes périphériques de spondylarthrite .....	39
1.3.4 Tolérance des corticoïdes .....	39
<b>2. Médicaments de fond classiques.....</b>	<b>42</b>
2.1 Méthotrexate .....	42
2.2 Sulfasalazine .....	44
2.2.1 Formes axiales.....	44
2.2.2 Formes périphériques .....	44
2.2.3 Tolérance .....	46
2.3 Léflunomide.....	48

2.3.1	Formes périphériques .....	48
2.3.2	Tolérance .....	48
<b>3.</b>	<b>Biothérapies .....</b>	<b>50</b>
3.1	Anti-TNF alpha .....	50
3.1.1	Efficacité clinique.....	50
3.1.2	Efficacité structurale des anti-TNF dans les spondylarthrites.....	53
3.1.3	Tolérance des anti-TNF alpha dans la spondylarthrite .....	61
3.1.4	Coût-efficacité .....	66
3.2	Inhibiteurs de l'interleukine 1.....	73
<b>4.</b>	<b>Autres médicaments .....</b>	<b>73</b>
4.1	Amitriptyline.....	73
4.2	Pamidronate.....	73
4.3	Ciclosporine.....	74
4.4	Mésalazine .....	75
4.5	Colchicine.....	75
4.6	Sels d'or .....	76
4.7	Azathioprine .....	76
4.8	D-pénicillamine.....	77
4.9	Mycophenolate mofetil .....	77
4.10	Chloroquine et hydroxychloroquine.....	78
4.11	Antibiotiques.....	78
	<b>Traitements non médicamenteux des spondylarthrites.....</b>	<b>105</b>
<b>1.</b>	<b>Traitements physiques .....</b>	<b>105</b>
1.1	Modes de prise en charge.....	105
1.1.1	Exercices individuels à domicile <i>versus</i> pas d'exercice.....	105
1.1.2	Travail en groupe supervisé <i>versus</i> exercices individuels à domicile.....	107
1.1.3	Hydrothérapie, balnéothérapie et crénothérapie en groupes <i>versus</i> exercices individuels.....	108
1.2	Techniques.....	109
1.3	Qui peut en bénéficier ? .....	111
1.4	Etudes coût-efficacité .....	111
1.5	Principes de prise en charge kinésithérapique d'une spondylarthrite.....	113
1.5.1	Objectifs .....	113
1.5.2	Bilan clinique .....	113
1.5.3	Prise en charge adaptée selon la période évolutive .....	114
<b>2.</b>	<b>Autres traitements non médicamenteux.....</b>	<b>116</b>
2.1.1	Ostéopathie et chiropraxie .....	116
2.1.2	Prise en charge chirurgicale.....	116
	<b><i>Deuxième partie</i>.....</b>	<b>125</b>
	<b>Suivi et sévérité des spondylarthrites .....</b>	<b>125</b>
<b>1.</b>	<b>Quels sont les éléments de suivi d'une spondylarthrite ? .....</b>	<b>125</b>
1.1	Analyse des études relatives au suivi des spondylarthrites.....	125
1.1.1	Données des études publiées concernant le suivi clinique (interrogatoire et examen physique) ...	125
1.1.2	Données des études publiées concernant le suivi biologique .....	133
1.1.3	Données des études publiées concernant le suivi radiologique .....	135
1.2	Avis d'experts .....	137
1.2.1	Éléments du suivi .....	137
1.2.2	Fréquence du suivi .....	140

<b>2. Quels sont les facteurs associés à la sévérité d'une spondylarthrite ?</b> .....	<b>142</b>
2.1 Introduction.....	142
2.2 Eléments constitutifs de la sévérité.....	142
2.2.1 Sévérité évaluée par la mortalité.....	142
2.2.2 Sévérité évaluée par l'atteinte fonctionnelle.....	144
2.2.3 Sévérité évaluée par l'existence d'une attitude « vicieuse » ou une restriction des mobilités.....	146
2.2.4 Sévérité évaluée par le médecin.....	148
2.2.5 Sévérité évaluée par le patient.....	149
2.2.6 Sévérité définie par des critères radiographiques.....	150
2.2.7 Sévérité évaluée par l'existence d'une uvéite aiguë antérieure.....	153
2.2.8 Autres éléments retenus pour apprécier la sévérité .....	155
<b>Annexe 1. BASDAI</b> .....	<b>156</b>
<b>Annexe 2. BASMI</b> .....	<b>157</b>
<b>Annexe 3. BASFI</b> .....	<b>158</b>
<b>Annexe 4. BASRI</b> .....	<b>160</b>
<b>Annexe 5. mSASS</b> .....	<b>161</b>
<b>Annexe 6. Niveau de preuve</b> .....	<b>162</b>
<b>Annexe 7. Données de tolérance</b> .....	<b>163</b>
Données de tolérance du méthotrexate issues du RCP 2007 .....	163
Les effets secondaires suivants sont rencontrés : .....	163
Données de tolérance de la sulfasalazine issues du RCP 2007.....	165
Données de tolérance du léflunomide issues du RCP 2007.....	165
Données de tolérance des anti-TNF dans les spondylarthrites .....	167
Données de tolérance des anti-TNF issues des RCP (au 19 octobre 2007) .....	186
Données de tolérance des anti-TNF alpha dans la polyarthrite rhumatoïde.....	199
<b>Annexe 8. Liste des abréviations</b> .....	<b>204</b>
<b>Références</b> .....	<b>206</b>
<b>Participants</b> .....	<b>226</b>

# Méthode de travail

## 1. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est l'une des méthodes utilisées par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations professionnelles. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

### 1.1 Choix du thème de travail

Les thèmes de recommandations professionnelles sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

### 1.2 Comité d'organisation

Un comité d'organisation est réuni par la HAS. Il est composé de représentants des sociétés savantes, des associations professionnelles ou d'usagers, et, si besoin, des agences sanitaires et des institutions concernées. Il définit précisément le thème de travail, les questions à traiter, les populations de patients et les cibles professionnelles concernées. Il signale les travaux pertinents, notamment les recommandations, existants. Il propose des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Ultérieurement, il participe au groupe de lecture.

### 1.3 Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, et, si besoin, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour sélectionner, analyser et synthétiser la littérature médicale et scientifique pertinente. Il rédige ensuite l'argumentaire scientifique des recommandations en définissant le niveau de preuve des études retenues. Ce travail est réalisé sous le contrôle du chef de projet de la HAS et du président.

### 1.4 Rédaction de la première version des recommandations

Une première version des recommandations est rédigée par le groupe de travail à partir de cet argumentaire et des avis exprimés au cours des réunions de travail (habituellement deux réunions). Cette première version des recommandations est soumise à un groupe de lecture.

## 1.5 Groupe de lecture

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire et des recommandations, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité de ces dernières. Ce groupe de lecture externe est complété par des relecteurs de la commission spécialisée de la HAS en charge des recommandations professionnelles (Commission évaluation des stratégies de santé).

## 1.6 Version finale des recommandations

Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur synthèse, au cours d'une réunion de travail.

La version finale de l'argumentaire et des recommandations et le processus de réalisation sont discutés par la Commission évaluation des stratégies de santé. À sa demande, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus par le groupe de travail. La commission rend son avis au Collège de la HAS.

## 1.7 Validation par le Collège de la HAS

Sur proposition de la Commission évaluation des stratégies de santé, le Collège de la HAS valide le rapport final et autorise sa diffusion.

## 1.8 Diffusion

La HAS met en ligne gratuitement sur son site ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

## 1.9 Travail interne à la HAS

Un chef de projet de l'HAS assure la conformité et la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail et permettent de construire l'argumentaire. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

## 1.10 Gradation des recommandations

Chaque article sélectionné est analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui permet d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (cf annexe 1). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel au sein des groupes de travail et de lecture.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique clinique, se référer au guide publiée par l'Anaes en 1999 : « Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France ». Ce guide est téléchargeable gratuitement sur le site Internet de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

## 2. Gestion des conflits d'intérêt

Les membres du comité d'organisation et du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations d'intérêt à la HAS. Elles ont été analysées et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. En cas de conflit majeur, les membres concernés ne pouvaient pas participer aux votes en rapport avec l'objet de leur conflit d'intérêt.

## 3. Recherche documentaire

### 3.1. Source d'informations

#### 3.1.1. Bases de données bibliographiques

- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (Institut de l'information scientifique et technique, France).

#### 3.1.2. Autres sources

- sites internet d'organismes publics du domaine de la santé ;
- sites référençant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique ;
- sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié (notamment rhumatologie) ;
- documents indiqués par les experts consultés ;
- bibliographie des documents sélectionnés.

### 3.2. Stratégie de recherche

La recherche dans les bases de données bibliographiques a porté sur les types d'étude et thèmes définis avec le chef de projet et les chargés de projet.

La stratégie de recherche documentaire est construite en utilisant, pour chaque thème, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du Mesh par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs booléens. Ils sont également combinés avec les termes désignant les types d'étude.

Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées, sur une période allant initialement de janvier 1990 à mai 2006 pour la majorité des thèmes. Des recherches complémentaires ont été réalisées ultérieurement, et une veille bibliographique sur le thème des spondylarthropathies a été assurée jusqu'en septembre 2008.

Le tableau ci-dessous présente la stratégie de recherche et les résultats en terme de nombre de références obtenues par thème et par type d'étude, sur une période donnée. Dans ce tableau, lorsque le champ de recherche n'est pas précisé, il s'agit du champ descripteur.

**Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire**

Type d'étude / Sujet		Période de recherche	Nombre de références
Termes utilisés			
<b>RECOMMANDATIONS CONFERENCES DE CONSENSUS</b>		01/90-05/06	51
Etape 1	ankylosing spondylitis/titre OU spondylarthr*/titre OU spondylarthrits		
ET			
Etape 2	guidelines OU health planning guidelines OU (recommendation* OU guideline*)/titre OU (practice guideline OU guideline)/type-publication OU consensus development conferences OU consensus development conferences, NIH OU (consensus development conference OU consensus development conference, NIH)/type-publication OU technical report/type-publication		
<b>META ANALYSES REVUES SYSTEMATIQUES</b>		01/90-05/06	24
Etape 1			
ET			
Etape 3	meta-analysis OU (metaanalysis OU meta-analysis OU meta analysis)/titre,resume OU meta-analysis/type-publication OU systematic review/titre,resume		
<b>PROTOCOLES DE SOINS</b>		01/90-05/06	92
Etape 1			
ET			
Etape 4	(management OU algorithm* OU framework* OU decision OU strategic* OU strategy OU strategies OU strategis* OU strategiz*)/titre OU (decision pathway* OU workup disease OU work up disease OU flow chart* OU first intention OU secondary intention OU short term therapy OU long term therapy OU first line therapy OU step care therapy OU stepcare therapy)/titre,resume OU case management OU disease management OU office visits OU patient care planning OU clinical protocols OU decision support techniques OU decision trees		

<b>EPIDEMIOLOGIE DES SPONDYLARTHROPATHIES</b>		01/90-05/06	94
Etape 5	((ankylosing spondylitis OU spondylarthr*)/titre OU spondylarthrititis) ET (epidemiol* OU incidence OU prevalence)/titre,descripteur		
OU			
Etape 6	spondylarthrititis/epidemiology		
<b>HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE</b>		01/66-10/06	160
Etape 1			
ET			
Etape 7	natural history/titre,resume OU course/titre OU progress*/titre OU disease progression		
<b>QUALITE DE VIE</b>		01/66-10/06	79
Etape 1			
ET			
Etape 8	quality of life		
<b>SCORES</b>		01/90-05/06	239
Etape 1			
ET			
Etape 9	severity of illness index OU questionnaires OU activities of daily living OU disability evaluation OU quality-adjusted life years OU outcome assessment(health care) OU treatment outcome OU patient satisfaction OU health status indicators OU work capacity evaluation OU (Ankylosing Spondylitis Quality Life OU ASQOL OU Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index OU BASDAI OU Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index OU BASFI OU Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index OU BASMI OU Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index OU BASRI OU Preliminary Core Sets End Points OU Preliminary Definition Short Term Improvement OU Spondylitis Functional Index OU Dougados Index OU Dougados Score OU Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score OU SASSS)/titre		
ET			
Etape 10	review literature OU review OU bibliographic review OU (review literature OU review, academic OU review)/type-publication OU random*/titre OU randomized controlled trial* OU single-blind method OU single blind procedure OU double-blind method OU double blind procedure OU double blind study OU random allocation OU randomization OU cross-over studies OU crossover procedure OU crossover study OU controlled clinical trials OU controlled therapeutic trial OU multicenter studies OU multicenter study OU (randomized controlled trial OU controlled clinical trial)/type-publication OU case control/titre,resume OU case-control studies OU case control study OU cohort stud*/titre OU cohort stud* OU cohort analysis OU longitudinal stud* OU follow-up studies OU follow up study		

<b>TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX</b>			
<b>Revue générale</b>		01/90-05/06	284
Etape 11	spondylarthritis/drug therapy OU ((ankylosing spondylitis OU spondylarthr*)/titre,resume OU spondylarthritis) ET ((pharma* OU non steroidal antiinflammatory agent* OU antalg* OU morphin* OU corticotherap* OU tumo*r necrosis factor* OU TNF OU methotrexate OU sulfasalazine OU alemtuzumab OU infliximab)/titre OU anti-inflammatory agents, non-steroidal OU nonsteroid antiinflammatory agent OU analgesics OU glucocorticoids OU tumor necrosis factors/antagonists and inhibitors)		
ET			
Etape 12	review literature OU review OU bibliographic review OU (review literature OU review, academic OU review)/type-publication		
<b>Essais cliniques</b>		01/90-05/06	196
Etape 11			
ET			
Etape 13	random*/titre OU randomized controlled trial* OU single-blind method OU single blind procedure OU double-blind method OU double blind procedure OU double blind study OU random allocation OU randomization OU cross-over studies OU crossover procedure OU crossover study OU controlled clinical trials OU controlled therapeutic trial OU multicenter studies OU multicenter study OU case-control studies OU case control study OU (randomized controlled trial OU controlled clinical trial)/type-publication		
<b>Etudes de cohortes</b>		01/90-05/06	150
Etape 11			
ET			
Etape 14	cohort stud*/titre OU cohort stud* OU cohort analysis OU longitudinal stud* OU follow-up studies OU follow up study		
<b>ANTI-TNF</b>			
<b>Tous types de documents</b>		01/90-09/08	249
Etape 1			
ET			
Etape 15	(anti*TNF OU tumo*r necrosis factor inhibitor*)/titre,resume OU tumor necrosis factors/antagonists and inhibitors		
<b>ANTI-TNF : EFFETS SECONDAIRES</b>			
<b>Recommandations</b>		01/97-10/07	19
Etape 15			
ET			
Etape 16	tumor necrosis factors/adverse effects OU (adverse effect* OU side effect* OU adverse event*)/titre,resume OU (innocuit* OU safe* OU iatrogen* OU tolerance)/titre		
ET			
Etape 2			
<b>Meta-analyses / Revues systématiques</b>		01/97-10/07	4
Etape 15 ET Etape 16 ET Etape 3			
<b>Revue générale</b>		01/97-10/07	84
Etape 15 ET Etape 16 ET Etape 12			
<b>Essais cliniques</b>		01/97-10/07	62

Etape 15 ET Etape 16 ET Etape 13			
<b>Etudes de cohortes</b>		01/97-10/07	36
Etape 15 ET Etape 16 ET Etape 14			
<b>Etudes de cas</b>		01/97-10/07	156
Etape 15 ET Etape 16			
ET			
Etape 17	(case stud* OU case report*)/titre,resume OU case study OU case report OU case reports/type-publication		
<b>AINS : EFFETS SECONDAIRES</b>			
<b>Tous types de documents</b>		01/90-06/06	53
Etape 1			
ET			
Etape 18	anti-inflammatory agents, non-steroidal/adverse effects OU (anti-inflammatory agents, non-steroidal ET safety/titre,descripteur)		
<b>TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX</b>			
<b>Revue générale</b>		01/90-05/06	58
Etape 19	spondylarthritis/rehabilitation OU (((ankylosing spondylitis OU spondylarthr*)/titre,resume OU spondylarthritis) ET ((rehabilitation/titre OU (home exercise OU physical therapy)/titre,resume OU physical therapy modalitie* OU musculoskeletal manipulations OU massage OU relaxation techniques OU muscle training OU (manipulative treatment OU manipulative therapy)/titre,resume OU osteopathic medicine OU chiropractic OU manipulative medicine OU manipulation, osteopathic OU manipulation, chiropractic OU exercise therapy OU occupational therapy OU dynamic exercise OU movement therapy OU kinesiotherapy OU static exercise OU orthose*/titre,resume OU orthotic devices OU splints OU orthopedic manipulation OU (podolog* OU balneotherapy OU spa therapy)/titre,resume OU hydrotherapy OU balneology OU balneotherapy OU hydrotherapy OU SPA treatment OU thalassotherapy OU ergometr*/titre,resume OU thermotherapy/titre,resume OU hyperthermia, induced OU cryosurgery OU heat/therapeutic use OU cryotherapy OU hyperthermic therapy OU acupuncture/titre,resume OU acupuncture therapy OU acupuncture OU (electroconvulsivotherap* OU electrochoc* OU sismotherap* OU electrotherap*)/titre,resume OU convulsive therapy OU electroshock OU electric stimulation therapy OU electrostimulation therapy OU electric stimulation OU electrostimulation OU electrical stimulus OU electroacupuncture OU transcutaneous electric nerve stimulation OU ultrasonic therapy OU ultrasound therapy)		
ET			
Etape 12			
<b>Essais cliniques</b>		01/90-05/06	41
Etape 19 ET Etape 13			
<b>Etudes de cohortes</b>		01/90-05/06	25
Etape 19 ET Etape 14			
<b>PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE</b>			
<b>Revue générale</b>		01/90-05/06	20

Etape 20	((ankylosing spondylitis OU spondylarthr*)/titre,resume OU spondylarthrititis) ET (antidepressive agents OU antidepressant agents OU psychotherapy OU behavior therapy OU cognitive therapy OU socioenvironmental therapy OU psychology OU social medicine OU professional-patient relations OU adaptation, psychological)		
ET			
Etape 12			
<b>Essais cliniques</b>		01/90-05/06	12
Etape 20 ET Etape 13			
<b>Etudes de cohortes</b>		01/90-05/06	12
Etape 20 ET Etape 14			
<b>EDUCATION THERAPEUTIQUE</b>		01/90-05/06	28
Etape 21	((ankylosing spondylitis OU spondylarthr*)/titre,resume OU spondylarthrititis) ET ((patient education OU therapeutic* education OU education therapeutique)/titre OU patient education)		
<b>AIDES SOCIALES</b>		01/90-05/06	28
Etape 22	((ankylosing spondylitis OU spondylarthr*)/titre,resume OU spondylarthrititis) ET ((assistance OU aid* OU support* OU reseau* OU service* socia* OU domicile OU occupational OU network* OU home)/titre,resume OU public assistance OU medical assistance OU delivery of health care, integrated OU health maintenance organizations OU health planning organizations OU self-help groups OU organizations, nonprofit OU occupational health services OU occupational medicine OU occupational health OU community networks OU cooperative behavior OU social support OU social work department, hospital OU social work OU social assistance OU home OU home care OU at home OU home care services OU house calls OU home health aides OU home care agencies)		
<b>ETUDES ECONOMIQUES</b>		01/95-10/06	130
Etape 1			
ET			
Etape 23	(cost* OU economic*)/titre OU (cost of illness OU burden of disease OU societal cost)/titre,resume OU economics OU costs and cost analysis OU budget* OU financial support OU financing, organized OU economic aspect OU cost* OU resource management OU economic evaluation OU cost analysis OU cost efficiency analysis OU cost planning OU cost control OU financing cost OU cost estimation OU cost price OU cost benefit ratio OU cost benefit analysis OU economic analysis OU economic aspect OU economic calculation OU economic data OU economic study OU economic impact OU economic information OU economic model OU economic optimization OU economics, medical OU economics, nursing OU health care sector OU insurance, health OU health care cost OU health care financing OU health economics OU health insurance OU social security OU social insurance OU economics, hospital OU hospital cost		

# Argumentaire

## 1. Introduction

### 1.1 Thème des recommandations

Les recommandations élaborées par la Haute Autorité de Santé sur le thème des spondylarthrites ont été sollicitées par les caisses d'assurance maladie.<sup>1</sup>

Le terme « spondylarthrite » regroupe plusieurs phénotypes de syndromes inflammatoires ayant en commun l'association au génotype HLA B27 et l'absence du facteur rhumatoïde. Un premier document de recommandations élaboré par la Haute Autorité de Santé (1) précise les critères diagnostiques et de classification des spondylarthropathies, qui s'organisent en sous-groupes selon la présentation clinique prédominante :

- forme axiale ;
- forme périphérique articulaire ;
- forme périphérique enthésitique

ces trois formes étant souvent associées.

Les spondylarthrites sont presque aussi fréquentes que la polyarthrite rhumatoïde dans la population générale. Une enquête française évalue leur prévalence à 0,30 % dans la population générale, vraisemblablement identique dans les deux sexes, les formes masculines étant souvent plus bruyantes cliniquement (2).

Les modalités de la prise en charge thérapeutique des spondylarthrites ont considérablement évolué depuis une dizaine d'années, notamment avec l'apparition des biothérapies.

Le fardeau de la maladie est important, comme l'attestent les études médicoéconomiques, tant pour le patient que pour la société. La prise en charge des frais par l'Assurance Maladie peut être étendue (exonération du ticket modérateur) au titre des affections de longue durée, en fonction de critères d'admission qui doivent être réactualisés.

### 1.2 Objectifs

- Améliorer la qualité de vie des patients atteints de spondylarthrite, affection douloureuse et invalidante, au travers de stratégies de prise en charge qui précisent la place des différents moyens thérapeutiques.
- Prévenir ou limiter les complications et obtenir un impact positif et mesurable sur la douleur et le retentissement fonctionnel.

Ce travail répond aux questions suivantes :

- **Prise en charge thérapeutique :**
  - médicamenteuse :
    - Quels sont les traitements symptomatiques et les traitements de fond à proposer au patient, quelles stratégies thérapeutiques doit-on recommander ?
    - Comment adapter le traitement ?

---

<sup>1</sup>Caisses de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), régime social des indépendants (RSI), mutualité sociale agricole (MSA)

- ▶ non médicamenteuse : quelles places et indications pour les différentes interventions et techniques ?
- **Suivi du patient :**
  - ▶ Quelles modalités de surveillance des patients atteints de spondylarthrite ?
  - ▶ Prises en charge sociale et professionnelle : préciser les démarches et conseils à transmettre aux soignants, et aux patients et si besoin à leur entourage.
  - ▶ Préciser les modalités de la surveillance du suivi des patients atteints de spondylarthrite.

### 1.3 Patients concernés

Ces recommandations concernent l'ensemble des personnes souffrant d'une des formes cliniques de spondylarthrites. Les particularités des formes juvéniles de spondylarthrites ne sont pas détaillées.

Les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin, de la maladie de Behçet, d'un syndrome extra-articulaire fréquemment associé aux spondylarthrites (uvéite, psoriasis, balanite, urétrite, diarrhée) mais sans atteinte rhumatologique entrant dans le cadre des spondylarthrites ne sont pas concernés par ces recommandations.

### 1.4 Professionnels de santé concernés

- médecins rhumatologues ;
- médecins internistes ;
- médecins généralistes ;
- médecins de médecine physique et réadaptation ;
- masseurs-kinésithérapeutes.

## *Première partie*

# Prise en charge thérapeutique des spondylarthrites

## Introduction

Au cours des 20 dernières années, les études épidémiologiques ont montré que les spondylarthrites sont presque aussi fréquentes que la polyarthrite rhumatoïde dans la population générale. Une enquête française menée à l'échelle nationale par le biais de questionnaires et d'interrogatoires téléphoniques, évalue la spondylarthrite dans la population générale à 0,30 % [IC 95 % : 0,17 – 0,46] (2). La prévalence de la maladie est vraisemblablement identique dans les deux sexes, les formes masculines étant souvent plus bruyantes cliniquement (2).

Les modalités de la prise en charge thérapeutique des spondylarthrites ont considérablement évolué depuis une dizaine d'années, notamment avec l'apparition des biothérapies. La classification des formes cliniques et le champ nosologique recouvert par les diverses appellations utilisées ont fait débat et appellent une clarification.

Le fardeau de la maladie est important, comme l'attestent les études médicoéconomiques, tant pour le patient que pour la société. La prise en charge des frais par l'Assurance Maladie peut être étendue (exonération du ticket modérateur) au titre des affections de longue durée, en fonction de critères d'admission qui doivent être réactualisés.

Ce sont là autant de motifs qui ont conduit à la réalisation du présent argumentaire et de son complément (1) (Diagnostic des spondylarthrites, présenté séparément) en vue de l'élaboration de recommandations à partir d'une revue exhaustive, méthodique et critique de la littérature disponible. Les résultats de cette revue réalisée selon les principes de la médecine basée sur les preuves sont exposés ci-après. Les principales caractéristiques des publications retenues sont présentées sous forme de tableaux.

## 2. Quelles sont les présentations cliniques des spondylarthrites ?

Ce chapitre reprend l'essentiel des conclusions de l'argumentaire des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) intitulées « Diagnostic des spondylarthrites » (1).

Jusqu'au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle, la plupart des rhumatismes inflammatoires étaient regroupés au sein des arthrites rhumatoïdes. La mise en évidence du facteur rhumatoïde a été à l'origine de la distinction progressive de plusieurs rhumatismes inflammatoires différents de la polyarthrite rhumatoïde.

Au milieu des années 70, les similitudes phénotypiques et le caractère d'agrégation familiale de plusieurs rhumatismes inflammatoires ont donné naissance au concept de « seronegative spondylarthritides » regroupant la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les arthrites associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et/ou infectieuses et le syndrome de Reiter (ainsi que la maladie de Behçet, exclue ultérieurement du fait de l'absence d'association à l'antigène majeur d'histocompatibilité de type 1). Le concept de spondylarthropathie a ensuite été consolidé par la mise en évidence de l'association de ces différentes entités cliniques avec la présence de l'antigène HLA B27, dont les manifestations

cliniques combinent de façon variable un syndrome pelvi-rachidien (ou axial), un syndrome enthésopathique périphérique, un syndrome articulaire périphérique et un syndrome extra-articulaire (uvéite, psoriasis, balanite, urétrite, diarrhée). Des critères de classification ont été élaborés par Amor (3) (tableau 2) et par l'*European Spondylarthropathy Study Group* (ESSG) (4) (tableau 3).

Le concept de spondylarthrite est dorénavant clairement défini tant d'un point de vue clinique que physiopathologique et génétique, alors que la classification en sous-groupe est discutée. Classiquement, cinq entités sont définies : spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, arthrites réactionnelles, arthrites associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et spondylarthrites indifférenciées.

Une classification en sous-groupe distinguant les formes axiales avec atteinte pelvi-rachidienne des formes périphériques, sans atteinte pelvi-rachidienne est désormais proposée, auxquels peut être ajoutée une forme enthésopathique, permettant d'inclure l'ensemble des spondylarthrites définies selon les critères de classification de l'ESSG ou d'Amor. L'inclusion au sein des spondylarthropathies de tout ou partie du rhumatisme psoriasique reste un sujet discuté.

<b>Tableau 2. Critères de classification d'Amor, d'après Amor et al., 1990 (3)</b>	
<b>Critère</b>	<b>Score</b>
<b>A – Symptômes cliniques (ou antécédents)</b>	
Douleurs nocturnes lombaires/dorsales ou raideur matinale lombaire/dorsale	1
Oligoarthritis asymétrique	2
Fessalgie (caractère à bascule)	1 [2]
Orteil ou doigt en saucisse	2
Talalgie ou autre enthésite	2
Uvéite antérieure	2
Urétrite ou cervicite non gonococcique, moins d'un mois	1
Diarrhée aiguë, moins d'un mois	1
Psoriasis, balanite, entéropathie inflammatoire chronique	2
<b>B – Signes radiographiques</b>	3
Sacro-iliite (grade 2 bilatérale, ou grade 3 et 4)	
<b>C – Terrain génétique</b>	2
HLA-B27 positif ou antécédent familial de SPA, MICI ou Psoriasis	
<b>D – Réponse au traitement</b>	2
Nette amélioration en moins de 48h sous AINS et rechute à l'arrêt	

Le malade sera déclaré comme ayant une spondylarthropathie si la somme des points des 12 critères est  $\geq 6$ .

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin

© Elsevier Masson SAS, Editeur

**Tableau 3. Critères de l'ESSG, d'après Dougados et al., 1991 (4)**

Rachialgies inflammatoires OU Synovites : Asymétriques, ou : Prédominant aux membres inférieurs	
<b>ET un ou plus des éléments suivants :</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Fessalgies à bascules</li><li>● Sacro-iliite radiographique</li><li>● Enthésopathie (achilléenne ou plantaire)</li><li>● Antécédent familial</li><li>● Psoriasis</li><li>● Entéropathie inflammatoires chronique</li><li>● Urétrite ou cervicite ou diarrhée aiguë moins d'un mois avant l'arthrite</li></ul>

Copyright © Wiley 1991 ; reprinted with permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley and Sons, Inc.

#### Classification des spondylarthrites, recommandée par la HAS

Il est recommandé d'organiser l'ensemble des spondylarthrites en sous-groupes selon la présentation clinique prédominante :

- forme axiale ;
- forme périphérique articulaire ;
- forme périphérique enthésitique.

Ces trois formes sont fréquemment associées. Une présentation prédominante sur une de ces trois formes peut varier au cours du temps.

Le cadre général des classifications de l'ESSG et d'Amor n'est pas remis en cause et peut être utilisé pour la classification des spondylarthrites.

### 3. Quel est le coût de la maladie ?

#### 3.1 Définitions et généralités

La notion de coût de la maladie se fonde sur le fait que la maladie engendre un poids pour le patient, sa famille, l'Assurance Maladie et la société. Les analyses de coûts cherchent à quantifier cette charge en l'exprimant en termes monétaires.

Le coût total d'une pathologie se répartit en coûts directs et coûts indirects (5). Les coûts directs sont composés des coûts directs médicaux qui recouvrent l'utilisation des ressources médicales telles que les consultations chez le généraliste ou le spécialiste, l'hospitalisation, les actes de kinésithérapie, les médicaments, et les examens complémentaires. Les coûts directs non médicaux sont les coûts engendrés par l'impact de l'état de santé d'un individu sur sa vie quotidienne et celle de son entourage se traduisant soit par du « temps perdu » soit par des débours monétaires (5) (temps et coût d'accès aux services de santé, le temps de garde d'enfants ou d'apparentés, les temps de transport, les temps de visite de la famille au cours d'une hospitalisation, le temps d'une assistance domestique, etc.). Les coûts indirects recouvrent principalement les « opportunités perdues » pour le patient se traduisant par des pertes ou des baisses de productivité et de production attribuables à la maladie ainsi que les pertes de vie humaine (5).

Enfin, selon la perspective choisie, il existe différentes méthodes de mesure des coûts et des résultats. En effet, le coût d'un bien, en tant que tel, n'existe pas car il ne constitue pas une caractéristique intrinsèque d'un objet ou d'un produit (il s'agit d'un calcul reposant sur une théorie et sur des conventions). Un coût ne peut être, notamment, défini que si l'on opère un choix sur le point de vue retenu. Les 5 points de vue *a priori* identifiables sont : les familles, les producteurs de biens et de soins médicaux (hôpitaux, médecins libéraux, industriels), les acheteurs (agences régionales de l'hospitalisation, Assurance Maladie, comité économique des produits de santé), les régulateurs du système de soins et la collectivité (5).

L'objectif est ici d'apprécier le fardeau de la maladie à partir des répercussions socio-économiques de la prise en charge des spondylarthrites. Dans les études retenues, les patients n'étaient pas caractérisés selon l'atteinte prédominante de la spondylarthrite mais selon les deux entités classiquement définies suivantes : spondylarthrite ankylosante, et rhumatisme psoriasique. L'évaluation du fardeau de la maladie repose donc uniquement sur celles du fardeau des formes axiales (patients atteints de spondylarthrite ankylosante) et d'une des formes périphériques (patients atteints de rhumatisme psoriasique).

## 3.2 Formes axiales

### 3.2.1 Etudes sélectionnées

La recherche de la littérature a identifié 6 études évaluant le coût de la spondylarthrite ankylosante au niveau international (6-11) dont une étude comportant une évaluation en France (7) et 3 études portant sur les dépenses de l'Assurance Maladie en France au titre de l'affection de longue durée « spondylarthrite ankylosante grave » (12-14).

### 3.2.2 Données internationales

#### ► Description et qualité méthodologique

Six études (6-11) ont estimé l'impact économique de la spondylarthrite ankylosante (Tableau 4). Cinq de ces études étaient nationales et concernaient l'Allemagne (11), le Canada (10), les Etats Unis (6), les Pays Bas (9), et le Royaume Uni (8). Les patients de la sixième étude ont été recrutés dans 3 centres européens : en Belgique, en France et aux Pays Bas (7). Les 6 études ont adopté la perspective de la société (6-11).

Cinq (6,8-11) des 6 études estimaient le coût total annuel moyen par patient de la maladie par une valorisation des coûts directs et indirects. Aucune des 5 études ne fournissait une estimation du coût total de la maladie au niveau national en se basant sur les données issues d'études épidémiologiques réalisées de façon concomitante. Quatre des 6 études (6,7,10,11) ont cherché à estimer les principaux déterminants des coûts.

Les données étaient recueillies de façon prospective, exceptées dans les 2 études de Kobelt *et al.*, (8,10) et dans l'étude de Huscher *et al.*, (11). Deux études comparaient le coût de la spondylarthrite ankylosante à celui d'autres pathologies : fibromyalgie et lombalgie chronique dans l'étude de Boonen *et al.*, de 2005 (9) et polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et lupus érythémateux systémique dans l'étude de Huscher *et al.*, (11).

La qualité méthodologique des 6 études retenues était bonne. Les caractéristiques méthodologiques des études sont synthétisées dans le tableau 4.

## Résultats :

### ► Coûts

Les coûts totaux annuels moyens par patient, ainsi que les coûts annuels moyens directs et indirects, sont donnés dans le tableau 5.

La part des coûts directs variait selon les études de 21 % à 74 %. Les coûts indirects représentaient plus de la moitié des coûts dans les études de Ward (6), Kobelt *et al.* (8), et Huscher *et al.* (11) et moins de la moitié dans les études de Boonen *et al.* (9) et Kobelt *et al.* (10).

Les coûts directs étaient dominés par les coûts médicaux dans l'étude de Huscher *et al.* (11) et dans les deux études de Boonen *et al.* : principalement les dépenses d'hospitalisations (7,11), les dépenses liés aux actes de kinésithérapie (9) et les dépenses de médicaments (9,11). A l'inverse, les coûts non médicaux, principalement le coût des soins informels (dispensés par les aidants familiaux ou l'entourage), représentaient l'essentiel des coûts directs dans l'étude de Kobelt *et al.* de 2006 (10). Dans cette étude, le reste à charge pour les patients (médicaments non remboursables, soins des aidants, etc) représentait la moitié des coûts directs (soit un tiers des coûts totaux).

Les coûts indirects étaient principalement générés par les pertes de productivité directement attribuables à la pathologie, principalement les départs en retraite anticipée et les arrêts de travail (6,8,10,11).

Enfin, 3 des 6 études (6,9,10) indiquaient que les coûts n'étaient pas distribués de façon normale (un faible nombre de patients générant des dépenses élevées). Dans l'étude de Ward (6), seulement 40 % des patients contribuaient aux coûts indirects. Dans l'étude de Boonen *et al.* (9), le coût annuel total dépassait 10 000€ pour seulement 7,5 % des patients. Dans l'étude de Kobelt *et al.* de 2006 (10), les patients les plus sévères, i.e. avec à la fois un indice BASDAI et un indice BASFI  $\geq 8$ , représentaient moins de 6 % des patients mais généraient 6 fois plus de coûts que les patients dont les indices BASFI et BASDAI étaient inférieurs ou égaux à 2.

### ► Déterminants des coûts

L'atteinte fonctionnelle était le principal déterminant des coûts dans 4 études (6-8,10). Selon Ward (6), l'atteinte fonctionnelle était le déterminant principal des coûts totaux, compte tenu du poids (73 % des coûts indirects) mais aussi des coûts directs. L'auteur indiquait que la probabilité de générer des coûts annuels totaux élevés ( $> 10\ 000\$$ ) était multipliée par 3 à chaque augmentation d'1 point du *Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies* (HAQ-S). Boonen *et al.* ont montré, dans leur étude européenne (7), qu'après ajustement sur les caractéristiques des patients, il n'y avait pas de différence significative entre les coûts directs annuels moyens par patient selon les pays. Dans cette étude, la durée de la maladie, le niveau d'éducation, l'incapacité fonctionnelle, mesurée par le BASFI, et l'activité de la maladie étaient significativement corrélés avec des coûts élevés. Kobelt *et al.* ont montré dans leurs études de 2004 et 2006 (8,10) que les déterminants des coûts étaient la sévérité de la maladie, caractérisée par l'activité de la maladie (mesurée par le BASDAI) et l'atteinte fonctionnelle (mesurée par le BASFI). Dans l'étude de 2006, Kobelt *et al.* (10) indiquaient en outre que l'âge constituait un des déterminants des coûts, la durée de la maladie n'étant pas significative quand l'âge était pris en compte et que le sexe ne constituait pas un déterminant statistiquement significatif des coûts. Huscher *et al.* (11) indiquaient que seule l'activité de la maladie était un déterminant significatif des coûts directs. Le sexe masculin, l'atteinte fonctionnelle, l'âge et la durée de la maladie constituaient des déterminants des coûts indirects. Le niveau d'éducation était négativement corrélé avec les coûts indirects totaux, ce que les auteurs attribuaient à la corrélation entre niveau d'éducation et risque plus important de retraite anticipée.

► **Validité externe**

Toutes les études ont été menées avec les éléments de coûts des pays concernés : l'Allemagne, le Canada, les Etats Unis, le Royaume Uni et les Pays Bas. Les coûts engendrés (direct et indirects) sont différents d'un pays à l'autre. Ces différences rendent les résultats difficilement comparables et non directement applicables au contexte français. Les divergences dans l'organisation des systèmes de soins limitent également la transposition des résultats, la proportion de patients en arrêts de travail varie par exemple fortement en fonction des systèmes de prise en charge et des législations nationales. Les études présentent également des différences dans la méthode utilisée pour valoriser les coûts indirects (approche frictionnelle ou approche en capital humain<sup>2</sup>).

► **Conclusion**

Dans les études analysées, le coût de la spondylarthrite ankylosante était caractérisé par des coûts indirects importants et par le fait qu'un faible nombre de patients générait un niveau de dépenses élevé. Ce niveau de dépense était corrélé avec la sévérité de la pathologie, et principalement l'atteinte fonctionnelle. L'incapacité fonctionnelle serait un déterminant de l'incapacité au travail et générerait des coûts indirects élevés. Les autres déterminants des coûts étaient l'activité de la maladie ainsi que le niveau d'éducation, l'âge des patients et/ou la durée de la maladie.

Deux études (9,11) ont comparé les coûts moyens annuels totaux par patient avec ceux d'autres pathologies. L'étude de Boonen *et al.* (9) a montré que ces coûts étaient significativement différents de ceux de la lombalgie chronique et de la fibromyalgie, la spondylarthrite ankylosante étant la moins coûteuse. Husher *et al.* (11) montraient que les coûts annuels de la spondylarthrite étaient du même ordre voire un peu supérieurs à ceux du rhumatisme psoriasique et du lupus érythémateux systémique mais demeuraient inférieurs à ceux de la polyarthrite rhumatoïde.

---

<sup>2</sup> L'approche frictionnelle estime les pertes de production uniquement durant la période appelée frictionnelle, qui suit la perte d'emploi du salarié. La période frictionnelle est le temps nécessaire à une organisation pour restaurer le niveau de production antérieure à l'absence ou au départ du salarié. L'approche en capital humain valorise les coûts indirects liés aux pertes de productivité à long terme.

**Tableau 4. Caractéristiques méthodologiques des études économiques évaluant le coût des formes axiales (spondylarthrite ankylosante) – Données internationales**

<b>Etude</b>	<b>Population</b> (taille de l'échantillon, population source, critères diagnostiques)	<b>Méthode</b>	<b>Durée du suivi</b>	<b>Coûts estimés</b>	<b>Analyse des déterminants des coûts</b>
<b>Ward, 2002</b> <b>Etats Unis</b> <b>(6)</b>	241 patients Hôpital Critères de New York modifiés	Cohorte prospective	1 an (5 ans pour un sous-groupe de 111 patients)	Coûts médicaux et non médicaux directs Perte de production (arrêts de travail, incapacité, valorisation de la production non rémunérée)	Uni et multivariées Régression logistique
<b>Boonen et al., 2003</b> <b>Belgique, France, Pays Bas</b> <b>(7)</b>	209 patients (B=26 ; F= 53 ; PB=130) Hôpital Critères de New York modifiés	Cohorte prospective	2 ans	Coûts médicaux et non médicaux directs	Multivariée Modèle de Cox
<b>Kobelt et al., 2004</b> <b>Royaume Uni</b> <b>(8)</b>	1 413 patients Ambulatoire et hôpital non précisé	Etude rétrospective	3 mois	Coûts médicaux et non médicaux directs Perte de production (absentéisme, retraite anticipée, diminution du temps de travail)	Multivariée Analyse en sous-groupe fondée sur le BASDAI et le BASFI
<b>Boonen et al., 2005</b> <b>Pays Bas</b> <b>(9)</b>	111 patients Ambulatoire Critères de New York modifiés	Etude prospective sur essai clinique randomisé	40 semaines	Coûts médicaux et non médicaux directs Perte de production (arrêts de travail, activité non rémunérée)	Multivariée Modèle de Cox
<b>Huscher et al., 2006</b> <b>Allemagne</b> <b>(11)</b>	827 non précisé Critères de New York	Etude rétrospective	12 mois	Coûts médicaux et non médicaux directs (retraite anticipée, arrêts de travail) Coûts indirects	Multivariée Régression linéaire
<b>Kobelt et al., 2006</b> <b>Canada</b> <b>(10)</b>	545 patients Ambulatoire non précisé	Etude rétrospective	3 mois	Coûts médicaux et non médicaux directs Coûts indirects (perte de revenus, retraite anticipée, arrêts de travail)	Multivariée Analyse en sous-groupe fondée sur le BASDAI et le BASFI

B : Belgique ; F : France ; PB : Pays Bas

**Tableau 5. Résultats et conclusions des études économiques évaluant le coût des formes axiales (spondylarthrite ankylosante) – Données internationales**

Etude	Coûts moyens annuels par patient (% du total)			Déterminants des coûts	Conclusion
	Coût direct (% du total)	Coût indirect (% du total)	Coût total		
<b>Ward, 2002 Etats Unis (6)</b>	1 775 US\$ <sub>1999</sub> (méd. 1 113) (26,4 %)	4 945 US\$ <sub>1999</sub> (méd. 0) (73,6 %)	6 720 US\$ <sub>1999</sub> (méd. 1 495)	EVA Raideur/ankylose (0-100) : OR=1,03 ; IC 95 % [1,00-1,05] HAQ-S (0-3) : OR=3,00; IC95 % [1,49-6,03]	L'incapacité fonctionnelle est le déterminant principal des coûts totaux, mais aussi des coûts directs. Les résultats sont confirmés à 5 ans.
<b>Boonen et al., 2003 Belgique, France, Pays Bas (7)</b>	2 640 € <sub>1998</sub> (méd. 1 242) B= 1 790 € <sub>1998</sub> , (méd. 1 161) IC95 % [1 140-2 572] F= 2 570 € <sub>1998</sub> , (méd. 1 078) IC95 % [1 262-4 415] PB= 2 837€ <sub>1998</sub> , (méd. 1 267) IC95 % [2 200-3 506]			Ancienneté dans la maladie en année : RR=1,03 ; IC 95 % [1,02-1,05] Niveau d'études : RR=1,49 ; IC95 % [1,04-2,17] BASFI : RR=1,10 ; IC95 % [1,01-1,19] BASDAI : RR=1,27 ; IC95 % [1,12-1,41]	L'incapacité fonctionnelle et l'activité de la maladie ainsi que la durée de la maladie et le niveau d'éducation des patients sont les principaux déterminants des coûts directs. Les coûts directs ne sont pas significativement différents dans les 3 pays étudiés après ajustement.
<b>Kobelt et al., 2004 Royaume Uni (8)</b>	2 853 £ <sub>2002</sub> [EC +/- 62,2] (42 %)	3 913 £ <sub>2002</sub> [EC +/- 153,9] (58 %)	6 765 £ <sub>2002</sub> [EC +/- 166]		Les coûts non médicaux et les pertes de productivité dominent le coût total. Les coûts liés aux hospitalisations représentent la part la plus importante des coûts directs.
<b>Boonen et al., 2005 Pays Bas (9)</b>	2 373 € <sub>2002</sub> (méd. 2 373) (74 %)	834 € <sub>2002</sub> (méd. 0) (26 %)	3 205 € <sub>2002</sub> (méd. 1 793)		Les coûts moyens annuels totaux par patients étaient significativement différents selon les pathologies étudiées, la spondylarthrite ankylosante étant la moins coûteuse.

<b>Huscher et al., 2006 Allemagne (11)</b>	3 676 € <sub>2002</sub> IC95 % [3 354-4 020] (méd. 1 705) (27,2 %*) (51,0 %**)	9 837 € <sub>2002</sub> (médiane 0) (72,8 %)* 3 528€ <sub>2002</sub> (49,0 %)**	13 513 € <sub>2002</sub> IC95 % : [12 406-14 663]* (méd. 4 468) 7 204 € <sub>2002</sub> IC95 % : [6 672-7 794]** (méd. 4 498)	Activité de la maladie Sexe masculin Atteinte fonctionnelle Age Durée de la maladie Niveau d'éducation	Le coût de la maladie est élevé. Les valeurs des coûts indirects varient selon la méthode de valorisation utilisée. L'activité de la maladie est le seul déterminant des coûts directs.
<b>Kobelt et al., 2006 Canada (10)</b>	5 585 Can\$ <sub>2004</sub> [EC +/- 11 185] (62 %)	3 423 Can\$ <sub>2004</sub> [EC +/- 9 593] (38 %)	9 008 Can\$ <sub>2004</sub> [EC +/- 17 724]	Age BASFI et BASDAI (r <sup>2</sup> =0,73)	Les coûts directs médicaux représentent près de 30 % des coûts totaux. Le reste à charge pour les patients représente un tiers des coûts totaux. Tous les types de coûts augmentent significativement avec la diminution des fonctions physiques et une activité importante de la maladie.

méd. : médiane ; EC : écart-type ; RR : risque relatif ; OR : Odds Ratio (Rapport de côtes) ; \* : approche en capital humain ; \*\* : approche frictionnelle ; B : Belgique ; F : France ; PB : Pays Bas ; HAQ-S : Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies

### 3.2.3 Données françaises

Quatre études (7,12-14) ont estimé l'impact économique de la spondylarthrite ankylosante en France (tableau 6).

L'étude de Boonen *et al.* de 2003 (7) avait pour objectif d'évaluer les coûts directs annuels moyens associés à la spondylarthrite ankylosante ainsi que les déterminants des coûts dans trois pays européens, incluant la France (7). Les auteurs ont estimé à 2 064 € en moyenne par patient le total des coûts médicaux directs. Ces coûts se décomposaient, pour les principaux postes en : coûts d'hospitalisations (30 %), médicaments (18 %), kinésithérapie (incluant le coût des cures thermales) (13 %), consultations de spécialistes (7 %), consultations de généralistes (5 %). Les coûts médicaux directs représentaient moins de 983€ par an et par patient pour la moitié des patients de l'échantillon. Les coûts non médicaux directs (transports, soins informels, etc.) s'élevaient à 506€ par an et par patient en moyenne (médiane : 62€). Les auteurs indiquaient que les coûts associés à la consommation de médicaments étaient significativement plus élevés en France qu'aux Pays Bas et en Belgique. Cela s'expliquait par un recours plus important aux analgésiques et aux gastro-protecteurs.

Trois études françaises (12-14) se fondaient sur des données de la Caisse d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) pour des patients pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie dans le cadre des 30 affections de longue durée (ALD). Ces affections comportent un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse. Leur liste est fixée par le code de la sécurité sociale (art. D 322-1). La « spondylarthrite ankylosante grave » constitue un motif d'ALD (ALD n°27)<sup>3</sup>. La définition, le diagnostic, l'évolutivité et la gravité ainsi que les affections apparentées (rhumatisme psoriasique, syndrome de Reiter, formes articulaires des Yersiniose, rhumatismes inflammatoires à localisation axiale de certaines entéropathies) ont fait l'objet de recommandations du Haut comité médical de la sécurité sociale en avril 2002 (15).

Les 3 études n'incluaient qu'une partie des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (12-14). Elles ne concernaient que le régime général *stricto sensu*, i.e. soit un peu plus de 70 % de la population générale. Par ailleurs, il n'y avait pas de correspondance absolue entre le droit à bénéficier de la réglementation sur les ALD et le bénéfice réel de l'exonération du ticket modérateur. Cet écart est dû à trois principaux facteurs (12) : soit les patients bénéficient d'une exonération à un autre titre (polypathologie, par exemple), soit ils ne font pas valoir leur droit pour des raisons de confidentialité ou de couverture complémentaire suffisante, soit ils ne remplissent pas les conditions médicales de gravité définies par le Haut comité médical de la sécurité sociale en avril 2002 (15). Enfin dans ces études, seule la population des « consommateurs » était prise en compte, i.e. assuré ayant eu au moins 10 € remboursés pour des actes durant la période étudiée.

Les dépenses ou remboursements moyens annuels (médiane non disponible dans les 3 études fondées sur des données de l'Assurance Maladie) (12-14) par patient ainsi que la répartition par principaux postes de dépense sont données dans le tableau 6.

Dans l'étude de Weill *et al.* (13) l'âge moyen des bénéficiaires au titre de l'ALD « spondylarthrite grave » était de 51 ans et le pourcentage d'hommes de 59 % (contre,

---

3 : Les patients atteints d'une affection de longue durée (ALD) peuvent bénéficier, à ce titre, d'une prise en charge à 100 % pour les soins et traitements liés à leur maladie (médicaments, examens radiologiques, actes de biologie, consultations, kinésithérapie, hospitalisation, etc.). Le médecin traitant établit un formulaire de prise en charge, appelé « protocole de soins », en concertation avec le ou les médecins qui interviennent dans le suivi de la maladie. Ce protocole rédigé et signé par le médecin traitant est subordonné à l'accord du médecin conseil de la caisse d'Assurance Maladie.

respectivement, 62 ans et 48 % pour le total des patients en ALD). Dans cette étude (13) ainsi que dans celle de Vallier *et al.* (14), la spondylarthrite ankylosante faisait partie du groupe d'affections avec les montants annuels remboursés les plus bas (proche de 3 000 €). Vallier *et al.* (14) indiquaient que la spondylarthrite ankylosante grave constituait l'ALD la moins coûteuse en termes de montants annuels remboursés (3 364 € par patient) (14). Dans leur étude, Fender *et al.* (12) ont inclus 369 bénéficiaires au titre de l'ALD « spondylarthrite grave » et indiquaient que la spondylarthrite ankylosante était une des ALD dont les coûts étaient significativement différents et inférieurs au coût moyen d'un malade en ALD (toutes pathologies confondues). Dans cette même étude, la part de l'hospitalisation dans les dépenses totales était en outre moins importante que celle de l'ensemble des ALD (34,7 % pour 15,7 % de malades hospitalisés). Vallier *et al.* (14) ont comparé leurs données relatives à 2004 à celles de l'étude de Fender *et al.* relatives à 1994 (12). Ils montraient que le coût total de cette ALD avait crû en moyenne de 10,7 % par an (contre 6,7 % par an pour l'ensemble des ALD) sous l'effet d'une croissance des effectifs (7,9 % par an contre 5,7 % pour l'ensemble des ALD) et du coût moyen par patient en euros constants (2,6 % par an contre 1,0 % pour l'ensemble des ALD). L'étude de Weill *et al.* (13) fournissait des données annuelles relatives à l'indemnisation de l'incapacité au travail d'un patient en ALD pour spondylarthrite : 724 € au titre de la pension d'invalidité et 558 € d'indemnités journalières. Fender *et al.* (12) estimaient à 270,8 millions de FF le montant total des dépenses annuelles remboursées pour l'ensemble des patients en ALD au titre de la spondylarthrite ankylosante en 1994 et Vallier *et al.* (14) à 194 millions d'euros (tous régimes) en 2004. Enfin, Vallier *et al.* (14) estimaient à 37 % la part des remboursements de 5 % de patients ayant les remboursements les plus élevés dans le total des remboursements des patients de l'ALD « spondylarthrite ankylosante ».

### 3.2.4 Conclusion

L'appréciation du fardeau de la maladie des formes axiales de spondylarthrites repose essentiellement sur des études incluant des patients atteints de spondylarthrite ankylosante et non de patients caractérisés selon l'atteinte prédominante de la spondylarthrite.

Même si les données issues de la littérature internationale n'étaient pas directement transposables au contexte français et si les données françaises, provenaient principalement de données de l'Assurance Maladie et concernaient une population sélectionnée et non représentative des patients atteints de spondylarthrite (forme axiale), l'analyse de la littérature permet d'identifier les grandes tendances suivantes :

- la pathologie est peu coûteuse en termes de coût direct de la maladie par rapport à la polyarthrite rhumatoïde et par rapport aux autres affections de longue durée (ALD) en terme, notamment de montants annuels remboursés ;
- les coûts indirects représentent une part importante des coûts totaux ;
- un nombre restreint de patients génère l'essentiel des coûts ;
- l'atteinte fonctionnelle constitue le premier déterminant des coûts.

La structure du coût de la maladie des spondylarthrites devrait se modifier dans les prochaines années. Dans les études les plus anciennes, les coûts d'hospitalisation constituaient la part la plus importante des coûts directs totaux. Jusqu'en 2002, le traitement reposait, sur le plan médicamenteux, pour l'essentiel sur la prescription d'AINS. Compte tenu du coût des nouveaux traitements (anti-TNF alpha), le coût des traitements médicamenteux devrait constituer un des principaux postes de dépenses du coût direct total.

**Tableau 6. Caractéristiques méthodologiques et résultats des études économiques évaluant le coût des formes axiales (spondylarthrite ankylosante) – Données françaises**

Etude	Population (taille de l'échantillon, population source, critères diagnostiques)	Méthode Perspective	Durée du suivi	Coûts estimés	Résultat Moyenne annuelle par patient	Résultats Principaux postes de dépense
<b>Fender <i>et al.</i>, 2000 (12)</b>	369 patients France entière (2 %) ALD n°27	Enquête rétrospective par échantillonnage  Assurance Maladie	6 mois	Remboursements de soins hors prestations en espèces (indemnités journalières, pension d'invalidité, rente d'accident du travail, etc.)	Dépense moyenne annuelle par patient : 14 678 FF IC95 % [+/- 3 272 FF]	- Hospitalisations : 34,7 % ; - pharmacie : 25,4 % ; - honoraires médicaux : 14,9 %
<b>Boonen <i>et al.</i>, 2003 (7)</b>	53 patients Hôpital (Cochin – Paris) Critères de New York modifiés	Cohorte prospective  Sociétale	2 ans	Coûts médicaux et non médicaux directs	Coûts directs : 2 570 €, IC95 % [1 262-4 415] dont coûts médicaux directs : 80 % (médiane 1 078 €)	- Hospitalisations (30 %) ; - médicaments (18 %) ; - kinésithérapie (13 %)
<b>Weill <i>et al.</i>, 2006 (13)</b>	1 664 patients Midi-Pyrénées ALD n°27	Etude transversale rétrospective  Assurance Maladie	1 an	Remboursements de soins, i.e. montant des hospitalisations publiques ou privées et montant total des soins de ville y compris prestations en espèces	Dépenses moyennes annuelles par patient : 3 374 € (dont 1 949 € déclaré en rapport avec la spondylarthrite ankylosante)	- Hospitalisations : 40,5 % ; - médicaments : 26,4 % ; - honoraires médicaux : 11,2 % ; - kinésithérapie : 6,0 %
<b>Vallier <i>et al.</i>, 2006 (14)</b>	46 483 France entière ALD n°27	Etude transversale rétrospective  Assurance Maladie	1 an	Remboursements de soins, i.e. montant des hospitalisations publiques ou privées et montant total des soins de ville y compris prestations en espèces	Remboursements annuels moyens par personne : 3 364 €	- Hospitalisations : 40,2 % ; - pharmacie : 30,7 % ; - honoraires médicaux : 9,9 % ; - kinésithérapie : 6,0 %

## 3.3 Formes périphériques

### 3.3.1 Rhumatisme psoriasique

#### ► Etudes sélectionnées

La recherche de la littérature a identifié 2 études internationales évaluant le coût du rhumatisme psoriasique (11,16). Aucune étude française n'a été identifiée. Les données disponibles sur le coût des ALD en France (12-14) ne permettaient pas d'isoler les coûts liés au rhumatisme psoriasique, car cette pathologie entre dans le cadre de l'ALD n°22 « Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave » et les données disponibles restent agrégées au niveau du groupe d'affection. Il est cependant probable que bon nombre de rhumatismes psoriasiques aient été considérés comme relevant de l'ALD n°27 « Spondylarthrite ankylosante grave » au vu des classifications nosologiques qui ont cours.

#### ► Résultats

L'étude américaine publiée en 2002 de Javitz *et al.* (16) se fondait sur une analyse de bases de données et portait sur des patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique. Elle a estimé le coût total de ces deux pathologies sans qu'il soit possible de les distinguer à 649,6 millions de US\$<sub>1997</sub>. La qualité méthodologique de l'étude étant faible, elle est citée à titre indicatif.

En Allemagne, Huscher *et al.* (11) ont évalué les coûts directs et indirects du rhumatisme psoriasique, ainsi que les principaux déterminants des coûts, dans une étude rétrospective incluant 908 patients. La perspective retenue était celle de la société. Le coût direct moyen par patient s'élevait à 3 156 €<sub>2002</sub> (IC95 % [2 092-3 459], médiane 4 118 €<sub>2002</sub>). Les principaux postes de coûts étaient les traitements médicamenteux ainsi que les coûts d'hospitalisation. Les coûts indirects s'élevaient à 2 414 €<sub>2002</sub> ou 7 919 €<sub>2002</sub> (médiane 0 €<sub>2002</sub>) selon la méthode de calcul (approche frictionnelle ou approche en capital humain) et représentaient de 43,3 % à 71,5 % des coûts totaux. Les coûts totaux s'élevaient à 5 570 €<sub>2002</sub> (IC 95 % [5 186-6 022], médiane 6 222 €<sub>2002</sub>) avec l'approche frictionnelle et 11 075 €<sub>2002</sub> (IC 95 % [10 113-12 038], médiane 14 789 €<sub>2002</sub>) avec l'approche en capital humain. Les auteurs indiquaient que les coûts indirects associés au rhumatisme psoriasique étaient très inférieurs à ceux des autres pathologies étudiées (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante et lupus érythémateux systémique) et que les coûts totaux étaient les plus faibles. Enfin, dans cette étude, le sexe et l'atteinte fonctionnelle constituaient les principaux déterminants des coûts.

### 3.3.2 Conclusion

La recherche de la littérature a mis en exergue le peu de données disponibles quant au coût de la maladie des formes périphériques de spondylarthrite sur le plan international. Une seule étude de bonne qualité, qui concerne le rhumatisme psoriasique, a été identifiée. Aucune donnée française n'est disponible, les données de l'Assurance Maladie relatives aux affections de longue durée ne présentant pas un niveau de détail suffisant. La seule étude disponible, allemande, concluait à des coûts directs, indirects et totaux inférieurs, de l'ordre de 20 %, à ceux de la forme axiale (spondylarthrite ankylosante).

# Traitements médicamenteux des spondylarthrites

## Résultat de la recherche bibliographique

Les tableaux 7 à 21 présentent les revues de la littérature - et selon les cas, les études - retenues après analyse critique, par familles thérapeutiques.

Le tableau 23 décrit les études retenues concernant le rhumatisme psoriasique.

Le tableau 24 décrit les études retenues concernant les arthrites réactionnelles.

Les tableaux 25 à 27 décrivent les études retenues concernant les arthrites réactionnelles.

Selon le contexte, les publications décrivant des études individuelles sont détaillées dans le texte et/ou dans les tableaux.

La plupart des études ont sélectionné les patients selon les 5 entités classiques (spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, formes indifférenciées, arthrites associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et/ou infectieuses et syndrome de Reiter) et non d'après la classification actuellement recommandée selon la présentation clinique prédominante. Les spondylarthrites peuvent comporter des atteintes axiales et/ou périphériques, ces dernières consistant en des enthésites ou/et des arthrites et des atteintes extra-articulaires (uvéite, psoriasis et maladies inflammatoires intestinales). L'adéquation entre les données présentées ci dessous et les recommandations qu'elles sous tendent nécessite alors une transposition susceptible d'abaisser leur gradation.

Concernant la spondylarthrite ankylosante, plusieurs revues systématiques de la littérature ont été publiées antérieurement dont la plus récente (2005) de Zochling *et al.* (17) (recherche sur la période 1966 - décembre 2004), de bonne qualité méthodologique, a servi de base à l'élaboration des recommandations de l'*Ankylosing Spondylitis Assesment Study Group/European League Against Rheumatism (ASAS/EULAR)* sur la spondylarthrite ankylosante en 2006, reproduites en annexe de ce document. Les publications postérieures à décembre 2004 ont été systématiquement recherchées et analysées lors de l'élaboration de cet argumentaire.

La revue de la littérature a permis par ailleurs de retrouver une revue systématique sur les spondylarthrites indifférenciées (18) portant sur l'infliximab, ayant inclu trois études de cohorte de 31 à 36 patients avec uniquement 14 spondylarthrites indifférenciées ainsi qu'une revue générale portant sur les autres traitements (anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), corticoïdes, mesalazine, pamidronate, thalidomide) qui inclut aussi 14 spondylarthrites indifférenciées. Les études répertoriées concernent principalement les anti-TNF alpha avec de très faibles échantillons de spondylarthrites indifférenciées. L'interprétation des résultats doit rester très prudente. Les conclusions sont en général extrapolées de celles de la spondylarthrite ankylosante.

L'analyse de la littérature a en outre identifié 2 méta analyses sur le rhumatisme psoriasique (19,20) ainsi qu'une revue systématique (21) et une recommandation (22) basée sur une revue systématique (23). Trois autres revues générales avec des données complémentaires sur des molécules usuelles ont été analysées (24-26). Les données de la méta analyse de Jones *et al.* en 1997 (20) sont reprises par le même auteur dans l'analyse de la revue réalisée dans le cadre de la *Cochrane Library* en 2000 (19) (tableau 23).

Il n'y a pas dans la littérature de revue systématique ou de méta analyse sur les arthrites réactionnelles. Les critères diagnostiques et de classifications restent toujours débattus, ce qui peut expliquer en partie la difficulté d'obtenir des études sur ce sujet. Les principales publications retenues concernant les arthrites réactionnelles sont présentées dans les tableaux 25 à 27.

Lorsque la publication d'un essai clinique ne précise pas les caractéristiques des patients selon l'atteinte prédominante de la spondylarthrite dont ils étaient atteints, il n'est pas possible d'attribuer à la molécule étudiée un effet spécifique sur l'une ou l'autre des formes cliniques de la maladie. L'argumentaire ci dessous reprend donc les différentes molécules étudiées dans la littérature, en les situant dans la stratégie de prise en charge médicamenteuse des spondylarthrites dans leur globalité. Chaque fois que les données disponibles le permettent, l'argumentaire signale ce qui a été mis en évidence pour les différentes formes cliniques.

Pour les médicaments ayant montré une efficacité dans la spondylarthrite à l'issue de l'analyse de l'ensemble de ces données, la recherche documentaire a été complétée par une revue des données de tolérance (AINS, DMARD, biothérapies), à l'exclusion des corticoïdes, leur profil de tolérance étant suffisamment établi et diffusé par ailleurs.

## 1. Médicaments symptomatiques d'action immédiate

### 1.1 Antalgiques

#### 1.1.1 Efficacité et tolérance

Aucun antalgique non anti-inflammatoire (paracétamol, opioïdes) n'a fait l'objet d'essais cliniques randomisés dans la spondylarthrite.

#### **Recommandations**

Quelle que soit la présentation clinique de la spondylarthrite, et à tous les stades de la maladie, selon l'intensité de la douleur, il est recommandé de proposer un traitement antalgique à base de paracétamol ou d'opioïdes faibles (dextropropoxyphène, tramadol, codéïne, dihydrocodéïne), seul ou en association avec les traitements de première ou deuxième intention. Bien que leur efficacité n'ait pas été validée pour les spondylarthrites, le recours aux opioïdes forts est parfois nécessaire.

### 1.2 AINS

#### 1.2.1 Données d'efficacité

#### **Publications retenues après sélection méthodique de la littérature**

5 revues de la littérature dont 3 systématiques (tableau 7).

1 essai clinique randomisé de fort niveau de preuve.

## ► Formes axiales

La revue systématique de Zochling *et al.* (17) a retenu 34 articles dont 8 essais randomisés en double insu comparant des AINS [indométacine, kétoprofène, ximoprofène (non commercialisé), pirprofène (retiré du marché), flurbiprofène, azapropazone (non commercialisé en France), célécoxib, étoricoxib] au placebo. Tous démontrent l'efficacité des AINS sur la douleur par rapport au placebo (27-34). Les résultats poolés de quatre d'entre eux - dont trois comparaient un placebo à un AINS non sélectif et à un AINS sélectif de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) – montrent qu'après 6 semaines de traitement, les AINS non sélectifs améliorent significativement la douleur rachidienne (effect size [ES]<sup>4</sup> : 1,11 ; intervalle de confiance à 95 % [IC95] : 0,96-1,26) ainsi que la fonction (ES : 0,62 ; IC95 : 0,47-0,76) par rapport au placebo. L'efficacité des coxibs par rapport au placebo a été également démontrée sur la douleur rachidienne (ES : 1,05 ; IC95 : 0,88 – 1,22) et sur la fonction (ES : 0,63 ; IC95 : 0,47 – 0,80) en poolant les résultats de 3 essais d'une durée de 6 semaines (17).

27 essais cliniques comparant différents AINS entre eux ne donnent pas d'argument probant de la supériorité des uns par rapport aux autres dans les formes axiales de spondylarthrites (31,33-58) notamment pour les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

La revue systématique de Boulos *et al.* en 2005 (59) a retenu 10 essais randomisés comparatifs au placebo (AINS non sélectifs : 8 essais, coxibs : 2 essais). Tous montraient la supériorité des AINS par rapport au placebo sur la douleur et l'incapacité fonctionnelle. La même revue a retenu 29 essais randomisés comparant entre eux différents AINS non sélectifs. Tous ont conclu à l'absence de différence significative en termes d'efficacité et de tolérance.

La revue systématique de Dooley *et al.* (60) reprenant les essais randomisés comparant l'acéclofénac au naproxène, au ténoxycam et à l'indométacine ne montre pas de différence d'efficacité entre l'acéclofénac et les autres molécules. Les mêmes études avaient antérieurement été revues par Batlle-Gualda et Pascual (61) avec les mêmes conclusions : métrologie (Schöber, flexion latérale, distance occiput-mur, ampliation thoracique), dérouillage matinal, douleur (EVA, jugement global du patient et du médecin) étaient améliorés de façon analogue dans les différents groupes.

Un essai clinique de niveau 1 rapporte une efficacité significativement supérieure de l'étoricoxib (90 ou 120 mg) par rapport au naproxène (1 000 mg) et au placebo pour les 3 critères « principaux » : BASFI, évaluation de la douleur rachidienne et évaluation globale de l'activité (EVA) de la maladie par le patient ( $p < 0,05$ ) à 6 semaines (puis sur 46 semaines en ouvert,  $p < 0,05$  à  $p < 0,01$ ). Sur 382 patients enrôlés, 71 (22 %) sont sortis d'essai, majoritairement dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ) et pour efficacité insuffisante (34).

## Conclusion

L'analyse des 27 essais cliniques identifiés montre que les différents AINS testés sont efficaces (niveau de preuve 1) notamment sur la douleur, la raideur, la durée du dérouillage matinal, l'incapacité fonctionnelle et l'activité de la maladie dans les spondylarthrites à prédominance axiale, qu'ils soient ou non inhibiteurs de la cyclooxygénase 2. Les données d'efficacité disponibles ne permettent pas de privilégier une molécule par rapport aux autres. Bien qu'il n'y ait pas de différences à l'échelle de la population, il existe des différences individuelles d'efficacité et de tolérance d'un AINS à l'autre selon les patients (accord professionnel).

---

<sup>4</sup> Un *Effect Size* (ES : magnitude de l'effet) égal à 0,2 traduit une faible efficacité par rapport au comparateur alors qu'un ES > 0,8 correspond à une efficacité importante, une valeur de l'ES égale à 0,5 étant considérée comme moyen (« *moderate* ») d'après Cohen.

## ► Formes périphériques

### ○ Formes périphériques articulaires

Une analyse *a posteriori* (35) de l'étude de van der Heijde *et al.* (232 formes axiales pures et 155 avec arthrite périphérique mais atteinte axiale prédominante) (34) montre que l'effet de l'étoricoxib (sur la douleur rachidienne) est moindre quand les formes axiales sont associées à une atteinte articulaire périphérique (-17,0 vs -32,5 mm,  $p=0,005$ ).

Aucune étude prospective spécifique n'est disponible, et les recommandations qui prônent les AINS dans les formes périphériques articulaires ou enthésitiques se basent sur des avis d'experts (62).

### ○ Rhumatisme psoriasique

Une seule étude (niveau de preuve 2) comparant le nimésulide avec le placebo a permis de montrer une efficacité aux doses quotidiennes de 200 et 400 mg sur la raideur matinale ( $p = 0,038$  et  $p = 0,008$ , respectivement), et sur l'EVA douleur ( $p = 0,03$  et  $p = 0,019$ , respectivement) (63). Les AINS sont néanmoins jugés globalement efficaces sur des bases empiriques et leur utilisation en première intention dans le rhumatisme psoriasique est habituelle (23).

### ○ Arthrites réactionnelles

Elles n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques, mais empiriquement, les AINS exercent un effet positif sur la douleur (64,65).

## Conclusion

L'utilisation des AINS dans les spondylarthrites à prédominance périphérique est largement entérinée par la pratique, malgré la rareté des données dans cette indication spécifique.

### 1.2.2 Tolérance des AINS

Le profil de tolérance des AINS dans les spondylarthrites semble similaire à celui noté au cours des autres affections rhumatologiques chroniques. Toutefois une possible aggravation d'un psoriasis, voire une induction d'un psoriasis *de novo* suite à l'administration d'AINS a été signalé (66). De plus, des études observationnelles suggèrent que les AINS pourraient favoriser les poussées des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) telles que la maladie de Crohn et la rectocolite. L'importance de ce risque - sinon sa réalité - restent débattus (67). Il n'en demeure pas moins que certains AINS, en particulier le célécoxib, sont contre indiqués dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), d'après le libellé de leur Résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Concernant les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2, l'Agence française des sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) précise dans sa mise au point sur la sécurité d'emploi des coxibs (68) : « Sur la base de l'ensemble des données disponibles à ce jour, la sécurité d'emploi des coxibs n'est pas remise en cause dans les indications qui ont été approuvées par l'AMM, tout en sachant qu'ils exposent, qualitativement, aux mêmes risques d'effets indésirables que les AINS conventionnels. En conséquence, les recommandations de bon usage des AINS s'appliquent également aux coxibs. »

## ► AINS et lésions gastroduodénales

### ○ données épidémiologiques générales

La métaanalyse (revue de la littérature sur les années 1980-1990, méthodologie non précisée) publiée par Stalnikowicz et Rachmilewitz en 1993 (69) a montré plus de lésions au niveau

gastrique que duodénal, tant sur des durées courtes que longues d'usage des AINS (y compris aspirine), avec des variations importantes entre les études. L'incidence sur de longues périodes était de 18 à 47 % au niveau gastrique et de 2 à 8 % au niveau du duodénum. Sur le court terme, 37 % des patients développèrent des lésions gastriques sévères, et 13 % au niveau du duodénum.

La revue systématique de la littérature sur la période 1980-2000 publiée par Hernández-Díaz et García Rodríguez (70) s'appuyant notamment sur de grandes bases de données montre en compilant les données que l'incidence des perforations pour 1 000 personnes-années est de 0,10 (IC95 : 0,04-0,20), celle des saignements est de 0,92 (IC95 : 0,66-1, 27) et de 0,98 (IC95 : 0,83-1,15) pour les ulcères sévères (niveau de preuve 2).

La méta analyse publiée en 2001 par Leandro *et al.* (71) après revue systématisée de la littérature (1986 – 1999), sur la base de 21 publications d'essais contrôlés randomisés (1 904 patients et 636 volontaires sains) montre un taux de lésions sévères chez le volontaire sain (sans traitement gastroprotecteur) de 68 % et de 22 % au niveau de l'estomac et du duodénum respectivement. Ces mêmes taux sont significativement plus bas chez le patient arthritique : 16 % ( $p < 0,001$ ) et 8,5 % ( $p < 0,001$ ).

Une méta analyse de 32 essais cliniques randomisés et 13 grandes cohortes a été publiée en 2004 (recherche systématique de la littérature : 01/1985 – 01/2003) par Richy *et al.* pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (72). Elle montre sous AINS un risque relatif de complication gastro-duodénale de 1,55 (données sur 30 essais contrôlés randomisés).

L'association AINS-ulcère peptique non compliqué a été étudiée par García Rodríguez et Hernández-Díaz en comparant 1 197 cas à 10 000 contrôles appariés au sein d'une cohorte prospective en population (âge : 40-79 ans) (73). L'incidence globale (AINS ou aspirine) d'ulcère peptique non compliqué était de 1,03 % (IC95 : 0,97-1,08) pour 1 000 personnes-années. L'utilisation d'AINS multiplie le risque par 4 (IC95 : 3,2-5,1) (niveau de preuve 2).

#### ○ Rôle de la dose utilisée

L'ensemble des études revues par Hawkey en 2000 montrait une relation linéaire entre le risque de complications ulcéreuses et la dose d'AINS utilisée, sans dose plafond (74). Le risque d'ulcère peptique non compliqué est de 2,6 (IC95 : 2,0-3,5) pour une dose moyenne contre 4,9 (IC 95 : 3,8-6,5) par rapport à une dose élevée (73).

Dans la méta analyse de Richy *et al.*, la dose quotidienne n'intervient significativement que pour l'indométacine (test t de Kendal :  $p < 0,05$ ) (72).

#### ○ Rôle de la durée du traitement

Environ 20 % des malades traités par AINS souffrent de symptômes digestifs après 6 mois de traitement. La prévalence des ulcères gastroduodénaux sous AINS au long cours (3 mois ou plus) est de 20 % à 30 % (75) (Livre blanc de gastroentérologie).

La méta analyse de Koch *et al.* en 1996 (revue systématique des essais contrôlés randomisés parus entre 1970 et 1994) a montré les risques moyens suivants (76) selon la durée du traitement par AINS :

- ulcères gastriques : 3,6 % pour un traitement court par AINS (< 2 semaines) et 6,8 % pour un traitement plus long (> 4 semaines) ;
- lésions gastriques (plus de 5 lésions ou 1 ulcère) : 53 % et 6,8 % ;
- ulcères duodénaux : 3 % et 4 % ;
- lésions duodénales (plus de 5 lésions ou 1 ulcère) : 11 % et 12 %.

Dans l'étude cas-témoin nichée dans une cohorte de García Rodríguez et Hernández-Díaz (73), le risque lié à la prise d'AINS est de 4,6 (IC 95 : 3,5-6,0) si les AINS sont pris depuis plus de 6 mois contre 2,8 (IC95 : 2,1-3,7) sinon.

La méta-analyse de Richy *et al.* montre dans les essais cliniques en début de traitement un sur-risque par rapport au placebo qui culmine au 50<sup>ème</sup> jour et qui redevient non significatif au 82<sup>ème</sup> jour, à l'exception de l'indométacine pour laquelle le risque est maximal au 14<sup>ème</sup> jour (72). Pour les traitements prolongés, les études de cohorte montrent que le risque est plus élevé avant la fin de la première année sous AINS : RR = 2,12 (1,76 – 2,67) contre 1,45 (1,19 - 1,65) si 2 à <3 ans, et remonte au-delà : RR = 2,87 (1,4 – 5,9).

#### ○ Rôle de l'âge et du sexe

L'incidence augmente avec l'âge (74), dans toutes les études retenues dans la revue systématique de Hernández-Díaz et García Rodríguez et plusieurs ont montré un risque doublé chez l'homme par rapport à la femme, à tranche d'âge équivalente (70). De même, García Rodríguez et Hernández-Díaz (73) ont montré que le risque global (AINS ou aspirine) d'ulcère peptique non compliqué était corrélé à l'âge et 1,4 fois plus élevé chez l'homme que chez la femme.

Dans la méta-analyse de Richy *et al.*, l'âge (60 ans) n'influe pas significativement : RR = 1,67 avant 60 ans et 1,82 au-delà ( $p = 0,84$ ). Par ailleurs, l'étude montre que le sur-risque par rapport au placebo est plus marqué chez les patients souffrant de pathologie articulaire que chez ceux inclus dans des essais de tolérance (72).

#### ► Prévention des lésions gastro-duodénales induites par les AINS

La méta-analyse (revue de la littérature sur les années 1980-1990, méthodologie non précisée) publiée par Stalnikowicz et Rachmilewitz en 1993 a étudié la prévention des lésions muqueuses dues aux AINS (y compris aspirine) : lésions aiguës (7 études [5 contrôlées par placebo], dont 6 pour un total de 243 volontaires sains  $\leq 45$  ans, la 7<sup>ème</sup> sur 201 patients âgés de 18 à 78 ans) et lésions chroniques (4 études contrôlées par placebo, dont 1 avec volontaires sains) (69). Les agents de prévention étaient la ranitidine, le misoprostol, le sucralfate et la cimétidine. Pour les lésions aiguës sévères, toutes molécules confondues, la réduction du risque relatif de lésions était de 67 % pour l'estomac (37 % sous placebo vs 12 % sous traitement protecteur) et 69 % pour le duodénum (13 % vs 4 %) (niveau de preuve 1).

Concernant les lésions chroniques, le misoprostol (400 ou 800  $\mu\text{g}$  – 1 étude) a permis d'obtenir une réduction significative de la prévalence de l'ulcère gastrique. Les 3 autres études, sur 8 semaines, ont montré une réduction significative de la prévalence des ulcères duodénaux, sans différence au niveau gastrique (niveau de preuve 1).

La méta-analyse de Koch *et al.* en 1996 a étudié la prévention par les anti-H2 ou le misoprostol des lésions gastro-duodénales induites par les AINS (revue systématique des essais contrôlés randomisés parus entre 1970 et 1994) (76).

La méta-analyse des taux de lésions endoscopiques dans les 24 essais retenus (11 essais anti-H2 *versus* placebo, 13 essais misoprostol *versus* placebo, soit un total de 4 325 patients atteints de pathologies rhumatismales et 643 volontaires sains) a montré pour des traitements par AINS à court terme (< 2 semaines) une réduction significative de 13 % du risque d'ulcère gastrique par le misoprostol (IC95 : -26 % – -1 %) et de 8 % (IC95 : -18 % – -1 %) à long terme (< 4 semaines) mais pas par les anti-H2. La réduction était significative au niveau duodénal, mais uniquement pour les AINS au long court, pour les anti-H2 et pour le misoprostol : -2 % (IC95 : -5 % – -0,2 %) et -3 % (IC95 : -6 % – -0,1 %) respectivement. Avec un risque de base de 10 %, il

fallait traiter 11 patients sous AINS à court terme pour éviter un ulcère gastrique et 15 à long terme (niveau de preuve 1).

Dans la méta analyse de Leandro *et al.* (71) le taux de lésions gastriques sévères tombe sous misoprostol à 8,9 % chez le volontaire sain et à 3,6 % chez le patient arthritique, à 24,0 % et à 12,8 % sous anti-H2 et à 6,4 % et à 4,9 % sous inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

Le taux de lésions duodénales sévères tombe sous misoprostol à 1,9 % chez le volontaire sain et à 2,2 % chez le patient arthritique, sous anti-H2 à 2,6 % et à 6,0 % et sous IPP à 2,9 % et à 2,1 %.

Chez le patient avec arthrite, sous misoprostol, la différence de risque par rapport au placebo est de 9 % (IC95 : 5 – 13 %) au niveau de l'estomac (NNT = 11) et de 9 % (IC95 : 5 – 13 %). Pour les lésions duodénales, les résultats sont les suivants : 1,9 % (IC95 : 5 – 13 %) et 22,3 % (IC95 : 13,6 – 31,0 %) (NTT=18). Chez le patient avec arthrite, sous anti-H2, la différence de risque par rapport au placebo est de 3,9 % (IC95 : 0,9 – 6,9 %) au niveau de l'estomac (NNT = 26). Pour les lésions duodénales, les résultats sont les suivants : 4,2 % (IC95 : 0,8 – 7,5 %) (NTT=24). Dans les 2 cas (estomac ou duodénum), un biais de publication était suspecté.

Chez le patient avec arthrite, sous IPP, la différence de risque par rapport au placebo est de 5,2 % (IC95 : 0,3 – 10,6 %) au niveau de l'estomac (NNT = 19). Pour les lésions duodénales, les résultats n'étaient pas significatifs (données : 2,5 % (IC95 : -1,5 à 6,5) (NTT=41). Dans les 2 cas (estomac ou duodénum), un biais de publication était suspecté.

Une méta analyse de la *Cochrane Library* mise à jour en 2004 (77) a retenu 40 essais contrôlés randomisés.

Pour le misoprostol (32 études), toutes les doses étudiées (400, 600 et 800 µg/jour) réduisent significativement le risque d'ulcère endoscopique par rapport au placebo. La dose de 800 µg/jour est supérieure à 400 µg/jour pour prévenir les ulcères gastriques endoscopiques (RR=0,17 et RR=0,39 respectivement, p = 0,0055). La méta analyse n'a pas démontré de relation dose/réponse pour les ulcères duodénaux.

Des doses de base (ex : 150 mg/j de ranitidine) d'anti-H2 sont significativement efficaces pour réduire le risque d'ulcère duodéal (RR = 0,36 ; IC95 : 0,18-0,74), mais pas au niveau gastrique (RR = 0,73 ; IC95 : 0,50-1,09). Les doses élevées d'anti-H2 (ex : 300 mg/j de ranitidine) comme d'IPP sont efficaces pour réduire le risque d'ulcère gastrique et duodéal (RR = 0,44 ; IC95 : 0,26 - 0,4 et RR = 0,40 ; IC95 : 0,32-0,51 respectivement), et sont mieux tolérées que le misoprostol.

L'auteur conclue à l'efficacité du misoprostol, des IPP et de doubles doses d'anti-H2 pour la prévention des ulcères gastro-duodénaux liés aux AINS au long cours ; les doses simples de misoprostol sont moins efficaces, seules les doses de 800µg/j ont montré leur capacité à réduire le risque de complication des ulcères (perforations, hémorragies, occlusions).

Des données récentes issues de 3 essais contrôlés ont été présentées en 2006 dans la revue courte de Dupas (78). Trois essais comparatifs de niveau de preuve 2 ont été rapportés :

- une étude contrôlée de l'ésoméprazole 20 mg *versus* placebo, d'une durée de 6 mois, montrant une baisse significative du risque d'ulcère gastroduodéal sous AINS dans le groupe ésoméprazole (5,2 % *versus* 17 % ; p < 0,0001) (79) ;
- un essai (n = 515) qui a comparé sur 6 mois le pantoprazole 20 mg/j au misoprostol 200 µg x 2/j et l'autre à l'oméprazole. Les taux d'échecs thérapeutiques et endoscopiques à 6 mois ont été respectivement de 11 % et de 5 % chez les patients traités par pantoprazole 20 mg et de 30 % et de 14 % chez les patients traités par misoprostol (p < 0,001 pour l'échec thérapeutique et p = 0,005 pour l'échec endoscopique) (80) ;
- le troisième essai comparait le pantoprazole 20 mg/j à l'oméprazole 20 mg/j chez 396 patients, montrant une efficacité préventive équivalente à 6 mois (niveau de preuve 2) (81).

Les recommandations de bonne pratique de l'Afssaps sur les les antisécrotoires gastriques chez l'adulte, publiées en novembre 2007 abordent la prévention des lésions gastroduodénales liées aux traitements par AINS (82) :

« Les antisécrotoires ont montré une efficacité dans cette indication, mais seul le misoprostol a montré une efficacité dans la prévention des complications ulcéreuses (Grade A). Il n'est pas recommandé de prolonger leur prescription après l'arrêt des AINS.

L'utilisation d'un antisécrotoire ne doit pas dispenser de poser avec précision la question du rapport bénéfique/risque de la prescription d'un AINS.

La première attitude de prévention consiste à prescrire l'AINS choisi à la posologie la plus faible possible et pendant la durée la plus courte. L'association de deux AINS est contre indiquée.

La prescription d'un antisécrotoire en association aux AINS ne se justifie que dans des situations de risque clairement identifiées :

- plus de 65 ans ;
- antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal, compliqué ou non compliqué. Dans ce cas une infection à *Helicobacter pylori* doit être recherchée et traitée ;
- association à un antiagrégant plaquettaire, notamment l'aspirine à faible dose et le clopidogrel, et/ou les corticoïdes et/ou un anticoagulant (tout en rappelant que ces associations doivent de principe être évitées).

Le misoprostol est efficace lorsqu'il est prescrit à pleine dose (200 µg x 4/j). Les IPP seront utilisés à demi-dose (sauf oméprazole pleine dose), il n'y a pas de bénéfice clinique supplémentaire à prescrire une pleine dose (Grade A). »

L'ensemble du document peut être consulté sur le site de l'Afssaps à l'adresse suivante : [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/51767c5b3f1b0f1030ea2630d0c3a661.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/51767c5b3f1b0f1030ea2630d0c3a661.pdf)

### **Conclusion**

Le risque de lésions gastro-duodénales augmente avec la durée du traitement, et - de façon variable selon les molécules - avec la dose utilisée (niveau de preuve 1). Le traitement préventif de ces complications est efficace (niveau de preuve 1).

**Tableau 7. Traitements par AINS : formes axiales - revues de la littérature**

Etude	Titre court	Recherche systématique	Période	Résultats de la revue	conclusions
<b>Balfour et al., 1996 (83)</b>	<i>Lornoxicam: a review of its pharmacology and therapeutic potential</i>	non	non précisée	Propriété du produit	Une étude préliminaire Bernstein, 2002 non détaillée : lornoxicam 4mgx3/j identique à indométacine 50mgx/j sur la douleur. Mais l'article <i>princeps</i> met en évidence l'infériorité du lornoxicam sur la majorité des critères étudiés
<b>Dooley et al., 2001 (60)</b>	<i>Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease</i>	oui	non précisée	3 essais comparatifs randomisés en double aveugle : aceclofénac 200 mg versus naproxène 1g, tenoxicam 20 mg, indométacine 100 mg	Les 4 AINS améliorent également la raideur matinale, la mobilité rachidienne et la douleur avec une tolérance comparable dans la SA.
<b>Batlle-Gualda et Pascual, 1997 (61)</b>	<i>Efficacy of aceclofenac in the treatment of AS</i>	non		Mêmes études que Dooley, 2001	Mêmes conclusions que Dooley, 2001
<b>Boulos et al., 2005 (59)</b>	<i>Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis</i>	oui	1966-avril 2005	8 ECR* AINSns#/ placebo 2 ECR Cox2/ placebo 29 ECR comparant des AINS entre eux	Tous les AINS démontrent efficacité/placebo sur la douleur, l'activité de la maladie Même efficacité des molécules. Les Cox2 ont prouvé leur efficacité sans être supérieurs aux AINSns sauf pour eterecoxib/naproxène sur le BASFI et la douleur à 46 semaines.
<b>Zochling et al., 2006 (17)</b>	<i>Current evidence for the management of AS</i>	oui	1966--décembre 2004	9 ECR contre placebo Données poolées pour 4 ECR dont 3 Cox2/AINS	Amélioration : douleur rachidienne, douleur des atteintes articulaires périphériques (1 étude) et de la fonction sur 6 semaines Pas de différence coxib/ AINSns.

\*ECR : essai contrôlé randomisé ; # AINSns : AINS non sélectif ; AS : spondylarthrite ankylosante

## Recommandations

### Formes axiales prédominantes

Lors des phases douloureuses, il est recommandé de débiter un traitement par un AINS *per os* (grade A) en recherchant la dose minimale efficace, sans dépasser la dose maximale définie par l'AMM. Le traitement est limité à la période symptomatique.

Les différentes molécules disponibles sont efficaces (grade A) notamment sur la douleur, la raideur, la durée du dérouillage matinal, l'incapacité fonctionnelle et l'activité de la maladie. Il n'y a pas d'argument pour privilégier une molécule par rapport aux autres, y compris au regard de leur sélectivité vis-à-vis de la cyclo-oxygénase 2. La tolérance de la phénylbutazone et du piroxicam étant moins bonne que celle des autres AINS, ces molécules ne sont pas recommandées en première intention.

En cas d'échec (inefficacité ou mauvaise tolérance), il est recommandé de changer d'AINS car il existe des différences individuelles d'efficacité et de tolérance.

Le risque gastro-duodéal augmente avec la dose d'AINS (niveau de preuve 1 sur des critères endoscopiques). Le caractère dose-dépendant du risque d'ulcère symptomatique et de saignement digestif a été confirmé par des études épidémiologiques. Le risque de lésions gastriques et duodénales augmente également avec la durée du traitement (niveau de preuve 1). Le traitement préventif par inhibiteurs de la pompe à protons ou par misoprostol est efficace (niveau de preuve 1).

Si l'administration prolongée d'AINS à une dose élevée est nécessaire, il est recommandé de lui associer un gastroprotecteur efficace (inhibiteur de la pompe à protons ou misoprostol - prescription hors AMM). Il convient de rappeler que ce traitement préventif n'est recommandé par l'Afssaps que dans les situations suivantes :

- âge supérieur à 65 ans ;
- antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal, compliqué ou non compliqué. Dans ce cas une infection à *Helicobacter pylori* doit être recherchée et traitée ;
- association d'antiagrégant plaquettaire, notamment d'aspirine à faible dose et de clopidogrel, et/ou de corticoïdes et/ou d'anticoagulant. Ces associations doivent de principe être évitées.

## Recommandations

### Formes à prédominance périphérique

Le choix des traitements de première intention doit prendre en compte le contexte local et/ou général et en particulier les éventuelles manifestations extra-articulaires associées.

Il est recommandé d'utiliser en première intention :

- un AINS, selon les mêmes modalités que pour les formes axiales (Grade C) ;
- et/ou une infiltration intra-articulaire d'un corticoïde retard en cas de monoarthrite, voire d'oligoarthrite (grade B).

## 1.3 Corticostéroïdes

### 1.3.1 Corticotérapie par voie systémique

#### Publications retenues après sélection méthodique de la littérature

3 revues de la littérature, dont 1 systématique (tableau 8)

1 essai clinique randomisé

2 essais cliniques de faible niveau de preuve.

Une seule étude randomisée en double aveugle (84) est disponible. Elle compare chez 17 patients 2 doses (1g ou 375 mg) en intra veineux (IV) de méthylprednisolone sur 3 jours, sans

groupe placebo. Elle n'a pas montré de différence entre les deux posologies sur la douleur et la mobilité rachidienne (niveau de preuve 2).

Deux études en ouvert (85,86) ayant inclus 15 patients, ont évalué l'efficacité de la méthylprednisolone 1g en IV sur 3 jours. L'évaluation s'est faite à 12 semaines et à 6 mois. Selon la première (85), tous les paramètres cliniques se sont améliorés une semaine après l'injection, mais aucune donnée chiffrée n'est présentée. L'étude d'Ejstrup et Peters (86) montre les mêmes résultats à 2 semaines, mais suscite les mêmes réserves (niveau de preuve 4).

### 1.3.2 Corticothérapie locale

#### Publications retenues après sélection méthodique de la littérature

3 essais : injection péri-articulaire (un essai) ou intra-articulaire (deux essais) des sacro-iliaques.

##### ► Injection sacro-iliaque péri-articulaire

1 essai randomisé en double aveugle comparatif au placebo.

Luukkainen *et al.* (87) ont montré avec un petit effectif (20 patients) une supériorité significative à 2 mois de l'injection de 60 mg de méthylprednisolone par rapport à une injection placebo pour les 2 critères d'évaluation de l'étude : EVA douleur sur 100 (-26,5 vs -1,5 ;  $p=0,02$ ) et index composite coté de 0 à 12 (sensibilité de l'articulation sacro-iliaque, tests de Patrick, de Geanslen et de flexion de la hanche) (-4,5 vs 1,4 ;  $p<0,01$ , niveau de preuve 2).

##### ► Injection sacro-iliaque intra-articulaire

1 essai randomisé en double aveugle de faible puissance et 1 essai non comparatif.

Une étude randomisée (88) sur 10 patients (13 articulations sacro-iliaques infiltrées) a montré une amélioration de la douleur (échelle) et du jugement global par le patient ainsi que par le médecin, significativement supérieure ( $p<0,05$ ) avec 1,5 ml de cortivazol par rapport à une injection placebo. L'amélioration des autres critères d'évaluation clinique de l'articulation sacro-iliaque n'atteignait pas le seuil de significativité (niveau de preuve 3).

Les seules données IRM proviennent d'une étude non comparative de Braun *et al.* (89). Sur 30 patients traités par 40 mg de triamcinolone acétate, le score IRM personnel des auteurs, le signe de Mennell, la vitesse de sédimentation (VS) et la protéine C-réactive (CRP) étaient améliorés après le geste, mais l'indice de Schöber n'était pas modifié.

### 1.3.3 Corticothérapie et formes périphériques de spondylarthrite

#### Rhumatisme psoriasique

L'utilisation des corticoïdes et l'appréciation de leur efficacité reposent sur des données empiriques. La recherche bibliographique n'a pas retrouvé d'études appropriées (21).

#### Arthrites réactionnelles

Les corticoïdes n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques. Néanmoins ils sont préconisés par certains, par voie orale ou intra-articulaire (90) dans les formes "résistantes" au traitement par AINS. Suivant les auteurs, la posologie préconisée varie de 15 à 40 mg/j de prednisone *per os* ou équivalent (64).

### 1.3.4 Tolérance des corticoïdes

Aucune donnée spécifique n'est disponible concernant la tolérance des corticoïdes dans le traitement des spondylarthrites.

### Conclusion

En l'absence d'études randomisées contre placebo, les rares données utilisables dans la littérature ne permettent pas de conclure sur l'efficacité des corticoïdes par voie systémique dans le traitement symptomatique des spondylarthrites. L'évaluation de leur efficacité par voie locale intra ou périarticulaire est limitée par la faiblesse des effectifs inclus dans les rares études disponibles (niveau de preuve 3).

**Tableau 8. Traitements par corticoïdes : revues de la littérature.**

Etude	Titre court	Année	Recherche systématique	Période	Voie	Conclusions	Références des études citées
<b>Boulos et al., 2005 (59)</b>	<i>Pharmacological treatment of AS</i>	2005	oui	1966 - avril 2005	Voie systémique	1 EC randomisé méthylprednisone 1g vs 375mg en IV : pas de différence.	Peter, 1992
<b>Toivanen et Möttönen, 1998 (91)</b>	<i>Ankylosing spondylitis</i>	1998	non	non	Voie systémique	3 études ouvertes, réponse importante à la première semaine mais pas de détail des études.	Minz, 1981 ; Richter, 1983 ; Ejstrup, 1985
					Injection locale Triamcinolone acetonide	Injection articulaire (40 mg) sacro-iliaque guidé par scanner : diminution de 80 % des douleurs lombaires avec amélioration à 9 mois.	Braun, 1996
<b>Zochling et al., 2006 (17)</b>	<i>Current evidence for the management of AS</i>	2006	oui	1966 - décembre 2004	Voie systémique	Méthylprednisone IV efficace dans les formes sévères et actives. Pas d'études sur le traitement par voie orale dans la SA.	Minz, 1981 ; Richter, 1983 ; Ejstrup, 1985 ; Peters, 1992
					Injection locale (corticoïdes non précisé)	Efficacité sur les douleurs (infiltrations intra-articulaires de la sacro-iliaque). Pas d'étude sur les articulations périphériques, ni pour les enthèses.	Maugars, 1996 ; Luukkainen, 1999

EC : essai clinique ; IV : intra veineux ; SA : spondylarthrite ankylosante ; AS : spondylarthrite ankylosante

## Recommandations

### Formes axiales

Les corticoïdes par voie orale n'ont pas démontré leur efficacité dans les formes axiales de traitement symptomatique des spondylarthrites.

Ils sont jugés efficaces chez certains patients (sur la base de données empiriques) en cas de contre indication, d'échec ou d'intolérance aux AINS. **Leur utilisation doit être limitée à de courtes périodes et aux posologies minimales efficaces** notamment pour éviter une corticodépendance. Le suivi du patient doit comporter l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance.

Les infiltrations locales de corticoïdes, en particulier des sacro-iliaques peuvent également être utilisées (grade C).

### Formes périphériques

En cas d'**inefficacité ou de contre indication ou d'intolérance aux AINS**, il est possible de prescrire une corticothérapie par voie générale. Elle est notamment proposée en cas de poussée de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) associée.

**La corticothérapie doit être administrée à la posologie minimale efficace et se limiter aux poussées évolutives** notamment pour éviter une corticodépendance. Le suivi du patient doit comporter l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance.

## 2. Médicaments de fond classiques

### 2.1 Méthotrexate

#### Publications retenues après sélection méthodique de la littérature

3 revues systématiques (tableau 9)

4 essais cliniques randomisés de niveau de preuve 2 (92-95).

La revue de Zochling *et al.* (17) se réfère à l'analyse de Chen et Liu réalisée dans le cadre de la *Cochrane Library* (96) et à l'étude de Gonzalez-Lopez *et al.* publiée ultérieurement (94).

L'analyse de Chen et Liu (96) actualisée en 2006 est basée sur deux études randomisées comparatives au placebo (92,93) mais le seul critère commun aux deux études qui a pu faire l'objet d'une méta analyse est l'évolution de la CRP, dont la différence était non significative.

Ces deux revues concluent à l'absence d'efficacité du méthotrexate dans le traitement des spondylarthrites ankylosantes, à des doses allant de 7,5 à 10 mg/semaine.

Un essai randomisé en double aveugle contre placebo de bonne qualité mais de faible puissance (94) comparant le méthotrexate (7,5 mg/sem) au placebo sur une durée de 24 semaines chez 35 malades atteints de spondylarthrite ankylosante avec des atteintes articulaires périphériques actuelles dans 60 % des cas (n = 26) ou antérieures (74 % n = 26), a montré la supériorité du méthotrexate par rapport au placebo sur le critère principal de l'essai (nombre de répondeurs, définis par une amélioration d'au moins 20 % de 5 ou plus des 7 paramètres suivants : intensité de la raideur matinale, bien-être physique, BASDAI, BASFI, HAQ-spondylarthrite, jugement global de l'activité de la maladie par le patient et par le médecin). Le pourcentage de répondeurs était de 53 % vs 11 % (p=0,01 ; p=0,03 en intention de traiter). Après ajustements, ce résultat restait significatif (p=0,021). Par rapport à leur valeur initiale à l'entrée dans l'essai, une amélioration de tous ces paramètres en outre était notée, hormis la raideur matinale, sous méthotrexate, et du BASDAI uniquement sous placebo.

Roychowdhury *et al.* (93), dans une étude randomisée sans double aveugle contre placebo durant 24 semaines sur 30 patients n'ont pas montré de différence significative sur le BASDAI (critère principal) ni sur le BASMI. Les conclusions étaient similaires pour le sous groupe de 9 patients qui avaient un antécédent d'arthrite périphérique.

L'étude randomisée en double aveugle de Altan *et al.* (92) sur 51 patients a comparé le naproxène seul (1 000 mg/jour) et associé au méthotrexate (7,5 mg/j) durant un an. Seul le jugement global du médecin est apparu significativement amélioré dans le groupe naproxène+méthotrexate (p<0,05). L'*effect-size* calculé, sur ces mêmes données par Chen et Liu, est faible pour ce critère (96) (ES : 0,24 [IC95 : 0,20 - 0,68]) et paradoxalement significatif en faveur du groupe naproxène seul pour les index portant sur la fonction, les enthésites et la spondylite, sans doute en raison d'une différence initiale des scores en défaveur du groupe qui allait recevoir le méthotrexate.

#### ► Rhumatisme psoriasique

Le méthotrexate a fait l'objet d'une seule étude en double aveugle randomisée contre placebo (95) (tableau 23) en 1984, reprise dans la revue du *Health Technology Assessment Programme* en lien avec le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (23). Cette étude

porte sur 37 patients. Les corticoïdes n'étaient pas autorisés. Le bras traitement a reçu des doses de méthotrexate de 7,5 à 15 mg/semaine. Les auteurs ne montraient pas de modification sur les critères d'évaluation : le nombre d'articulations douloureuses (NAD), le nombre d'articulations gonflées (NAG), la force de serrage. Outre la diminution de l'aire d'atteinte cutanée, seule l'évaluation globale de l'activité de l'arthrite par le médecin était améliorée dans cette étude (amélioration de 1 point sur une échelle de 1 à 5,  $p = 0,001$  ; niveau de preuve 2). Par ailleurs, l'étude montrait l'amélioration d'un indice composite de l'activité de la maladie (ES : 0,66) en faveur du méthotrexate. Enfin, l'étude ne montrait pas d'effet préventif du méthotrexate sur la destruction articulaire (95) (Tableau 23).

## Tolérance

Les doses de méthotrexate pour le traitement des spondylarthrites (hors AMM) utilisées dans les essais randomisés vont de 7,5 à 10 mg par semaine *per os* et jusqu'à 15 mg pour le rhumatisme psoriasique.

Les données de tolérance issues du RCP sont présentées en annexe 7.

## Conclusion

Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour affirmer un effet bénéfique du méthotrexate dans la spondylarthrite en l'absence d'une atteinte périphérique (niveau de preuve 2).

**Tableau 9. Méthotrexate : revues de la littérature.**

Etude	Type de revue	Effectif (H/F)	Résultats	Conclusion	référence des études
<b>Chen et Liu, 2003 (96)</b>	Revue systématique <i>Cochrane</i> avec méta-analyses	81 (65/16)	2 ECR contre placebo ou AINS Altan, 2001 : naproxène + MTX 7,5mg/semaine vs naproxène seul Roychowdhury, 2002 : MTX 10mg/semaine vs placebo.	Dans les deux études : pas de différence dans les groupes MTX sur BASDAI, BASMI, CRP ; uniquement 2 études, score jaddad 2 et 3 ; différence de valeur à <i>baseline</i> pour Altan 2001, pas de précision sur double aveugle, erreur dans les données confirmée par l'auteur dans Altan, 2001	Altan, 2001 ; Roychowdhury, 2002
<b>Boulos et al., 2005 (59)</b>	Revue systématique littérature	65 (50/15)	2 études contrôlées randomisées.	N compris entre 30 et 35. MTX 7,5 et 10mg/ semaine vs placebo. Pas d'amélioration sur BASDAI à 24 semaines. Etude de Gonzalez-Lopez, 2004 : amélioration d'un score composite sous 7,5mg MTX. Peu de données sur effets secondaires.	Gonzalez-Lopez, 2004 ; Roychowdhury, 2002
<b>Zochling et al., 2006 (17)</b>	Revue systématique littérature comme meta-analyse	NA	Revue <i>Cochrane</i> de Chen, 2003 et étude discordante de Gonzalez-Lopez, 2004	L'analyse de l'efficacité est basée sur la revue <i>Cochrane</i> de Chen, 2003 et l'étude de Gonzales-Lopez, 2004. 5 méta-analyses des effets secondaires du MTX dont les plus fréquentes : nausées, anomalies hépatiques. Une étude retrouve un arrêt de traitement par MTX dans la SA suite EI dans 21 % des cas à 1 an. Gonzalez-Lopez, 2004 retrouverait chez 35 SA une amélioration BASDAI, BASFI peut-être liée à une plus grande proportion de formes périphériques.	Gonzalez-Lopez, 2004 ; Chen, 2003

## 2.2 Sulfasalazine

### Publications retenues après sélection méthodique de la littérature

2 méta analyses, 2 revues systématiques et 1 revue non systématique (tableau 10).  
7 essais cliniques randomisés de fort niveau de preuve.

La méta analyse publiée dans le cadre de la *Cochrane Library* (97), basée sur 11 études comparatives randomisées contre placebo (469 patients sous sulfasalazine et 426 sous placebo), montre une amélioration clinique significative seulement sur l'ampliation thoracique (ES : 0,29 ; IC95 : 0,15 – 0,44) mais avec une hétérogénéité entre les 3 essais métaanalysés pour ce critère. L'un d'eux (avec 30 % de sorties d'essais) pesait pour 80 % dans le résultat de la métaanalyse (98). Le retrait de cet essai (négatif et avec 47 % de sorties d'essai) supprimait l'hétérogénéité.

Sur les critères secondaires de l'ASAS retenus pour la métaanalyse, la différence n'était significative en faveur de la sulfasalazine que pour la VS (-3,11 mm/h ; IC95 : -4,62 à -1,60) avec une hétérogénéité entre les essais ( $p=0,02$ ).

La revue de Zochling *et al.* (17) reprend en partie la version publiée en 2005 de la publication de Chen et Liu (97).

### 2.2.1 Formes axiales

L'étude en double aveugle de Nissilä *et al.* (99) comparant la sulfasalazine (maximum 3g/j) au placebo chez 85 patients (43 sous sulfasalazine et 42 sous placebo, pendant 26 semaines) a montré à 26 semaines une différence significative en faveur de la sulfasalazine pour 5 critères de jugement : la douleur rachidienne (EVA : -12,00 ; IC95 : -23,10 – -0,90), la sévérité du dérouillage matinal (ES : -14,00 ; IC 95 : -23,78 à -4,22), la distance mur-occiput (ES : -0,80 ; IC95 : -1,55 à -0,05), l'ampliation thoracique (1,00 cm ; IC 95 : 0,10 à 1,90) et le bien-être général du patient (-11 ; IC95 : -19,84 à -2,16). Les malades inclus dans cet essai se distinguaient par une évolution de 5,7 ans (contre 8,4 à 21,9 ans dans les autres séries) et une grande proportion d'atteintes périphériques ( $n = 58,68\%$ ), dont les nombres d'articulations gonflées et d'articulations douloureuses étaient améliorés sous salazopyrine et sous placebo, sans différence significative entre les deux groupes.

Dans l'étude de Braun *et al.* (100) le sous-groupe de patients avec des rachialgies inflammatoires sans arthrite périphérique associée, était significativement amélioré sous sulfasalazine par rapport au placebo, tant sur le critère principal (BASDAI) (passant de 5,1 à 2,8 *versus* 5,2 à 3,8 ;  $p<0,003$ ) que pour la raideur matinale et la douleur rachidienne.

### 2.2.2 Formes périphériques

La revue de Chen et Liu (97) a retenu 5 essais cliniques randomisés contre placebo étudiant les atteintes périphériques et enthésitiques (98,99,101-103). L'étude la plus longue (Kirwan *et al.* en 1993 : 3 ans) (103) ou l'analyse la plus large (Clegg *et al.* : 609 malades atteints de spondylarthrite ankylosante, de rhumatisme psoriasique ou d'un syndrome de Reiter, inclus dans 3 essais dont les données furent poolées, soit au total 187 formes axiales pures et 432 formes périphériques) (104) montrent une supériorité de la sulfasalazine par rapport au placebo

sur le nombre d'articulations douloureuses ou gonflées, mais pas d'effet significatif de la sulfasalazine sur les enthésites par rapport au placebo.

- Clegg *et al.* (101) ont conduit un essai sulfasalazine 2 g/j vs placebo pendant 36 semaines avec un échantillon de 264 personnes atteintes de spondylarthrite ankylosante. La proportion de sorties d'étude était de 19,3 %. Le taux de répondeurs, évalué sur la raideur matinale, la douleur rachidienne et le jugement global par le patient et le médecin, n'était pas significativement différent entre sulfasalazine (38,2 %) et placebo (36,1 %), mais la VS diminuait davantage dans le groupe sulfasalazine. Dans l'analyse en sous groupe des patients avec des atteintes périphériques, le taux de répondeurs était en revanche plus élevé sous sulfasalazine (55,9 % vs 30,2 %,  $p=0,023$ ).
- Kirwan *et al.* (103) dans une étude durant 3 ans, ayant inclu 89 patients, ont mis en évidence une diminution du nombre annuel d'arthrites périphériques sous sulfasalazine par rapport au placebo (0,298 versus 0,392 ;  $p<0,05$ ), et l'absence de différence sur l'atteinte axiale. Néanmoins les sorties d'études étaient fréquentes (30,3 %).

Dans l'étude randomisée comparative au placebo de Braun *et al.* sur 230 patients durant 24 semaines (100), l'analyse rétrospective en sous groupes de la population avec des rachialgies inflammatoires associées à des arthrites périphériques n'a pas montré de différence entre sulfasalazine et placebo sur le BASDAI.

#### ► Rhumatisme psoriasique

#### Publications retenues après sélection méthodique de la littérature

2 méta analyses

6 essais cliniques randomisés de fort niveau de preuve

1 essai clinique randomisé de faible niveau de preuve

La méta analyse de Jones *et al.* (19) (niveau de preuve 2) a retenu 6 essais cliniques randomisés comparant la sulfasalazine au placebo (105-110). Elle montrait une amélioration significative de l'index de la maladie en faveur de la sulfasalazine (ES : 0,38 ; IC95 : 0,21 - 0,54). Ces résultats tiennent compte de l'étude randomisée en double aveugle de Clegg *et al.*, comparant 2g de sulfasalazine au placebo durant 36 semaines chez 221 patients, qui a montré un taux de répondeurs (score de douleur articulaire et NAG) significativement plus élevé sous sulfasalazine ( $p<0,05$ ) (105).

Ces 6 études randomisées ont inclus de 24 à 221 patients, avec un suivi allant de 8 à 38 semaines. Une seule a évalué une posologie de 3g/j contre 2g/j dans les autres séries. Trois ont utilisé les critères *Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis in Clinical Trials* (OMERACT) (105,107,110). Leurs résultats montrent principalement une amélioration sous sulfasalazine pour la VS et l'évaluation globale de la maladie par le médecin et le malade. Il existe par ailleurs un nombre important de sorties d'étude mais peu d'effets indésirables sont rapportés.

Une étude cas-témoins ( $n=20 \times 2$ ) sur 24 mois n'a pas mis en évidence d'effet significatif de 2g/jour de sulfasalazine sur un score radiologique, par rapport au placebo (111).

#### ○ Dactylites

L'étude de Clegg *et al.* sur le rhumatisme psoriasique citée plus haut ne retrouvait pas de différence entre les deux groupes sur un compte de dactylite simple à 36 semaines ( $p=0,43$ ) (105).

## ► Arthrites réactionnelles

### Publications retenues après sélection méthodique de la littérature

4 revues non systématiques

1 essai clinique randomisé de fort niveau de preuve

1 essai clinique randomisé de faible niveau de preuve

Deux études en double aveugle randomisées (112,113) sont disponibles et reprises dans les revues générales (64,114-116). Clegg *et al.* ont inclus 134 patients sous sulfasalazine (2g/j) ou placebo pendant 6 mois (112). La différence en faveur de la sulfasalazine sur le critère principal (réponse au traitement, définition spécifique pour l'étude) n'est pas significative (62,3 vs 27,7 ;  $p=0,09$ ). Egsmose *et al.*, dans une étude comparant chez 79 patients la sulfasalazine (2 à 3 g/j) au placebo n'ont pas trouvé d'autre différence significative qu'une amélioration plus rapide et moins d'arrêts de travail dans le groupe traité (113). Les sorties d'études sont nombreuses dans ces 2 études.

## ► Spondylarthrites indifférenciées

En 2006 Braun *et al.* (100) ont publié une étude multicentrique internationale portant sur les spondylarthrites indifférenciées datant de moins de 5 ans qui comparait la sulfasalazine 2 g/j au placebo chez 230 patients, traités pendant 24 semaines. La population comportait une proportion notable d'enthésites (50 %) et d'arthrites périphériques (47 %). Il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes sur le critère principal (BASDAI) (-0,24 ; IC95 % -0,82 à +0,33) ni sur la plupart des critères secondaires.

### 2.2.3 Tolérance

Les doses de sulfasalazine pour le traitement des spondylarthrites (hors AMM) utilisées dans les essais cliniques vont de 2 à 3 g/jour.

Les données de tolérance issues du RCP sont présentées en annexe 7.

### Conclusion

L'effet de la sulfasalazine dans les formes axiales de spondylarthrite apparaît limité, portant surtout sur la raideur matinale (niveau de preuve 1). L'efficacité pourrait être plus importante en cas d'atteinte périphérique associée (niveau de preuve 2).

L'effet de la sulfasalazine dans les formes périphériques de spondylarthrite est modeste (index de la maladie : ES 0,38) (niveau de preuve 1). La sulfasalazine n'a pas d'activité démontrée dans les spondylarthrites indifférenciées. Son efficacité dans les arthrites réactionnelles paraît marginale.

**Tableau 10. Sulfasalazine – revues de la littérature**

Etude	Titre court	Type étude	Population H/F	Résultats	Conclusion	Référence des études
<b>Ferraz et al., 1990 (117)</b>	<i>Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis</i>	Meta analyse revue : medline, index medicus 1966-1990	275 220/52	5 ECR contre placebo	Amélioration statistique sur : durée du dérouillage matinal, sévérité du dérouillage matinal, EVA douleur, taux IgM. Pas de différence statistique sur les effets secondaires poolés. DFI sous SLZ, une étude Nissila, 1988 : pas de différence significative axial vs périphérique,	Dougados, 1986 ; Nissilä, 1988 ; Feltelius, 1986 ; Davis, 1989 ; Corkill, 1990
<b>Maksymo-wych et al., 2002 (118)</b>	<i>Ankylosing spondylitis and current disease-controlling agents</i>	revue générale	NA	Reprend les études de la revue de Boulos, 2005 ainsi que l'étude de Kirwan, 1993	N : 89. Suivi 3 ans, durée moyenne 20 ans, résultat en ITT et analyse des compléteurs ne montrent aucune différence	Dougados, 1986 ; Nissilä, 1988 ; Feltelius, 1986 ; Davis, 1989 ; Corkill, 1990 ; Clegg, 1999 ; Taylor, 1991 ; Kirwan, 1993
<b>Boulos et al., 2005 (59)</b>	<i>Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis</i>	revue systématique	NA	7 ECR	La plus importante comprenait 264 SA suivies pendant 36 mois, pas d'amélioration des critères sur les différents points. Deux études retrouvent une amélioration de l'EVA douleur	Dougados, 1986 ; Nissilä, 1988 ; Feltelius, 1986 ; Davis, 1989 ; Corkill, 1990 ; Clegg, 1999 ; Taylor, 1991
<b>Chen et Liu, 2005 (97)</b>	<i>Sulfasalazine for ankylosing spondylitis (review)</i>	Meta analyse, revue systématique	895 770/125	12 études	Diminution de la VS mais pas des paramètres cliniques. Entre 19,3 et 30,3 % de sortie d'étude. Une étude avec analyse en sous groupe Clegg, 1999 : atteinte périphérique : meilleure réponse ; seule l'étude de Nissilä, 1988 montre une amélioration des paramètres axiaux, la seule différence par rapport aux autres études est le délai plus court d'évolution (5,7 ans) contre 8,4 à 21,9)	Clegg, 1996 ; Corkill, 1990 ; Davis, 1989 ; Dougados, 1986 ; Feltelius, 1986 ; Kirwan, 1993 ; Krajnc, 1990 ; Nissilä, 1988 ; Schmidt, 2002 ; Taggart, 1996 ; Taylor, 1991 ; Winkler, 1989
<b>Zochling et al., 2006 (17)</b>	<i>Current evidence for the management of AS</i>	revue systématique			Reprise des données de la revue de Chen, 2005 dans la <i>Cochrane</i> . Étude avec un niveau de preuve 4 d'une activité de la SLZ sur les enthésites. Effets secondaires plus importants que le placebo avec un RR : 2,37, 95 % intervalle de confiance 1,58 - 3,55)	Lehtinen, 1995

NA : non applicable ou non disponible ; ECR : essai contrôlé randomisé ; IgM : Immunoglobuline M ; DFI : *Dougados Functional Index* ; SLZ : sulfasalazine ; ITT : intention de traiter ; SA : spondylarthrite ankylosante ; VS : vitesse de sédimentation ; RR : risque relatif

## 2.3 Léflunomide

### Publications retenues après sélection méthodique de la littérature

- 1 revue systématique de la littérature
- 2 essais cliniques randomisés
- 1 essai clinique de faible niveau de preuve

Van Denderen *et al.* ont comparé dans une étude randomisée, en double aveugle (119) 45 patients atteints de spondylarthrite traités par léflunomide (3 administrations de 100 mg à une semaine d'intervalle, suivies de 20 mg tous les 2 jours pendant 3 semaines, puis de 20 mg/j) ou par placebo pendant 24 semaines. Dans l'analyse en intention de traiter, le pourcentage de répondeurs définis par l'ASAS 20 % (critère principal) ne différait pas significativement entre les 2 groupes (27 % vs 20 %, IC95 % : -32 % à 19 %) ; il en allait de même dans l'analyse *per* protocole. Aucune différence significative n'a été notée sur les critères secondaires (dont le BASDAI, le BASFI, la douleur, le nombre d'articulations tuméfiées) (cf tableau n°18), mis à part la VS (IC95 % de la différence : -17,8 à -2,9 ;  $p = 0,002$ ).

### 2.3.1 Formes périphériques

Une étude en ouvert (120) comprenant 20 patients traités pendant 6 mois par léflunomide selon un schéma thérapeutique voisin de celui utilisé par van Denderen *et al.* (119) a montré une amélioration du BASDAI > 25 % à 6 mois (critère principal) chez 5 patients (25 %), mais 10 patients ont quitté prématurément l'essai (inefficacité, intolérance ou perdus de vue). Chez les dix patients présentant une arthrite périphérique, le nombre moyen d'arthrites est passé de 1,7 à l'inclusion à 0,9 ( $p=0,034$ ) à la semaine 12 et à 0,2 ( $p = 0,039$ ) à la semaine 24.

#### ► Rhumatisme psoriasique

Kaltwasser *et al.* ont mené un essai clinique randomisé en double aveugle sur 190 patients atteints de rhumatisme psoriasique, traités par léflunomide (20 mg/j après dose de charge : 100 mg/j pendant 3 jours) ou placebo pendant 24 semaines (121). Le critère principal de jugement était le taux de répondeurs d'après le PsARC (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*) : à 24 semaines, 56 des 95 patients traités par léflunomide (58,9 % ; IC95 % : 48,4-68,9) et 27 des 91 patients traités par placebo (29,7 % ; IC95 % : 20,6-40,2) étaient répondeurs ( $p < 0,0001$ ). Le léflunomide fut supérieur au placebo sur chacune des 4 composantes du PsARC (score d'articulations gonflées, score d'articulations douloureuses ou sensibles, jugement global par le médecin, auto-évaluation globale par le malade), sur le pourcentage de malades avec une réponse ACR20 modifiée (36,3 % vs 20,0 %) et sur le psoriasis (dont PASI) (preuve de niveau 1).

#### ○ Dactylites

L'essai de Kaltwasser *et al.* décrit ci-dessus ne montre pas de différence entre les deux groupes sur un score de dactylite allant de 1 à 4 (121).

### 2.3.2 Tolérance

La dose de léflunomide pour le traitement des spondylarthrites (hors AMM sauf pour le rhumatisme psoriasique) utilisée dans les essais randomisés est de l'ordre de 3 administrations de 100 mg à une semaine d'intervalle, suivies de 20 mg tous les 2 jours pendant 3 semaines, puis de 20 mg/j. Les données de tolérance issues du RCP sont présentées en annexe 7.

## Conclusion

Il n'y a pas de preuve de l'efficacité du léflunomide dans les formes axiales de spondylarthrite. Dans les formes périphériques, l'efficacité est démontrée pour le rhumatisme psoriasique (niveau de preuve 1).

## Recommandations

### Médicaments de deuxième intention (traitements de fond conventionnels)

#### Spondylarthrites à prédominance axiale

Le traitement de 2<sup>ème</sup> intention ne doit être **envisagé qu'après l'échec du traitement symptomatique de première intention**, qui se définit comme une utilisation infructueuse, sur une période minimale de 3 mois au total, d'au moins 3 AINS différents employés à leur posologie maximale préconisée par l'AMM ou tolérée.

Il est possible de recourir à la sulfasalazine (2 à 3 g par jour dans les essais cliniques, prescription hors AMM), sous réserve de l'évaluation de sa tolérance. Son efficacité est modeste dans les formes axiales de spondylarthrite, portant surtout sur la raideur matinale (niveau de preuve 1). Elle est vraisemblablement plus importante en cas d'atteinte périphérique associée (niveau de preuve 2).

En l'absence de données suffisantes dans la littérature il n'est pas recommandé d'utiliser le léflunomide, un antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 ou un bisphosphonate.

#### Spondylarthrites à prédominance arthritique périphérique

Un traitement de fond est justifié :

- en cas de contre indication, d'échec ou d'intolérance des médicaments de première intention (AINS ± corticothérapie locale) ;
- ou du fait des pathologies associées, selon leur sévérité (MICI, psoriasis, uvéite).

En l'absence de données formelles, il est recommandé d'apprécier avec chaque patient et pour les différentes options thérapeutiques la balance entre le bénéfice attendu compte tenu de la sévérité de la maladie, et le risque potentiel encouru. Il est proposé de débiter le traitement de fond par l'une des molécules conventionnelles suivantes :

- sulfasalazine<sup>5</sup> (hors AMM) ;
- léflunomide<sup>6</sup> ;
- méthotrexate<sup>7</sup>. Il est conseillé d'utiliser des doses de méthotrexate progressivement croissantes sans dépasser 25 mg/semaine. Il est justifié de poursuivre ce traitement pendant 3 mois avant de conclure à l'échec du méthotrexate.

Les autres traitements conventionnels de fond n'ont pas fait la preuve d'un rapport bénéfices/risques suffisant. Ils ne sont pas recommandés dans cette indication.

<sup>5</sup> Efficacité modeste (niveau de preuve 1)

<sup>6</sup> Efficacité sur les symptômes cliniques démontrée seulement dans le rhumatisme psoriasique (niveau de preuve 1) (AMM dans le rhumatisme psoriasique).

<sup>7</sup> Compte tenu des similitudes et par analogie avec la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, en l'absence de données suffisantes dans la spondylarthrite - AMM pour le rhumatisme psoriasique.

## 3. Biothérapies

### 3.1 Anti-TNF alpha

#### 3.1.1 Efficacité clinique

##### Publications retenues après sélection méthodique de la littérature

2 revues systématiques

15 essais cliniques randomisés de fort niveau de preuve

Le travail d'analyse et de synthèse de Zochling *et al.* (17) porte sur l'éтанercept et l'infliximab, aucune étude randomisée en insu n'étant alors disponible pour l'adalimumab. Les auteurs ont retenu 6 essais cliniques randomisés comparatifs au placebo (122-127), qui prenaient en compte la douleur et/ou la fonction comme critères de jugement.

Les caractéristiques des principaux essais cliniques étudiant l'efficacité des anti-TNF dans les spondylarthrites sont colligées dans le tableau 11.

##### ► Formes axiales

###### ○ Etanercept et infliximab

La métaanalyse de ces études a donné les résultats suivants.

L'efficacité sur la douleur rachidienne était importante : ES 2,25 (IC95 % : 1,92-2,59) pour l'éтанercept et 0,90 (IC95 % : 0,66-1,14) pour l'infliximab, soit un ES global de 1,36 (IC95 % : 1,16-1,55). Une amélioration importante était par ailleurs observée dans tous les essais sur l'incapacité fonctionnelle évaluée par le BASFI avec un ES de 2,11 (IC95 % : 1,81-2,41) pour l'éтанercept et de 0,93 (IC95 % : 0,69-1,17) pour l'infliximab, soit un ES global de 1,39 (IC95 % : 1,20-1,57). Pris dans leur ensemble, les résultats obtenus avec ces 2 anti-TNF montrent qu'il faut traiter (*Number Needed to Treat*) 2,6 patients (IC95 % : 2,2-3,0) pour obtenir une réponse ASAS 20 chez l'un d'entre eux (niveau de preuve 1).

L'essai randomisé contrôlé de Marzo-Ortega *et al.* (128) paru ensuite a étudié sur 30 semaines chez 42 patients atteints d'une spondylarthrite ankylosante active malgré un traitement par DMARDs ou AINS, l'infliximab associé au méthotrexate (7,5 à 10 mg hebdomadaires) (n = 28) en double aveugle *versus* méthotrexate + placebo (n = 14). L'essai n'a pas mis en évidence de différence entre les 2 groupes sur le critère principal (BASDAI) ni sur les critères secondaires, à l'exception du score d'activité de la maladie selon le médecin à la 30<sup>ème</sup> semaine plus favorable (p = 0,001) à l'association méthotrexate + infliximab.

###### ○ Adalimumab

L'essai randomisé comparant l'adalimumab au placebo (129) a été publié ultérieurement (2006). L'adalimumab a été administré par voie sous cutanée à la dose de 40 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 24 semaines chez 315 patients. La proportion de malades avec une réponse ASAS 20 à 12 semaines (critère principal de jugement) était significativement plus élevée sous adalimumab que sous placebo (121/208 ; 58,2 % vs 22/107 ; 22,6 % ; p<0,001) et à 24 semaines. La différence a été également significative sur les autres paramètres évalués, sauf le

nombre d'articulations douloureuses et le nombre d'articulations gonflées. Une amélioration du score BASDAI d'au moins 50 % était observée chez 45,2 % des malades sous adalimumab vs 15,9 % sous placebo à la semaine 12 et 42,3 % vs 15,0 % à la semaine 24 (niveau de preuve 1).

► **Atteintes périphériques**

○ **Arthrites périphériques**

L'activité de l'étanercept et de l'infliximab, rapportée dans 3 essais randomisés contre placebo avec des effectifs entre 30 à 40 patients (122-124) (niveau de preuve 2), apparaît moyenne sur les douleurs articulaires périphériques (ES = 0,61 ; IC 95 % : 0,27 – 0,95). Le nombre de sujets nécessaires de traiter (NTT) par ces molécules pour obtenir une réponse ASAS20 était en moyenne de 2,6 95 % (IC 2,2 – 3,0) sur les données poolées de ces 3 essais après 6 semaines de traitement (17).

○ **Rhumatisme psoriasique**

▪ **Infliximab**

L'infliximab (5 mg/kg) a fait l'objet de deux principales études randomisées en double aveugle contre placebo.

La première (IMPACT) (130) incluait 104 patients traités par infliximab ou placebo (PCB) pendant 16 semaines ; les malades étaient ultérieurement suivis en ouvert jusqu'à la semaine 50. Les traitements suivants étaient autorisés : méthotrexate <15 mg/semaine, leflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine, sels d'or, pénicillamine, azathioprine, prednisone <10 mg, AINS.

Résultats à la semaine 16 :

- ACR 20 : INF = 65,4 % *versus* PCB 9,6 % (p < 0,001) ;
- ACR 50 : INF = 46,2 % *versus* PCB = 0 % (p < 0,001) ;
- ACR 70 : INF = 28,8 % *versus* PCB = 0 % (p < 0,001) ;
- PsARC : INF = 75 % *versus* PCB = 21 % (p < 0,001) ;
- DAS28 : INF = 46 % *versus* PCB = 2,8 % (p < 0,001) ;
- PASI : INF = 86 % *versus* PCB = 12 % (p < 0,001).

Résultats à la semaine 50 :

- ACR 20 : 69,4 % ;
- ACR 50 : 53,1 % ;
- ACR 70 : 38,1 % ;
- PsARC : 76 % ;
- DAS28 : 82 %.

La deuxième (IMPACT 2) (131) a inclu 200 patients suivis pendant 24 semaines. Les résultats sont les suivants avec p < 0,001 :

- ACR 20 : INF = 54 % *versus* PCB = 16 % ;
- ACR 50 : INF = 41 % *versus* PCB = 4 % ;
- ACR 70 : INF = 27 % *versus* PCB = 2 % ;
- PsARC : INF = 70 % *versus* PCB = 32 % ;
- PASI50 : INF = 75 % *versus* PCB = 8 % ;
- PASI75 : INF = 60 % *versus* PCB = 1 % ;
- PASI90 : INF = 39 % *versus* PCB = 0 %.

Une autre publication rapporte les données de qualité de vie de ce deuxième essai (132) qui montrait à 24 semaines une différence significative entre les 2 groupes sur l'amélioration du

HAQ (INF : 46 %, PCB : -19,4 % ;  $p < 0,001$ ) dès la fin de la 2<sup>ème</sup> semaine et qui se maintint à la semaine 24 ainsi qu'une amélioration des scores SF-36. Il existe une relation entre l'amélioration des scores ACR, du PASI et celle des composantes physique (PCS) et psychologique (MCS) du SF-36. Le SF-36 était amélioré au niveau de tous ses critères sauf la composante émotionnelle avec  $p = 0,093$ .

Les résultats (ACR, PCS, MCS, SF-36 et HAQ) n'étaient pas significativement différents dans les sous groupes avec et sans association au méthotrexate.

#### ▪ Adalimumab

Un essai randomisé en double aveugle (ADEPT) a comparé l'adalimumab au placebo chez 313 patients sur 24 semaines (133). Le méthotrexate (MTX) jusqu'à 30 mg/semaine ainsi que 10 mg d'équivalent prednisone étaient autorisés. L'adalimumab (ADA) était injecté par voie sous-cutanée à raison de 40 mg toutes les 2 semaines. Les résultats sont les suivants :

- ACR20 : ADA : 57 % *versus* PCB : 15 % ( $p < 0,001$ ) ;
- pas de différence d'efficacité sous adalimumab selon qu'il y ait ou non une prise concomitante de MTX ;
- PsARC : ADA : 60 % *versus* PCB : 23 % ( $p$  : non précisé) ;
- amélioration du score de Sharp avec une différence de 1,2 points (- 0,2 *versus* 1)  $p < 0,001$  ;
- PASI75 : ADA : 59 *versus* PCB : 1 % ( $p < 0,001$ ).

Amélioration du HAQ DI, SF-36, FACIT-F.

Le suivi en ouvert de cet essai sur 24 semaines (134) supplémentaires montre parmi les patients qui recevaient l'adalimumab dans la phase aveugle de l'essai un taux de réponse clinique maintenu. De plus 44 % et 30 % d'entre eux respectivement obtiennent une réponse clinique ACR50 et ACR70. Les scores de handicap sont maintenus également lors de ces 24 semaines supplémentaires.

Plus récemment, Genovese *et al.* (135) ont comparé dans une étude multicentrique randomisée sur 100 patients 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines ( $n=51$ ) *versus* placebo ( $n=49$ ), en double aveugle sur 12 semaines chez 100 patients souffrant d'un rhumatisme psoriasique actif ( $\geq 3$  articulations gonflées et  $\geq 3$  articulations sensibles ou douloureuses) et ne répondant pas aux DMARDs. L'amélioration était significativement supérieure dans le groupe adalimumab pour le critère principal, l'ACR20 (différence intergroupe 23 %,  $p = 0,012$ ) ainsi que l'ACR50, l'ACR70, les EVA douleur, le jugement global par le patient, le jugement global par le médecin et la capacité fonctionnelle mesurée par le HAQ-DI (niveau de preuve 2).

#### ▪ Etanercept

La principale étude randomisée, en double aveugle, comparative au placebo a inclus 205 patients traités pendant 24 semaines (136). Le méthotrexate ( $\leq 25$  mg/semaine) et la corticothérapie ( $\leq 10$  mg/j d'équivalent prednisone) étaient autorisés. L'éтанercept, à la posologie de 25 mg 2 fois par semaine, entraînait une amélioration des paramètres suivants à 24 semaines :

- ACR 20 : ETA = 59 % versus PCB = 15 % ( $p < 0,0001$ ) ;
- PsARC : ETA = 70 % versus PCB = 23 % ( $p$  non précisé) ;
- PASI75 : ETA = 23 % versus PCB = 3 % ( $p = 0,001$ ) ;
- PASI50 : ETA = 47 % versus PCB = 18 % ( $p < 0,001$ ) ;
- HAQ : ETA = 54 % versus PCB = 6 % ( $p$  non précisé).

Le suivi en ouvert de 141 patients montre un maintien thérapeutique de l'efficacité à 50 semaines (137).

La combinaison au méthotrexate ne montre pas d'intérêt en termes d'efficacité (analyse en sous-groupe) (23).

Mease *et al.* avaient conduit en 2000 un premier essai contrôlé randomisé en double aveugle (138) de plus petite envergure (34 patients sous etanercept et 26 sous placebo) qui montrait déjà une différence significative en faveur de l'éтанercept tant pour le critère principal (PsARC) que pour les critères secondaires :

- ACR 20 : ETA = 73 % versus PCB = 13 % ( $p < 0,0001$  ; NNT = 2) ;
- ACR 50 : ETA = 50 % versus PCB = 3 % ( $p = 0,0001$  ; NNT = 2) ;
- ACR 70 : ETA = 13 % versus PCB = 0 ( $p = 0,04$  ; NNT = 8) ;
- PASI 75 : ETA = 26 % versus PCB = 0 ( $p = 0,015$  ; NNT = 4) ;
- PASI 50 : ETA = 40 % versus PCB = 20 % ( $p = 0,003$  ; NNT = 5) ;
- HAQ : ETA = 83 % versus PCB = 3 % ( $p < 0,0001$  ; NNT = 1).

#### ○ Dactylites

L'infliximab est efficace sur la dactylite (nombre de patients présentant une dactylite à la fin de l'essai, niveau de preuve 2) (12 % vs 34 % ;  $p < 0,001$ ) (131).

#### ○ Enthésopathies

L'infliximab est efficace sur les enthésites (nombre de patients présentant une enthésite à la fin de l'essai, niveau de preuve 2) (20 % vs 37 % ;  $p = 0,002$ ) (131).

Sur 4 mois, l'étude de Gorman *et al.* chez 40 patients atteints de spondylarthrite ankylosante (122) montre sur le score modifié de Mander (139) une différence significative ( $p < 0,001$ ) entre le groupe éтанercept et le groupe placebo (ES : 0,51).

#### ○ Arthrites réactionnelles

Aucune étude ne permet de se prononcer sur l'efficacité de l'éтанercept dans les arthrites réactionnelles. Il a simplement été fait état de résultats bénéfiques chez 2 patients (140).

### 3.1.2 Efficacité structurale des anti-TNF dans les spondylarthrites

Les données concernant une éventuelle efficacité structurale des anti-TNF sont parcellaires et disparates. Une étude comparative, non randomisée, en ouvert comparant à 6 mois chez 15 patients atteints de spondylarthrite l'éтанercept (8 patients inclus dans un essai clinique) à 7

patients sous AINS et sulfasalazine a montré une augmentation de la densité osseuse sous étanercept alors qu'elle diminuait sous salazopyrine (niveau de preuve 4). Inversement, la publication préliminaire (abstract de congrès) (141) des résultats d'une étude comparant à 2 ans les patients sous infliximab (inclus dans l'étude ASSERT) à ceux de la cohorte historique OASIS n'a pas montré d'effet structural des anti-TNF dans les spondylarthropathies.

### **Conclusion**

L'efficacité des anti-TNF sur la douleur, la fonction et la qualité de vie est importante dans les formes axiales des spondylarthrites et dans le rhumatisme psoriasique (niveau de preuve 1), dans les arthrites périphériques et dans les enthésites périphériques (niveau de preuve 2). Leur efficacité n'est pas démontrée dans les arthrites réactionnelles. Leur effet structural n'est pas établi.

**Tableau 11. Efficacité des anti-TNF : caractéristiques des principaux essais cliniques randomisés (ECR)**

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	N patients (anti-TNF /Placebo)	Objectif	Critère de jugement principal	Traitement	Population
<b>ETANERCEPT / ENBREL®</b>							
Gorman <i>et al.</i> , 2002 (122)	ECR en double insu sur 4 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Critères NY m</li> <li>▪ Spondylite active malgré TTT usuel</li> <li>▪ ≥ 18 ans</li> <li>▪ Exclus : atcd de cancer ou infections récurrentes</li> </ul>	40 (20/20)	Efficacité de l'etanercept	ASAS 20	25mg etanercept 2x/semaine ou placebo ± TTT antérieur si inchangé	Forme axiale prédominante
Brandt <i>et al.</i> , 2003 (123)	ECR en double insu 6 semaines (suivi d'un <i>cross-over</i> partiel, chaque patient étant 12 semaines au total sous etanercept)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Critères NY m</li> <li>▪ Spondylite active (BASDAI ≥ 4, EVA douleur ≥ 4/10)</li> <li>▪ ≥ 18 ans</li> <li>▪ Exclus : tuberculose &lt; 3 ans, infection sévère &lt; 2 mois, pathologie maligne &lt; 5ans, SEP</li> </ul>	33 (14/16)	Efficacité de l'etanercept	ASAS 20	25 mg etanercept 2x /semaine ou placebo DMARDs et corticoïdes interdits	Forme axiale prédominante  5 (37,5 %) du groupe etanercept avec arthrite périphérique et 5 (37,5 %) avec enthésite
Davis <i>et al.</i> , 2003 (125)	ECR multicentrique international en double insu sur 24 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Critères NY m</li> <li>▪ Spondylite active (raideur matinale, évaluation globale par le patient, BASFI)</li> <li>▪ 18 à 70 ans</li> <li>▪ Exclus : ankylose complète du rachis, infection sévère &lt; 4 semaines, femme enceinte</li> </ul>	277 inclus (138/139) à S 12 : 272 (138/134) à S 24 : 246 (126/120)	Efficacité et sécurité de l'etanercept	ASAS 20 à la 12 <sup>ème</sup> semaine	25mg etanercept 2x/semaine ou placebo  Stratification sur l'utilisation de DMARDs	Forme axiale prédominante
Mease <i>et al.</i> , 2004 (136)	ECR en double insu sur 24 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rhumatisme psoriasique actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations sensibles ou douloureuses)</li> <li>▪ 18 à 70 ans</li> </ul>	205 (101/104)	Efficacité, sécurité et progression radiologique de la maladie sous etanercept	ACR 20	25mg etanercept 2x/semaine ou placebo ± TTT antérieur (corticoïdes <10mg prednisolone, méthotrexate)  Stratification : méthotrexate	Rhumatisme psoriasique selon les critères de Moll et Wright
Mease <i>et al.</i> , 2000 (138)	ECR en double insu sur 12 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rhumatisme psoriasique actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations sensibles ou douloureuses)</li> <li>▪ 18 à 70 ans</li> </ul>	60 (30/30)	Efficacité et sécurité de l'etanercept	PsARC	25mg etanercept 2x/semaine ou placebo ± TTT antérieur (corticoïdes <10mg prednisolone, AINS, méthotrexate)  Stratification : méthotrexate	Rhumatisme psoriasique ± psoriasis sévère

**Tableau 11. Efficacité des anti-TNF : caractéristiques des principaux essais cliniques randomisés (ECR)**

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	N patients (anti-TNF /Placebo)	Objectif	Critère de jugement principal	Traitement	Population
<b>INFLIXIMAB / REMICADE®</b>							
Van den Bosch <i>et al.</i> , 2002 (142)	ECR sur 12 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Critères ESSG pour les spondylarthrites</li> <li>▪ &gt; 18 ans</li> <li>▪ Spondylarthrite active (≥ 1 articulation gonflée ou tendinite ou dactylite active et/ou douleur rachidienne inflammatoire)</li> <li>▪ Exclus : infection sévère &lt; 2 mois, HIV, arthrite réactionnelle, maladie de Crohn, ATCD de tuberculose</li> </ul>	40 (20/20)		Évaluation globale par le médecin et par le patient (EVA 0-100)	Infliximab 5mg/kg ou placebo (S0, S2, S6) ± TTT antérieur par corticoïdes (<10mg prednisolone) ou AINS	Formes axiales, périphériques et indifférenciées
Van der Heijde <i>et al.</i> , 2005 (127)	ECR multicentrique international en double insu sur 24 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Critères NY m</li> <li>▪ Spondylite active (BASDAI ≥ 4, EVA douleur ≥ 4/10)</li> <li>▪ Adulte</li> <li>▪ Exclus : ankylose complète du rachis, autre rhumatisme inflammatoire, fibromyalgie, tuberculose ou contage récent ou infection opportuniste &lt; 2 mois, pathologie maligne &lt; 5 ans, SEP, hépatite, insuffisance cardiaque, HIV</li> </ul>	279 (201/78) analyse à S 24 : efficacité 274 (199/75) sécurité : 277 (202/75)	Efficacité et sécurité de l'infliximab	ASAS 20 à S 24	Infliximab 5 mg/kg ou placebo	Forme axiale prédominante
Braun <i>et al.</i> , 2002 (124)	ECR multicentrique en double insu sur 12 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Critères NY m</li> <li>▪ Spondylite active (BASDAI ≥ 4, EVA douleur ≥ 4/10)</li> <li>▪ Adulte</li> <li>▪ Exclus : tuberculose active &lt; 3 ans, infection sévère &lt; 2 mois, pathologie maligne &lt; 5ans</li> </ul>	70 (35/35) analyse à S 12 : 69 (34/35)	Efficacité de l'infliximab	BASDAI 50	Infliximab 5 mg/kg ou placebo ± AINS à dose stable	Forme axiale prédominante
Antoni <i>et al.</i> , 2005 (130)	ECR en double aveugle versus placebo sur 16 semaines (IMPACT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rhumatisme psoriasique &gt; 6 mois, actif (≥ 5 articulations périphériques douloureuses et gonflées)</li> <li>▪ &gt; 18 ans</li> <li>▪ exclusion : facteurs rhumatoïdes positifs, tuberculose active ou latente</li> </ul>	104 (52/52) Evaluation tolérance : 103 (52/51) (1 patient du groupe placebo n'a pas reçu de perfusion)	Efficacité (articulaire et cutanée) et tolérance de l'infliximab dans le RPso	ACR 20	Infliximab 5 mg/kg ou placebo (à S0, S2,S4,S16) ± DMARD, AINS à dose stable, corticoïdes <10 mg prednisolone,	Rhumatisme psoriasique, 25% avec enthésites

**Tableau 11. Efficacité des anti-TNF : caractéristiques des principaux essais cliniques randomisés (ECR)**

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	N patients (anti-TNF /Placebo)	Objectif	Critère de jugement principal	Traitement	Population
Antoni <i>et al.</i> , 2005 (131)	ECR en double aveugle <i>versus</i> placebo stricte sur 16 semaines A partie de S16, tous les patients ayant une amélioration insuffisante (< 10 %) recevaient le traitement actif (IMPACT 2) jusqu'à la fin de l'essai (S24)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rhumatisme psoriasique &gt; 6 mois, actif (<math>\geq 5</math> articulations périphériques douloureuses et gonflées)</li> <li>adultes</li> <li>exclusion : tuberculose active ou latente, infection sévère, affection maligne, insuffisance cardiaque congestive. .</li> </ul>	<p>200 (100/100)</p> <p>Tolérance évaluée en comparant les EI déclarés chez 150 patients recevant l'infliximab à partir de S0 ou de S16 vs 97 patients sous placebo.</p>	Efficacité et tolérance de l'infliximab dans le RPso.	ACR 20	<p>Infliximab 5mg/kg ou placebo (à S0, S2,S4,S14, S22)</p> <p>± DMARD, AINS à dose stable, corticoïdes &lt;10mg prednisolone,</p>	Rhumatisme psoriasique, 38,5 % (42 % / 35 %) avec enthésites
Marzo-Ortega <i>et al.</i> , 2005 (128)	Essai randomisé <i>versus</i> placebo en double aveugle sur 30 semaines.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Spondylarthrite ankylosante (selon les critères modifiés de New York) avec maladie active au niveau spinal définie par douleur dorsale persistante (&gt;3 sur échelle EVA) et CRP&gt; 10mg/l malgré un traitement par DMARDs ou AINS.</li> <li>- Age &gt; 18 ans</li> <li>- DMARDs arrêtés au moins 4 semaines avant la baseline.</li> </ul>	N = 42 (28/14)	Efficacité et tolérance de l'infliximab associé au MTX	BASDAI	<p>Groupe 1 : infliximab 5mg/kg + MTX</p> <p>Groupe 2 : placebo + MTX</p> <p>MTX : même dose dans les 2 groupes : 7,5mg / semaine <i>per os</i>, augmentation possible à 10mg/semaine.</p> <p>- Injections d'infliximab ou placebo à S0, S2, S6, S14 et S22.</p> <p>- Prise d'AINS et/ou corticoïdes <i>per os</i> possible si la posologie ne change pas au cours de l'étude.</p>	Spondylarthrite ankylosante
<b>ADALIMUMAB / HUMIRA®</b>							
Mease <i>et al.</i> , 2005 (133)	ECR en double aveugle <i>versus</i> placebo sur 24 semaines (ADEPT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rhumatisme psoriasique modéré à sévère actif (<math>\geq 3</math> articulations gonflées et <math>\geq 3</math> articulations sensibles ou douloureuses)</li> <li>&gt;18 ans</li> <li>exclusions : SEP&lt; 30j atcd de tuberculose, listériose ou infection sévère ou antibiothérapie &lt; 14 jours</li> </ul>	315 randomisés 313 traités (151/162)	Efficacité et tolérance de l'adalimumab	ACR 20	<p>Adalimumab SC 40mg / 2 semaines ou placebo</p> <p>Stratification sur Méthotrexate (seul DMARD autorisé <math>\leq 30</math>mg/semaine</p>	Rhumatisme psoriasique modéré à sévère sans atteinte axiale (sauf 1 patient)
Van der Heijde <i>et al.</i> , 2006 (129)	Etude randomisée, multicentrique en double aveugle <i>versus</i> placebo sur 24 semaines		315	Efficacité et tolérance de l'adalimumab		Adalimumab 40mg/2 semaines ? (n = 208) <i>versus</i> placebo (n=107)	Spondylarthrite ankylosante active

**Tableau 11. Efficacité des anti-TNF : caractéristiques des principaux essais cliniques randomisés (ECR)**

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	N patients (anti-TNF /Placebo)	Objectif	Critère de jugement principal	Traitement	Population
Genovese <i>et al.</i> , 2007 (135)	Etude multicentrique randomisée <i>versus</i> placebo en double aveugle sur 12 semaines puis suivi en ouvert avec adalimumab pendant 12 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rhumatisme psoriasique actif (<math>\geq 3</math> articulations gonflées et <math>\geq 3</math> articulations sensibles ou douloureuses)</li> <li>▪ 18 à 70 ans</li> <li>▪ Exclusion : antécédent de tuberculose active ou infection sévère ou persistante, pathologie maligne &lt; 5ans, SEP, hépatite, insuffisance cardiaque, HIV</li> </ul>	100 (51 dans le groupe adalimumab et 49 dans le groupe placebo)	Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab chez les patients non répondeurs aux thérapies classiques.	ACR 20	Adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines, <i>versus</i> placebo ± TTT DMARD antérieur, corticoïdes <10mg prednisone	Rhumatisme psoriasique
Calin <i>et al.</i> , 2004 (126)	ECR multicentrique international en double insu sur 12 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Critères NY m</li> <li>▪ Spondylite active</li> <li>▪ 18 – 70 ans</li> <li>▪ Exclus : ankylose complète du rachis</li> </ul>	84 (45/39) etanercept	Efficacité et sécurité de l'etanercept	ASAS 20	25mg etanercept 2x/semaine ou placebo ± TTT méthotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine, AINS, corticoïdes (<10mg prednisone) Stratification sur l'utilisation de DMARDs	Forme axiale prédominante

\* différence significative ( $p < 0,05$ ) ; EI(G) : événements indésirables (graves) ; VRS : voies respiratoires supérieures ; SE : sorties d'essais ; NYm : critères de New York modifiés ; Rps : rhumatisme psoriasique ; ACAN : anticorps antinucléaires

**Tableau 12. Efficacité des anti-TNF : autres études sélectionnées**

Etude	Titre	Année	type d'étude	Niveau de preuve	Méthode	Population (H/F)	Critères d'évaluations	Résultats	Conclusion
Baraliakos et al., 2005 (143)	<i>Clinical response to discontinuation of anti-TNF in therapy in patient with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab</i>	2005	Suivi en ouvert non comparatif après ECR	4	Perfusion 5mg/kg d'infliximab en cas de rechute	N : 42	BASDAI, BASFI, CRP, VS, EVA douleur à T0 et fin de l'étude	Délai moyen de rechute 17,5 semaines ( $\pm 7,9$ ) 41 patients sur 42 ont rechuté en 1 an	Efficacité de la reprise du traitement équivalente à celle du traitement initial
Braun et al., 2005 (144)	<i>Two years maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis</i>	2005	Poursuite en ouvert d'une étude contrôlée randomisée contre placebo	4	Durée : 102 semaines	N : 49 (31/18)	BASDAI, BASFI, BASMI, SF-36, remissions critère ASAS	Age 38,8 ans, 13 patients en rémission, BASDAI 20 : 44 ; BASDAI 50 : 30; BASDAI 70 : 22, pas de changement entre semaine 54 et 102 pour BASFI, BASMI, SF-36 ; VS; augmentation des enthésites chez 5 patients, arthrite périphérique : 6	47 patients avec effets indésirables (90 %), infection voies aériennes (17 %), rhinite (13 %), herpès simplex (12 %)
Davis et al., 2005 (145)	<i>Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvement with etanercept therapy</i>	2005	Étude comparative prospective mixte	4	CAS: échantillon international, témoins : échantillon national EU (NFSHS National Survey of Function Heath Status)	Cas : 20 EU (13/7), 129 international (95/34); témoins : 20 (18/2)	SF-36	Cas: SF-36 plus atteint au niveau physique significatif par rapport à cas de diabète, HTA, arthrose; pas de différence sur évaluation santé mentale; amélioration SF-36 sous etanercept à partir (EU) et S16 (international) de traitement	Amélioration du SF-36 sous etanercept mais peu de données sur les populations étudiées

EVA : échelle visuelle analogique ; ECR : essai contrôlé randomisé ; CRP : protéine C-réactive ; VS : vitesse de sédimentation ; EU : Etats Unis ; HTA : hypertension artérielle

**Tableau 13. Spondylarthrite : traitements par anti-TNF (groupes d'experts, revues systématiques).**

Etude	titre	Année	type	méthode	recherche systématique de la littérature	période de recherche littérature	thème principal	groupe experts	remarques
Braun <i>et al.</i> , 2003 (146)	<i>International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factors agents in patients with ankylosing spondylitis</i>	2003	recommandation sur avis d'expert	revue de littérature + avis d'expert par méthode DELPHI	de recherche systématique, méthode non précisée	non précisé	recommandation pour la pratique	oui	premières recommandation EULAR, par le groupe ASAS
Braun <i>et al.</i> , 2006 (147)	<i>First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis</i>	2006	recommandation	basée sur recommandations ASAS 2003 et NICE	non précisé	non précisé	traitement	non	modification des recommandations ASAS 2003
Zochling <i>et al.</i> , 2006 (17)	<i>Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis</i>	2006	analyse systématique	revue systématique	oui	1966 - décembre 2004	efficacité thérapeutique, effets secondaires	non	6 ECR : tous rapportent une efficacité de l'éta nercept et de l'infliximab sur douleur rachidienne, et la fonction. 3 rapportent un effet modéré sur les douleurs des articulations périphériques. Le NNT pour obtenir une réponse ASAS20 est de 2,6 (IC95 % : 2,2 - 3) en poolant les données etanercept et infliximab. Pas de données sur adalimumab au moment de l'analyse de la littérature.
Zochling <i>et al.</i> , 2006 (148)	<i>ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis</i>	2006	avis d'expert validation externe	groupe d'expert revue de littérature sélection par méthode DELPHI	oui, préalable	publication 1966 - décembre 2004	efficacité thérapeutique, effets secondaires	oui, 22	Les anti-TNF devraient être donnés quand l'activité de la maladie est importante malgré un traitement conventionnel recommandé par l'ASAS. Il n'y a pas de preuve d'une obligation de l'essai d'un traitement de fond préalable ou concomitant chez les patients avec une atteinte axiale.
Royal College of Nursing, 2003 (149)	<i>Assessing, managing and monitoring biologic therapies for inflammatory arthritis</i>	2003	recommandation nationale					oui	Déclinaison des recommandations de la BSR à destination des professionnels de santé non médecins, dans le cadre du système de soins du Royaume Uni.
Canadian Rheumatology Association, 2003 (150)	<i>Canadian Rheumatology Association consensus on the use of anti-TNF alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis</i>	2003	recommandation nationale						Anti-TNF recommandés si échec de 2 AINS sur 3 mois, et dans le rhumatisme psoriasique si échec de MTX et SLZ.

ASAS : Ankylosing Spondylitis Assesment Study group ; EULAR : European League against Rheumatism ; BSR : British Society of Rheumatologists ; NNT : nombre de sujet nécessaire de traiter ; MTX : methotrexate ; SLZ : sulfasalazine

### 3.1.3 Tolérance des anti-TNF alpha dans la spondylarthrite

Une recherche systématique de la littérature (janvier 1990 – octobre 2007) a été spécifiquement conduite pour étayer l'évaluation de la tolérance des anti-TNF dans le traitement des spondylarthrites, avec les résultats suivants :

- nombre de références analysées : 298 ;
- nombre d'articles sélectionnés : 85 ;
- nombre de publications retenues pour l'analyse de la tolérance : 38, qui rapportent les données de :
  - 15 essais randomisés en double aveugle :  
étanercept 5, infliximab 6, adalimumab 4 ;
  - 9 extensions en ouvert d'essais randomisés :  
étanercept 4, infliximab 4, adalimumab 1 ;
  - 13 autres études :  
étanercept 2, infliximab 11 ;
  - 2 registres :  
étanercept, infliximab, adalimumab, autres traitements.

Les effets indésirables répertoriés dans ces études sont colligés dans les tableaux 13 à 15 présentés en annexe 7, sans préjuger de leur imputabilité au médicament.

Les revues d'auteurs, les séries de cas prospectives et rétrospectives, les publications de cas isolés et les bases de données issues de registres ont aussi été recherchées.

Les données ainsi recueillies, qui concernent spécifiquement les spondylarthrites, ne suffisant pas à établir le profil de tolérance des anti-TNF, et le mode de recueil des données de pharmacovigilance ne permettant généralement pas de distinguer les effets indésirables selon la pathologie traitée, nous rappelons également en annexe 7 les données recueillies dans d'autres pathologies notamment rhumatismales. Les données de tolérance des anti-TNF étant plus nombreuses avec un recul supérieur, l'annexe 7 reprend les conclusions de l'étude de tolérance réalisée pour l'argumentaire des récentes recommandations de la HAS sur la polyarthrite rhumatoïde (151). Les données de tolérances colligées dans les RCP sont présentées dans la même annexe.

Pour de plus amples informations concernant la tolérance de ces produits, il est recommandé de se rendre sur le site de l'Afssaps ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

## ► Conclusion générale sur la tolérance des anti-TNF alpha.

L'obtention de l'extension de l'indication des anti-TNF aux spondylarthrites (spondylarthrites ankylosantes et rhumatismes psoriasiques) étant récente, peu d'études jusqu'à maintenant se sont intéressées spécifiquement aux patients atteints de spondylarthrites.

Les études sélectionnées apportent des données de tolérance chez les patients exposés en moyenne 50 semaines (de 12 semaines à 4 ans).

Globalement les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont des infections notamment des voies respiratoires supérieures (25 %) ainsi que des réactions locales au site d'injection ou de perfusion (25 %).

Les patients présentent également des réactions d'intolérance à la perfusion (15 %) pouvant se manifester par une réaction d'hypersensibilité sévère.

Il est également rapporté des céphalées (15 %), une augmentation des transaminases (15 %), des troubles gastro-intestinaux (8 %).

De plus, une séroconversion des anticorps antinucléaires est observée chez 20 % des patients.

De rares cas de tuberculose ont été recensés dans l'ensemble des études :

- dans l'étude de cohorte de Baeten *et al.* 2003 : 2 cas de tuberculose sur 107 patients (cependant les critères d'exclusion ne sont pas décrits) (18).
- dans l'essai contrôlé randomisé de Braun *et al.* 2002 mené sur 12 semaines : 1 seul cas de tuberculose systémique sur 70 patients en sachant qu'en cas de tuberculose active dans les 3 dernières années les patients étaient exclus de l'essai (124).

Les études ne permettent pas non plus d'appréhender le risque de cancer : un seul lymphome a été recensé dans les essais cliniques retenus, qui comme les 4 cancers rapportés n'a pas de lien clairement établi avec l'administration d'anti-TNF au vu des données publiées. Une publication récente sous forme d'abstract (152) de données issues d'études en cours (extension en ouvert d'essais contrôlés randomisés de l'adalimumab) rapporte un cas de lymphome pour 423 patients-années dans la forme axiale et 2 pour 484 patients-années dans le rhumatisme psoriasique, soit un taux respectivement de 0,24/100 patient-années et 0,41/100. Il est difficile de comparer ces chiffres établis à partir du suivi relativement court d'un grand nombre de patients sélectionnés au taux de prévalence des lymphomes en population générale (0,03/100 patients-années aux Etats Unis selon le registre du cancer (153) lui-même identique chez les patients atteints de spondylarthrite d'après une grande étude de cohorte suédoise (154)).

Les effets indésirables sont globalement similaires quels que soient l'anti-TNF<sup>8</sup> et l'indication (type de spondylarthrite et sévérité de la maladie).

Les études disponibles à ce jour ne permettent pas d'établir un profil de tolérance particulier à court et long terme des anti-TNF dans le traitement de la spondylarthrite. Les données de tolérance issues de ces études ne mettent pas en évidence un profil de sécurité d'emploi

---

<sup>8</sup> Les différences entre molécules relevées dans la littérature (incidence de la tuberculose et des infections opportunistes plus forte avec l'infliximab qu'avec l'éta nercept (155,156), démyélinisations plus fréquentes avec l'éta nercept qu'avec l'infliximab (157), hépatotoxicité sous infliximab (158) etc.) ne peuvent à ce jour pas être confirmées : populations de patients hétérogènes, résultats parfois contradictoires, faibles effectifs, biais possibles.

spécifique quant à la nature, la sévérité ou la fréquence des effets indésirables par rapport à celui observé chez les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde.

Il est fortement recommandé de se référer au RCP du produit et au site de l'Afssaps ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)) car les anti-TNF alpha font l'objet d'une surveillance attentive en pharmacovigilance et les RCP des produits actuellement disponibles en France sont régulièrement mis à jour, notamment, au niveau des rubriques 4.4 (précautions d'emploi et mises en garde spéciales) et 4.8 (effets indésirables).

Il est également fortement recommandé de se rendre sur le site internet de l'EMA. En effet, le suivi de sécurité d'emploi des anti-TNF est un dossier en perpétuelle évolution. Ainsi, les libellés actuels des RCP sont susceptibles d'être à nouveau modifiés. Il est rappelé que ces produits sont tous enregistrés au niveau européen et que toute modification du RCP nécessite un consensus avec l'ensemble des États Membres de l'Union européenne. Enfin, les autorisations de mise sur le marché de l'ensemble des médicaments enregistrés par la voie de la procédure centralisée sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>

L'Afssaps a établi une recommandation en 2002, actualisée en 2005, sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF alpha (159). Cette recommandation est disponible en cliquant sur le lien suivant : [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/0d7318ac8b672f9dbac0a7690a213eac.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/0d7318ac8b672f9dbac0a7690a213eac.pdf)

## Médicaments de deuxième intention : anti-TNF

### Spondylarthrites à prédominance axiale

Le traitement de 2<sup>ème</sup> intention ne doit être **envisagé qu'après l'échec du traitement symptomatique de première intention**, qui se définit comme une utilisation infructueuse, sur une période minimale de 3 mois au total, d'au moins 3 AINS différents employés à leur posologie maximale préconisée par l'AMM ou tolérée.

Dans cette situation, les seuls médicaments ayant démontré leur efficacité<sup>9</sup> sur la douleur, l'incapacité fonctionnelle et l'activité de la maladie sont les anti-TNF (niveau de preuve 1) mais leur impact sur l'évolution de la maladie et les dommages structuraux n'est pas établi. Il reste des incertitudes sur leurs effets indésirables, notamment à long terme<sup>10</sup>. La prescription initiale des anti-TNF dans les spondylarthrites est hospitalière et réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne (voir les conditions de délivrance en annexe 6). Les molécules disposant de l'AMM pour cette indication sont l'étaanercept, l'adalimumab et l'infliximab.

Il est recommandé de prescrire un anti-TNF en cas d'échec du traitement de première intention (grade A), **sous réserve que les conditions suivantes soient réunies** :

1. le diagnostic de spondylarthrite est avéré<sup>11</sup> ;
2. la maladie est active : constatation à au moins deux reprises (à 3 mois d'intervalle) d'une activité de la spondylarthrite (BASDAI supérieur à 4) ;
3. la maladie est sévère ;
4. malgré la prise d'AINS à la dose maximale recommandée ou tolérée.

Avant la mise en route du traitement de 2<sup>ème</sup> intention, il est recommandé d'apprécier avec chaque patient et pour les différentes options thérapeutiques la balance entre le bénéfice attendu compte tenu de la sévérité de la maladie et le risque potentiel encouru, puis d'en évaluer rigoureusement la tolérance, conformément à leur RCP.

Pour conclure à l'inefficacité d'un anti-TNF, il doit avoir été administré conformément à son AMM spécifique : durée maximale recommandée en cas d'absence d'amélioration, posologie (cf annexe 6).

Les modalités thérapeutiques des anti-TNF sont identiques, qu'il s'agisse de formes axiales pures ou de formes à prédominance axiale associées à des enthésites périphériques.

L'absence de données suffisantes dans la littérature ne permet pas de préciser :

- la hiérarchie de prescription des 3 anti-TNF disposant actuellement de l'AMM en France pour cette pathologie. Aucune étude publiée n'a comparé directement l'efficacité de ces 3 traitements. Le choix entre ces molécules doit prendre en compte pour chaque patient : les données de tolérance et d'efficacité et les pathologies associées ; les modalités d'administration ; les souhaits et attentes du patient ;

<sup>9</sup> NNT = 2,6 pour l'ASAS20 (nombre nécessaire de patients à traiter pour que l'un d'entre eux soit répondeur)

<sup>10</sup> Il est fortement recommandé de se référer au RCP du produit et au site de l'Afssaps ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)) car les anti-TNF alpha font l'objet d'une surveillance attentive en pharmacovigilance et les RCP des produits actuellement disponibles en France sont régulièrement mis à jour, notamment au niveau des rubriques 4.4 (précautions d'emploi et mises en garde spéciales) et 4.8 (effets indésirables). Il est également fortement recommandé de se rendre sur le site Internet de l'EMA (<http://www.emea.europa.eu/>).

<sup>11</sup> La confirmation du diagnostic est du ressort du spécialiste en rhumatologie ou médecine interne.

- des schémas d'adaptation des doses d'anti-TNF et du rythme d'administration en fonction de la réponse clinique, notamment dans les formes évoluant par poussées ;
- l'alternative la plus pertinente en cas de remplacement d'un anti-TNF par un autre ;
- l'utilité d'associer du méthotrexate aux anti-TNF dans le but d'augmenter l'efficacité du traitement.

Sur le plan économique, la littérature ne permet pas de conclure avec un degré de certitude suffisant sur le caractère significativement plus coût-efficace d'un traitement par rapport à un autre. À court terme, les rapports coût-efficacité des anti-TNF sont élevés (au-delà des seuils généralement acceptés). À long terme, les coûts ont tendance à diminuer mais l'impact budgétaire engendré par ces traitements demeure important.

### Spondylarthrites à prédominance arthritique périphérique

Un traitement de fond est justifié :

- en cas de contre indication, d'échec ou d'intolérance des médicaments de première intention (AINS ± corticothérapie locale) ;
- ou du fait des pathologies associées, selon leur sévérité (MICI, psoriasis, uvéite).

En l'absence de données formelles, il est recommandé d'apprécier avec chaque patient et pour les différentes options thérapeutiques la balance entre le bénéfice attendu compte tenu de la sévérité de la maladie, et le risque potentiel encouru. Il est proposé de débiter le traitement de fond par l'une des molécules conventionnelles suivantes :

Les **anti-TNF** ont démontré leur efficacité<sup>12</sup> sur la douleur, l'incapacité fonctionnelle et la qualité de vie (niveaux de preuve 1 et 2), mais il reste des incertitudes sur leurs effets indésirables à long terme. Dans les formes de spondylarthrite avec arthrite périphérique active et sévère, il est recommandé de passer à un traitement de deuxième intention par anti-TNF (grade A) si les conditions suivantes sont réunies :

1. le diagnostic de spondylarthrite est avéré<sup>13</sup> ;
2. la maladie est active : constatation à au moins deux reprises (à 3 mois d'intervalle) de 3 articulations gonflées et douloureuses simultanément ;
3. la maladie est sévère (cf. § 2.2 page 9) ;
4. malgré la prise d'AINS à la dose maximale recommandée ou tolérée, éventuellement associée à un médicament de fond (en particulier dans le rhumatisme psoriasique) et/ou à des thérapeutiques locales (en particulier, injections intra articulaires de corticoïdes).

L'absence de données suffisantes dans la littérature ne permet pas de préciser :

- la hiérarchie de prescription des 3 molécules disposant actuellement de l'AMM en France pour cette pathologie : l'adalimumab, l'étanercept, et l'infliximab. Aucune étude publiée n'a comparé directement l'efficacité de ces 3 traitements. Le choix entre ces molécules doit prendre en compte pour chaque patient : les données de tolérance et d'efficacité et les pathologies associées ; les modalités d'administration ; les souhaits et attentes du patient ;
- des schémas d'adaptation des doses d'anti-TNF et du rythme d'administration en fonction de la réponse clinique, notamment dans les formes évoluant par poussée ;
- l'alternative la plus pertinente en cas de remplacement d'un anti-TNF par un autre anti-TNF ;
- l'utilité de l'association du méthotrexate aux anti-TNF dans le but d'augmenter l'efficacité du traitement.

<sup>12</sup> NNT = 2,6 pour le score ASAS20 (nombre de patients à traiter pour que l'un d'entre eux soit répondeur).

<sup>13</sup> La confirmation du diagnostic est du ressort du spécialiste en rhumatologie ou médecine interne.

Les manifestations non rhumatologiques des spondylarthrites font l'objet d'une prise en charge spécifique et spécialisée au cas par cas.

### 3.1.4 Coût-efficacité

#### ► Formes axiales

La recherche de la littérature a identifié 4 études de modélisation (8,160-162) ainsi qu'un rapport d'évaluation technologique (163) évaluant le rapport coût/efficacité des anti-TNF alpha chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Le rapport de McLeod *et al.*, comprend une analyse critique de 3 des 4 études de modélisation publiées (8,160,161) ainsi qu'une évaluation de modèles fournis par les industriels commercialisant les anti-TNF alpha (163). La modélisation est une représentation formalisée de la réalité du (ou des) phénomène(s) observé(s). Il s'agit d'une technique analytique permettant de simuler l'impact d'un ou plusieurs facteurs sur l'ensemble des résultats attendus<sup>14</sup>.

Kobelt *et al.*, (8) ont estimé le rapport coût/efficacité de l'infliximab à partir d'un modèle de régression et d'un modèle de Markov fondés sur 3 principales sources de données au Royaume Uni : un essai clinique de 3 mois suivi d'un essai en ouvert incluant 70 patients pendant 1 an, une cohorte de 700 patients et une étude observationnelle transversale de 300 patients. Les données utilisées dans la modélisation ont concerné les consommations de ressources et les niveaux de qualité de vie des patients en fonction de la sévérité de la maladie. Les variables du modèle étaient l'âge, le sexe, la durée de la maladie, l'activité de la maladie, l'incapacité fonctionnelle et l'évolution de la maladie représentée par la progression annuelle de l'incapacité fonctionnelle. Dans le modèle principal, les données de la 1<sup>ère</sup> année étaient fondées sur des données cliniques individuelles tandis que les données de la 2<sup>nde</sup> année étaient extrapolées. L'hypothèse principale du modèle était qu'il n'y avait pas de maintien de l'effet du traitement à l'arrêt, c'est à dire que les scores BASDAI/BASFI revenaient à leur niveau initial en 12 semaines. Le modèle de long terme était un modèle de Markov dont l'horizon était de 30 ans et qui reposait sur la même hypothèse que le modèle principal et sur l'hypothèse d'un taux de progression identique de la maladie sous infliximab et en l'absence de traitement anti-TNF alpha. Les caractéristiques, résultats et conclusions de l'étude sont donnés dans les tableaux 16 et 17. Les auteurs concluaient que le coût du traitement était en partie compensé par la diminution des dépenses de santé des patients, que la qualité de vie des patients augmentait

---

<sup>14</sup> : Le recours aux modèles de simulation est particulièrement justifié quand :

- des difficultés d'ordre méthodologique ou pratique peuvent rendre difficilement concevable la réalisation d'études sur le terrain, en particulier lorsque la durée de l'histoire naturelle de la maladie est prolongée. Le modèle permet d'extrapoler les résultats cliniques et économiques au delà de l'horizon temporel de l'essai clinique ;
- les informations fournies par les études cliniques randomisées sont insuffisantes pour fonder un jugement sur les bénéfices cliniques et économiques, en situation réelle, de la stratégie thérapeutique évaluée. La modélisation permet de répondre à certaines de ces limitations, notamment en exploitant d'autres sources de données existantes.

Le modèle permet de faire le lien entre les résultats fondés sur des critères intermédiaires fournis par les essais cliniques et les résultats finaux escomptés. Il permet également de comparer la stratégie à évaluer à d'autres alternatives thérapeutiques que celles choisies dans l'essai clinique, il offre par exemple la possibilité de comparer au sein d'un même modèle, une ou plusieurs stratégies thérapeutiques, sous réserve que des données cliniques soient disponibles sur la population définie.

sous traitement anti-TNF alpha et que les coûts/QALY étaient compris entre 30 000 £<sub>2002</sub> et 40 000 £<sub>2002</sub> à court terme et inférieurs à 10 000 £<sub>2002</sub> à long terme<sup>15</sup>.

L'étude de Kobelt *et al.* de 2006 (161) était une adaptation du modèle de Kobelt *et al.* de 2004 (8), décrit ci dessus, au contexte canadien. Elle reposait sur les mêmes données que l'étude anglaise excepté pour les données de consommations de ressources (étude transversale rétrospective auprès de 545 patients atteints de spondylarthrite ankylosante dans 4 provinces canadiennes). Les résultats étaient présentés en fonction des 3 principales hypothèses suivantes : progression de la maladie identique avec ou sans infliximab, progression diminuée de 50 % sous traitement, pas de progression sous infliximab. Les caractéristiques, résultats et conclusions de l'étude sont donnés dans les tableaux 16 et 17. Les auteurs concluaient que l'infliximab pouvait être coût-efficace dans le contexte canadien et qu'à long terme, les coûts/QALYs variaient en fonction des hypothèses notamment sur l'effet du traitement sur la progression de la maladie et des doses.

Boonen *et al.* ont comparé les ratios coût-utilité incrémentaux de l'etanercept et de l'infliximab *versus* le traitement usuel (AINS et/ou kinésithérapie) chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante active (BASDAI  $\geq$  4) au moyen d'un modèle de Markov à 5 ans (160). Les données d'efficacité étaient issues des essais cliniques des traitements et les données de coût d'une étude observationnelle européenne incluant des patients belges, français et néerlandais (7). Les caractéristiques, résultats et conclusions de l'étude sont donnés dans les tableaux 16 et 17. Les auteurs concluaient que les ratios coût-utilité incrémentaux de l'etanercept ou de l'infliximab variaient entre 42 443€<sub>2002</sub> et 189 564€<sub>2002</sub> par QALY par rapport au traitement usuel. L'acceptabilité de ces ratios dépend de la valeur donnée à un QALY. Les auteurs indiquaient que même dans le scénario le plus favorable, les ratios étaient supérieurs au seuil accepté dans la plupart des pays (Etats Unis, Royaume Uni<sup>16</sup>, etc.) Ils concluaient que la prescription d'anti-TNF alpha devait se limiter aux patients avec un BASDAI > 4, compte tenu des coûts élevés de traitement.

En 2007, Kobelt *et al.* (162) ont estimé le rapport coût/efficacité de l'infliximab au Royaume Uni à partir d'un modèle de régression et d'un modèle de Markov (tableau 16). Les résultats étaient présentés, du point de vue sociétal et du point de vue du système de santé en fonction des hypothèses suivantes : pas de progression de la maladie sous traitement, progression de la maladie diminuée de 50 % sous traitement, taux de progression identique de la maladie avec ou sans traitement quelque soit l'âge et le degré d'incapacité fonctionnelle (0,07 BASFI/an). Les résultats (tableau 17) montraient que les coûts/QALYs étaient compris entre 27 000£<sub>2005</sub> pour le scénario le plus optimiste et 49 000£<sub>2005</sub> pour le scénario le plus pessimiste, dans la perspective du système de santé. Dans la perspective sociétale, le traitement par infliximab est coût-efficace pour l'hypothèse de l'arrêt de la progression sous traitement et celle de la diminution de 50 % de la progression sous traitement. Les auteurs

---

<sup>15</sup> : Le résultat d'une stratégie thérapeutique peut être décrit selon plusieurs dimensions : économique, efficacité thérapeutique, impact sur la qualité de vie. L'efficacité économique d'une stratégie thérapeutique est mesurée par le quotient de la valeur des moyens qu'elle a mobilisée par une mesure du résultat qu'elle a permis d'atteindre. Lorsque le résultat est décrit par plus d'une dimension, le calcul de ce quotient n'est envisageable que lorsqu'il est possible de réaliser une agrégation pertinente de ces dimensions en un critère numérique unique. L'approche QALYs (*Quality Adjusted Life Years*, i.e. années de vie ajustées su la qualité de vie) propose une procédure qui vise à agréger un critère d'efficacité, en général le nombre d'années de vie gagnées, avec un critère mesurant la qualité de vie dans laquelle ces années seront vécues (5).

<sup>16</sup> : Le NICE britannique considère ainsi qu'une valeur de 30 000 £ par QALY constitue une limite d'acceptabilité pour l'utilisation des nouveaux traitements (environ 44 100 €/QALY) (5).

concluait que l'infliximab pouvait être coût-efficace dans la perspective du système de santé anglais et qu'à long terme, les coûts/QALYs variaient en fonction des hypothèses et notamment de l'effet du traitement sur la progression de la maladie et des doses de traitement.

McLeod *et al.* (163) ont comparé l'efficacité et le rapport coût/efficacité de l'adalimumab, l'etanercept et l'infliximab *versus* le traitement usuel à partir de la littérature publiée et de modèles soumis par les industriels chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. A court terme, aucun des 3 anti-TNF alpha n'était coût-efficace dans des seuils acceptables, l'infliximab étant systématiquement l'option la moins favorable. A long terme, les coûts avaient tendance à diminuer mais les auteurs indiquaient que l'impact budgétaire de ces traitements sur le système de santé britannique demeurait important.

En conclusion, les études économiques évaluant les anti-TNF alpha (8,160-163) fournissent des éléments d'information quant au rapport coût/efficacité ou coût/utilité des traitements. La portée des résultats est limitée par les hypothèses et limites de ces études. Les modèles étaient fondés sur des études cliniques limitées en termes d'horizon temporel et de nombre et caractéristiques des patients inclus. Les résultats ne s'appliquaient pas à une large proportion de patients. Les résultats à moyen et à long terme des modèles étaient fortement limités par le manque de recul sur la toxicité et la tolérance à long terme des anti-TNF alpha. De plus, dans les études de Kobelt *et al.* (8,161,162) les données de long terme étaient fondées sur l'évolution de l'incapacité fonctionnelle, ainsi que sur des hypothèses relatives à l'effet du traitement sur la progression de la maladie. Dans les études de Kobelt *et al.* de 2006 et 2007 (161,162), les résultats étaient sensibles aux doses utilisées, aux taux d'arrêts et aux hypothèses relatives à la progression de la maladie sous traitement. Les données de qualité de vie de ces modèles (8,160-162) concernaient des catégories de patients plus larges que celles des patients inclus dans les essais sur lesquels se fondent les données cliniques (évaluation de l'efficacité des traitements). De plus, les patients inclus dans les études observationnelles d'évaluation de la qualité de vie en fonction de la sévérité de la maladie n'avaient pas bénéficié des traitements anti-TNF alpha. Le coût des traitements constituait une variable clé dans les évaluations qui rend difficilement transposables d'un pays à l'autre les résultats des études (160,162). Enfin, aucune des évaluations économiques ne reposait sur des essais cliniques comparant directement les traitements, ce qui ne permet pas de conclure avec un degré de certitude suffisant sur le caractère significativement plus coût-efficace d'un traitement par rapport à un autre (163).

### **Recommandation**

Sur le plan économique, le coût direct des spondylarthrites est faible par rapport aux autres affections de longue durée. Les coûts indirects représentent une part importante des coûts totaux et un nombre restreint de patients génèrent l'essentiel des coûts. L'atteinte fonctionnelle constitue le premier déterminant des coûts.

Les modalités de la prise en charge thérapeutique des spondylarthrites ont considérablement évolué depuis une dizaine d'années, notamment avec l'apparition des biothérapies. De ce fait, la structure du coût de la maladie se modifie, le poste médicaments devenant un des principaux postes de dépenses du coût direct.

**Tableau 16. Caractéristiques des études économiques évaluant les anti-TNF alpha dans les formes axiales (spondylarthrite ankylosante)**

Étude	Stratégies Horizon	Critères d'évaluation	Principales hypothèses	Type de coûts/perspective	Analyse de sensibilité *
Kobelt <i>et al.</i> , 2004 (8) Royaume Uni Modèle de Markov	Infliximab vs pas de traitement Modèle principal : 2 ans Modèle à long terme : 30 ans Cycles annuels	Coûts totaux QALYs Coût/QALY	<ul style="list-style-type: none"> <li>progression de la maladie identique avec ou sans ttt</li> <li>10 % d'arrêt du ttt/an</li> <li>pas de maintien de l'effet du ttt à l'arrêt**</li> <li>taux de mortalité en population générale</li> </ul>	Coûts médicaux et non médicaux directs + coûts indirects  Perspective sociétale	Taux d'actualisation, coûts indirects, horizon, maintien de l'effet du ttt à l'arrêt, pas de progression de la maladie sous ttt, taux d'arrêt du ttt, modalités du ttt
Boonen <i>et al.</i> , 2006 (160) Belgique, France, Pays Bas Modèle de Markov	Infliximab vs etanercept vs ttt usuel (AINS et/ou kinésithérapie) 5 ans Cycles de 3 mois	Coûts totaux QALYs Coût/QALY Nombre de mois avec un BASDAI < 4 Coût par mois avec un BASDAI < 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 états : maladie active (BASDAI ≥ 4) et faible activité de la maladie (BASDAI &lt; 4)</li> <li>Réponse au ttt définie par BASDAI &lt; 4</li> <li>La probabilité d'être dans l'état BASDAI &lt; 4 = réponse placebo dans les essais</li> <li>5 % d'arrêt du ttt pour toxicité</li> </ul>	Coûts médicaux et non médicaux directs + coûts indirects  Perspective sociétale	Coût de la maladie, doses d'infliximab, horizon temporel, réponse au placebo, réponse au ttt, toxicité, rechute, coût des traitements
Kobelt <i>et al.</i> , 2006 (161) Canada Modèle de Markov	Infliximab vs pas de ttt Modèle principal : 2 ans Modèle à long terme : 30 ans Cycles annuels	Coûts totaux QALYs Coût/QALY	<ul style="list-style-type: none"> <li>progression de la maladie identique avec ou sans ttt (0,07 BASFI/an) vs progression diminuée de 50 % sous ttt vs pas de progression sous ttt</li> <li>10 % d'arrêt du ttt/an</li> <li>pas de maintien de l'effet du ttt à l'arrêt**</li> <li>taux de mortalité en population générale</li> </ul>	Coûts médicaux et non médicaux directs + coûts indirects  Perspective sociétale	Coûts médicaux, efficacité du ttt diminuée de 20 %, seuil d'arrêt du ttt en fonction de l'effet, progression de la maladie, taux d'arrêt du ttt, taux d'actualisation, horizon temporel
Kobelt <i>et al.</i> , 2007 (162) Royaume-Uni Modèle de Markov	Infliximab vs pas de traitement Horizon : durée de vie Cycles annuels	Coûts totaux QALYs Coût/QALY	<ul style="list-style-type: none"> <li>pas de maintien de l'effet du ttt à l'arrêt</li> <li>15 % d'arrêt du ttt/an</li> <li>progression de la maladie identique avec ou sans ttt (0,07 BASFI/an) vs progression diminuée de 50 % sous ttt vs pas de progression sous ttt</li> </ul>	Coûts médicaux et non médicaux directs + coûts indirects  Perspective sociétale  Perspective du système de santé	Coûts, taux d'actualisation, qualité de vie, taux de progression de la maladie, taux d'arrêt du ttt, horizon temporel, doses d'infliximab.

\* : Les analyses de sensibilité permettent de tester la robustesse des résultats en faisant varier les variables soumises à incertitude.

\*\* : A l'arrêt du traitement, les scores BASDAI/BASFI reviennent à leur niveau initial (en 12 semaines) ; ttt : traitement ; QALY : *Quality Adjusted Life Years*

**Tableau 17. Résultats et conclusions des études économiques évaluant les anti-TNF dans les formes axiales (spondylarthrite ankylosante)**

Étude	Résultats	Conclusion
Koblet <i>et al.</i> , 2004 (8) Royaume Uni Modèle de Markov	<p>Modèle principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coûts annuels moyens : 25 128£ (patients non traités) vs 17 240 £<sub>2002</sub> (Infliximab, hors coûts du ttt)</li> <li>- QALYs : + 0,175 QALYs ss ttt</li> <li>- Coût/QALY : 32 800 £<sub>2002</sub> (Infliximab)</li> </ul> <p>Modèle de long terme : Coût/QALY : 9 600 £<sub>2002</sub> (Infliximab)</p>	<p>Le coût du traitement de l'infliximab est en partie compensé par la diminution des dépenses de santé des patients.</p> <p>La qualité de vie des patients augmente sous Infliximab (gain sur 2 ans représente 2 mois en bonne santé).</p> <p>Les coûts/QALY sont compris entre 30 000£<sub>2002</sub> et 40 000£<sub>2002</sub> à court terme et inférieurs à 10 000£<sub>2002</sub> à long terme</p>
Boonen <i>et al.</i> , 2006 (160) Belgique, France, Pays Bas Modèle de Markov	<ul style="list-style-type: none"> <li>- QALYs : 2,89 (ttt usuel) - 3,16 (Etanercept) - 3,11 (Infliximab)</li> <li>- Coûts : 21 261€ (ttt usuel) - 52 137€ (Etanercept) - 62 047€ (Infliximab)</li> <li>- Coût/QALY incrémental (/ttt usuel) : 118 022€<sub>2002</sub>/QALY (Etanercept) 189 564 €<sub>2002</sub>/QALY (Infliximab)</li> <li>- Mois avec BASDAI &lt;4 : 10,7 (ttt usuel) - 31,4 (Etanercept) - 28,4 (Infliximab)</li> <li>- Coût par mois supplémentaire avec une faible activité de la maladie (/ttt usuel) : 1 492 €<sub>2002</sub>/mois (Etanercept) - 2 307€<sub>2002</sub>/mois (Infliximab)</li> </ul>	<p>Le modèle suggère que du fait de leur coût élevé, la prescription d'anti-TNF alpha devrait se limiter aux patients avec un BASDAI &gt;4.</p> <p>La validité du modèle est limitée par la connaissance insuffisante de l'histoire naturelle de la maladie, ainsi que de l'efficacité et de la toxicité des anti-TNF alpha à long terme.</p>
Kobelt <i>et al.</i> , 2006 (161) Canada Modèle de Markov	<p>Progression de la maladie identique avec ou sans ttt :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût total incrémental (vs pas de ttt) : 110 822 Can\$<sub>2004</sub></li> <li>- Gain en QALYs (par rapport à pas de ttt) : 2,96 QALYs</li> <li>- Coût/QALY incrémental : 37 491 Can\$<sub>2004</sub>/QALY</li> </ul> <p>Progression diminuée de 50 % sous ttt :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût total incrémental (vs pas de ttt) : 116 250 Can\$<sub>2004</sub></li> <li>- Gain en QALYs (par rapport à pas de ttt) : 2,58 QALYs</li> <li>- Coût/QALY incrémental : 45 121 Can\$<sub>2004</sub>/QALY</li> </ul> <p>Pas de progression sous ttt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût total incrémental (vs pas de ttt) : 122 993 Can\$<sub>2004</sub></li> </ul>	<p>L'infliximab peut être coût-efficace dans le contexte canadien (coût/QALY compris entre 10 264 Can\$<sub>2004</sub> et 54 137 Can\$<sub>2004</sub>).</p> <p>A long terme, les coûts/QALYs varient en fonction des hypothèses notamment sur l'effet du traitement sur la progression de la maladie et des doses.</p> <p>Les résultats étaient sensibles aux doses utilisées, aux taux d'arrêts et aux hypothèses relatives à la progression de la maladie sous ttt</p>

**Tableau 17. Résultats et conclusions des études économiques évaluant les anti-TNF dans les formes axiales (spondylarthrite ankylosante)**

Étude	Résultats	Conclusion
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gain en QALYs (par rapport à pas de ttt) : 2,27 QALYs</li> </ul> Coût/QALY incrémental : 54 137 Can\$ <sub>2004</sub> /QALY	
Kobelt <i>et al.</i> , 2007 (162) Royaume Uni <b>Modèle de Markov</b>	Pas de progression sous ttt <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût/QALY incrémental : dominant (sociétale, essai n°1) ; 11 937£<sub>2005</sub>/QALY (sociétale, essai n°2)</li> <li>- Coût/QALY incrémental : 28 332 £<sub>2005</sub>/QALY (système santé, essai n°1) ; 26 751£<sub>2005</sub>/QALY (système santé, essai n°2)</li> </ul> Progression diminuée de 50 % sous ttt : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût/QALY incrémental : dominant (sociétale)</li> <li>- Coût/QALY incrémental : 35 332£<sub>2005</sub>/QALY (système santé, essai n°1) ; 34 067£<sub>2005</sub>/QALY (système santé, essai n°2)</li> </ul> Progression de la maladie identique avec ou sans ttt : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût/QALY incrémental : 15 045£<sub>2005</sub>/QALY (sociétale)</li> <li>- Coût/QALY incrémental : 49 417£<sub>2005</sub>/QALY (système santé, essai n°1) ; 46 167£<sub>2005</sub>/QALY (système santé, essai n°2)</li> </ul>	Les 2 essais cliniques conduisent aux mêmes résultats en terme de coût-efficacité.  Dans la perspective sociétale, les simulations du modèle montraient que 100 % des ratios étaient coût-efficaces dans l'hypothèse la plus favorable, 70 % des ratios étaient coût-efficaces dans l'hypothèse intermédiaire. Dans l'hypothèse la plus défavorable, 100 % des ratios restaient inférieurs à 30 000£ <sub>2005</sub> /QALY.  Les résultats étaient sensibles au coût du traitement, à l'horizon temporel, aux doses utilisées, aux taux d'arrêts et aux hypothèses relatives à la progression de la maladie sous traitement.

ttt : traitement

## ► Formes périphériques

### ○ rhumatisme psoriasique

L'évaluation du rapport coût-efficacité repose sur la revue systématique de Woolacott *et al.* (23) et une étude de Bansback *et al.* (164).

L'évaluation technologique de Woolacott *et al.* se fondait sur l'analyse de 2 modèles évaluant les rapports coût/efficacité de l'etanercept et de l'infliximab et le développement d'un modèle *ad hoc* comparant directement les 2 traitements (modèle de York) (23). Les 2 premiers modèles avaient été développés par les industriels et n'avaient pas fait l'objet d'une publication scientifique (les résultats du modèle évaluant l'etanercept ont été publiés en 2006) (164). Les données industrielles comportaient d'importantes limites (choix des comparateurs, progression de la maladie sous traitement, réponse au traitement, hypothèses relatives à l'arrêt du traitement, coûts, analyses de sensibilité insuffisantes) et n'autorisaient pas la comparaison directe des 2 traitements. Le modèle de York indiquait que l'etanercept était plus coût-efficace que l'infliximab compte tenu de son coût inférieur (coût d'acquisition et coût d'administration) et du faible différentiel en termes de bénéfices. Le coût incrémental par années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALY) de l'etanercept par rapport à un traitement symptomatique standard était compris entre 14 818 £<sub>2004</sub> (femmes, horizon temporel à 40 ans) et 49 374 £<sub>2004</sub> (hommes, horizon temporel à 1 an) sous réserve que, en cas d'échec du traitement, la détérioration du niveau d'incapacité fonctionnelle (mesurée par le score HAQ) soit égale à l'amélioration constatée au moment de la réponse initiale au traitement (effet rebond égal au gain initial). Dans l'hypothèse d'un retour à l'histoire naturelle de la maladie (effet rebond conduisant à un retour à l'histoire naturelle de la maladie), c'est à dire qu'en cas d'échec du traitement, les patients reviennent au niveau d'incapacité qu'ils auraient eu s'ils n'avaient jamais été traités, les résultats étaient compris entre 25 443 £<sub>2004</sub> (femmes, horizon temporel à 40 ans) et 49 441 £<sub>2004</sub> (hommes, horizon temporel à 1 an) par QALY. Les ratios coût-efficacité de l'etanercept étaient, de plus, sensibles aux hypothèses relatives à l'importance de la progression de la maladie sous traitement.

Les principales limites de ces modèles conduisent à considérer les résultats des simulations avec réserve. Elles résidaient dans :

- l'incertitude portant sur le nombre d'années sans complications sous anti-TNF alpha, aucun des modèles analysés n'intégrant le coût des complications pouvant éventuellement survenir ;
- le recours à des hypothèses et/ou données relatives à la polyarthrite rhumatoïde compte tenu du manque de données concernant spécifiquement le rhumatisme psoriasique, les coûts associés au psoriasis n'étant pas pris en compte.

Deux recommandations britanniques s'appuyant sur ce rapport et sur des données économiques industrielles complémentaires ont été publiées en 2006 et 2007 pour le traitement du rhumatisme psoriasique (22,165). La recommandation de 2006 concluait qu'un traitement par etanercept était plus coût efficace qu'avec l'infliximab, ce qui conduisait à recommander l'infliximab aux patients ayant des contre indications ou ne tolérant pas l'etanercept ainsi qu'à ceux ayant des difficultés majeures avec l'auto injection (22). La recommandation de 2007 évaluait l'adalimumab et indiquait que, puisque les coûts de traitement de l'etanercept et de l'adalimumab étaient identiques, la décision thérapeutique était équivalente et le choix du traitement pouvait se faire au cas par cas (165).

### **Recommandation**

Sur le plan économique, la littérature ne permet pas de conclure avec un degré de certitude suffisant sur le caractère significativement plus coûteux d'un traitement par rapport à un autre. A court terme, les rapports coût/efficacité des anti-TNF alpha sont élevés (au delà des seuils généralement acceptés). A long terme, les coûts ont tendance à diminuer mais l'impact budgétaire engendré par ces traitements demeure important.

## **3.2 Inhibiteurs de l'interleukine 1**

### **Publications retenues après sélection méthodique de la littérature**

1 revue systématique

La revue de Zochling *et al.* (17) n'a retenu que deux essais en ouvert (120,166) de l'anakinra, discordants, qui n'apportent pas la preuve de l'efficacité des inhibiteurs de l'interleukine 1 dans le traitement des spondylarthrites.

## **4. Autres médicaments**

Ce chapitre regroupe les médicaments pour lesquels la revue de la littérature n'a pas conduit le groupe de travail à en recommander l'utilisation dans les spondylarthrites. La description des études correspondantes est présentée dans les tableaux 18 à 21.

### **4.1 Amitriptyline**

#### **Publications retenues après sélection méthodique de la littérature**

1 essai clinique randomisé de fort niveau de preuve

L'amitriptyline a été évaluée sur 78 hommes et 22 femmes atteints de spondylarthrite ankylosante, dans une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo pendant 24 semaines. La dose moyenne d'amitriptyline fut de 27,1 mg/j. Par rapport au placebo, les patients traités par amitriptyline présentaient une amélioration du BASDAI et du sommeil, mais sans amélioration du BASFI, ni de la douleur (167).

#### **Conclusion**

Les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur une éventuelle efficacité de l'amitriptyline sur les symptômes des spondylarthrites.

### **4.2 Pamidronate**

#### **Publications retenues après sélection méthodique de la littérature**

1 essai clinique randomisé de fort niveau de preuve

1 essai clinique randomisé de faible niveau de preuve

L'essai randomisé en double aveugle de Maksymowych *et al.* (168) comparait deux doses de pamidronate (60 mg et 10 mg) chez 84 patients souffrant d'une forme axiale de spondylarthrite (67 hommes, 17 femmes) sur 24 semaines. Les auteurs ont mis en évidence la supériorité de la dose de 60 mg par rapport à celle de 10 mg, sur les critères suivants :

- BASDAI : 60 mg = -2,22 (34,5 %) ; 10 mg = -0,93 (15 %) (p = 0,002) ;

- BASDAI 25 % : 60 mg = 63,4 % ; 10 mg = 30,2 % (p = 0,004) ;
- BASDAI 50 % : 60 mg = 39 % ; 10 mg = 16,3 % (p = 0,027) ;
- Douleur axiale (item du BASDAI) : 60 mg = -2,58 ; 10mg = -1,01 (p = 0,003) ;
- Dérouillage matinal : 60 mg = -3,01 ; 10 mg = -1,38 (p = 0,003) ;
- BASFI 60 mg = -1,69 (30,3 %) ; 10 mg = -0,15 (2,8 %) (p < 0,001) ;
- BASFI 25 % : 60 mg = 63,4 % ; 10 mg = 20,9 (p < 0,001) ;
- BASGI (p = 0,01) ;
- BASMI (p = 0,03).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur le nombre d'articulations douloureuses, la VS ou la CRP.

Un petit essai non comparatif récent (21 patients répondant aux critères de New York modifiés pour la spondylarthrite ankyosante et ne répondant pas aux AINS) n'a montré d'amélioration statistiquement significative sur aucun des domaines définis par l'ASAS avant/après 6 mois de traitement par 60 mg de pamidronate tous les mois chez les 15 patients ayant fini l'étude. Les 6 autres ont arrêté prématurément l'essai soit en raison d'effets indésirables (n = 4), soit pour violation de protocole (n = 2) (169).

### Conclusion

En l'absence de groupe placebo dans les études retenues, les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité du pamidronate dans les spondylarthrites.

## 4.3 Ciclosporine

### Publications retenues après sélection méthodique de la littérature

3 revues systématiques

2 essais cliniques randomisés de fort niveau de preuve

1 essai clinique de faible niveau de preuve

#### ► Rhumatisme psoriasique

Aucune étude comparative ciclosporine seule contre placebo n'est recensée dans la littérature. Les 2 revues systématiques de Soriano et McHugh (170) et du *HTA programme* en lien avec le NICE (23) ont recensé 3 études comparant la ciclosporine à d'autres traitements de fond (171-173).

#### Revue systématique

Les travaux de Fraser *et al.* (172), Spadaro *et al.* (171) et Salvarini *et al.* (173) retiennent une action de la ciclosporine évaluée sur les critères ACR20 et ACR50 associée à une diminution de la douleur et du PASI. Soriano et McHugh concluent à l'efficacité de la ciclosporine (170). Pour Kavanaugh et Ritchlin (21) la ciclosporine aurait une action modérée sur les atteintes périphériques, sur le psoriasis et sur l'atteinte unguéale. La ciclosporine serait parmi les traitements de fond la molécule agissant le plus rapidement sur le psoriasis.

#### Essais cliniques

L'étude de Fraser *et al.* (172) en double aveugle, a comparé l'association ciclosporine + méthotrexate au méthotrexate seul chez 72 patients sélectionnés sur leur réponse incomplète au méthotrexate. A l'inclusion, les patients recevaient soit un placebo, soit des doses de ciclosporine allant de 2,5 mg/kg/j à 4 mg/kg/j, en complément du méthotrexate. L'association serait plus efficace que le méthotrexate seul sur l'indice articulaire, et le PASI, mais sans effet préventif de l'atteinte structurale.

Salvarani *et al.* (173) ont comparé en ouvert le traitement standard (AINS, antalgiques ± prednisone ≤ 5 mg/j) seul ou associé à la sulfasalazine (2 g/j) ou à la ciclosporine (3 mg/kg/j) chez 99 patients atteints de rhumatisme psoriasique. A 6 mois, l'amélioration de la douleur (critère principal,  $p < 0,05$ ) de même que le PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) étaient plus marqués dans le groupe recevant de la ciclosporine que dans les 2 autres bras. Sur des critères secondaires, tels que l'ACR50 et l'ACR70, la différence était également statistiquement significative entre les groupes ciclosporine et traitement symptomatique seul. Concernant le groupe sulfasalazine, une différence significative par rapport au traitement symptomatique seul n'était retrouvée que pour le *Spondylitis Functionnal Index* et la vitesse de sédimentation.

L'essai de Spadaro *et al.* a comparé le méthotrexate et la ciclosporine (1 à 5 mg/kg/j) chez 33 patients durant 12 mois (171). L'amélioration constatée n'était pas significativement différente entre les deux groupes, ne permettant pas de se prononcer sur l'efficacité de ces molécules, en l'absence de bras placebo.

### **Conclusion**

Les études disponibles sont en faveur d'une action modérée de la ciclosporine dans le rhumatisme psoriasique mais l'absence d'étude en double insu comparant la ciclosporine seule au placebo ne permet pas de conclure. Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité de la ciclosporine dans les autres formes de spondylarthrite.

## **4.4 Mésalazine**

### **► Enthésopathies (hors dactylites)**

#### **Publications retenues après sélection méthodique de la littérature**

1 essai clinique de faible niveau de preuve : 4

Une étude prospective non comparative (174) chez 30 patients souffrant de spondylarthrite (27 spondylarthrites ankylosantes, 1 spondylarthrite indifférenciée, 2 arthrites réactionnelles) définies par les critères ESSG ont reçu 1,5 à 4 g de mésalazine par jour pendant 16 semaines. L'étude a montré une amélioration significative de l'ensemble des évaluations cliniques, ainsi que du nombre d'articulations et d'enthèses, mais pas de la métrologie. L'évolution du score de Mander était également significative :  $3,7 \pm 1$  versus  $5,6 \pm -4,03$  ( $p = 0,04$ ).

### **Conclusion**

Les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité de la mésalazine dans les spondylarthrites.

## **4.5 Colchicine**

### **► Rhumatisme psoriasique**

#### **Publications retenues après sélection méthodique de la littérature**

2 revues systématiques (19,21)

2 essais cliniques randomisés de faible niveau de preuve : 3 (175,176).

Les deux essais retenus ont comparé la colchicine au placebo en *cross-over*. McKendry *et al.* ( $n = 25$ , colchicine 0,6 à 1,8 mg/j, 23 semaines) n'ont pas montré de différence d'efficacité

entre la colchicine et le placebo (175). Seideman *et al.* (n = 12, 16 semaines) concluaient à une amélioration significative avec 1,5 mg/j de colchicine par rapport au placebo pour la force de préhension, l'index de Ritchie, la douleur, le gonflement articulaire et l'appréciation globale du traitement. Cependant le petit nombre de patients et les faiblesses méthodologiques de l'essai ne permettent pas d'affirmer l'efficacité de la colchicine dans les spondylarthrites (176).

### **Conclusion**

Les données disponibles ne montrent pas d'efficacité de la colchicine dans les spondylarthrites.

## **4.6 Sels d'or**

### **► Rhumatisme psoriasique**

- 1 méta analyse (19)
- 1 revue systématique (23)
- 1 essai clinique de faible niveau de preuve : 3

### **Sels d'or par voie intramusculaire**

Une étude (en ouvert sur 8 mois) a montré une amélioration du score de Ritchie (177). Plusieurs séries de cas ont rapporté une efficacité sur le score de douleur articulaire. Leurs limites méthodologiques n'autorisent pas de conclusion sur l'efficacité réelle de ces médicaments (23)

La méta analyse de Jones *et al.* pour la *Cochrane Library* en 2000 (19) reprend en outre l'étude de Palit *et al.* de 1990 qui compare les sels d'or IM (thiomalate) à l'auranofine et au placebo : seule l'amélioration de la VS était significative par rapport au placebo (178).

### **Auranofine**

L'auranofine aurait une action sur la douleur et le score d'articulations gonflées : la méta analyse *Cochrane* de Jones *et al.* (19) montre une amélioration significative (ES -2,99 [ -3,23, -2,76 ]) sur l'EVA due essentiellement à l'étude de Carette *et al.* (179) alors que celle de Palit *et al.*, pesant très peu dans l'analyse, montrait une aggravation (178).

Il n'est donc pas possible de conclure formellement vues les insuffisances méthodologiques des études disponibles et leur hétérogénéité (23,180).

### **Conclusion**

Les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité des dérivés de l'or dans les spondylarthrites.

## **4.7 Azathioprine**

### **► Rhumatisme psoriasique**

- 1 méta analyse
- 1 revue systématique
- 1 essai clinique randomisé de faible niveau de preuve : 3

L'azathioprine a été étudiée à la dose de 3 mg/k/j dans un essai randomisé, contre placebo, mené en *cross over* sur 12 patients (181) qui suggérait un effet modéré sur la peau et les articulations (23,170).

#### ► Arthrites réactionnelles

1 essai clinique randomisé de faible niveau de preuve : 3

Une étude (182) randomisée contre placebo en *cross over* chez 8 patients sur 16 semaines suggère l'efficacité de 1 g/j d'azathioprine sur un score global (score articulaire, raideur matinale, fonction, douleur diurne, douleur nocturne), et sur la satisfaction du patient. Deux patients sont sortis prématurément de l'essai : l'un pour nausées sous azathioprine, l'autre pour manque d'efficacité sous placebo).

#### Conclusion

Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour conclure à une efficacité de l'azathioprine dans les spondylarthrites.

### 4.8 D-pénicillamine

#### Publications retenues après sélection méthodique de la littérature

1 revue systématique (59)

1 essai clinique randomisé de faible niveau de preuve : 3

Un essai randomisé (183) comparant la D-penicillamine (dose 125 à 750 mg/j ; n = 16) au placebo (n = 9) pendant 24 semaines chez 17 patients (dont 13 avec atteinte périphérique articulaire) n'a pas montré d'amélioration clinique ou paraclinique dans le groupe traité.

#### ► Rhumatisme psoriasique

#### Publications retenues après sélection méthodique de la littérature

1 revue systématique (23)

1 revue non systématique (26)

1 essai clinique randomisé de faible niveau de preuve : 3

La seule étude (184) retenue dans la revue de Grinlinton et Gow est un essai randomisé en *cross over* sur 11 patients, qui n'a pas montré d'efficacité de la D-pénicillamine. Les données de l'essai ne sont pas disponibles.

#### Conclusion

La D-pénicillamine n'est pas efficace pour le traitement des spondylarthrites, au vu des rares données disponibles.

### 4.9 Mycophenolate mofetil

#### ► Rhumatisme psoriasique

#### Publications retenues après sélection méthodique de la littérature

1 essai clinique non randomisé de faible niveau de preuve : 4

Le mycophenolate mofetil a fait l'objet d'une étude pilote, non comparative, de 10 semaines avec une posologie de 2 g/j sur 5 patients (185) dont 3 ont montré une amélioration, ce qui ne permet pas de discuter de l'efficacité de cette molécule.

#### Conclusion

Les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité du mycophenolate mofetil dans les spondylarthrites.

## 4.10 Chloroquine et hydroxychloroquine

### ► Rhumatisme psoriasique

#### Publications retenues après sélection méthodique de la littérature

1 revue systématique (24)  
1 revue non systématique (26)

Les données colligées par Fisher (24) suggèrent la possibilité d'une efficacité à partir notamment d'une étude de cohorte comparative rétrospective (186), mais les résultats sont contradictoires sur une exacerbation possible du psoriasis. La revue générale de Grinlinton et Gow (26) suggère que les effets néfastes cutanés seraient plus rares avec l'hydroxychloroquine qu'avec la quinacrine ou la chloroquine.

#### Conclusion

Les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer l'efficacité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine dans les spondylarthrites.

## 4.11 Antibiotiques

### ► Arthrites réactionnelles

#### Publications retenues après sélection méthodique de la littérature

1 revue non systématique  
7 essais cliniques randomisés de fort niveau de preuve (1 et 2)  
2 essais cliniques de faible niveau de preuve (3 et 4)

Cinq études randomisées comparatives contre placebo concernent la ciprofloxacine à la posologie de 1 à 1,5 g/jour en deux prises. La durée de suivi varie de 6 mois (187) à 7 ans (188). Une étude de cohorte rétrospective sur 10 ans est également disponible (189). La ciprofloxacine a été employée pendant 3 mois à la posologie de 1 g/j en 2 prises dans 4 études et 1,5 g/j en 2 prises, dans une étude. Quatre études ne montraient pas de différences entre les deux groupes, notamment celle comportant un suivi à 10 ans. Un essai (188) montrait en revanche une différence sur le nombre d'arthrites réactionnelles évoluant vers une forme chronique (2/26 sous ciprofloxacine *versus* 11/27 sous placebo ( $p = 0,006$ )), mais ce travail manque de précision sur les critères d'inclusion, les données bactériologiques ou l'analyse en fonction de la zone infectée.

Un essai (190) randomisé, en double aveugle, a comparé l'azithromycine 1 g/j pendant 12 semaines au placebo avec un suivi de 6 mois. Au total, 152 patients furent inclus. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes. A noter : 48 sorties d'études et des effets indésirables plus nombreux dans le groupe traitement actif.

Astrauskiene a réalisé une étude (191) ouverte sur 138 enfants de moins de 16 ans présentant des arthrites suite à une infection. Dans 2/3 des cas ces infections étaient d'origine ORL. Les patients ont été traités soit par amoxicilline seule, soit par amoxicilline et acide clavulanique, soit par placebo. La posologie d'amoxicilline était de 40 mg/kg sans dépasser 2 g/j. La durée du suivi était de 3 mois, la durée de l'antibiothérapie de 14 à 28

jours. Concernant le nombre de patients en rémission les auteurs montraient une différence significative entre le groupe traitement et le groupe témoin :

- amoxicilline : 24/50 (48 %) - placebo : 6/46 (13 %) ;  $p < 0,01$  ;
- amoxicilline et acide clavulanique : 24/50 (58,5 %) - placebo : 6/46 (13 %) ;  $p < 0,001$ .

Les auteurs ne montraient pas de différence entre les deux antibiotiques, ni sur la durée du traitement antibiotique (14 ou 28 jours).

Laasila *et al.* (189) ont publié une étude rétrospective sur la lymercycline chez des patients ayant participé à une étude 10 ans auparavant. Dix sept patients (10 hommes et 7 femmes) ont répondu à une invitation de suivi par courrier. Les critères d'évaluation étaient le nombre d'articulations gonflées, douloureuses et le nombre de rémissions.

La durée d'évolution était de 10,4 ans [8,2-11,5]. Neuf ont reçu le traitement et 8 le placebo. Les auteurs ne montraient pas de différence entre les deux groupes sur l'évolution de l'arthrite.

Dans sa revue non exhaustive de la littérature, Palazzi *et al.* ont conclu que le traitement antibiotique ne semblait pas justifié une fois l'arthrite installée. En revanche, l'administration précoce de tétracycline ou d'érythromycine pourrait prévenir la survenue d'arthrites chez les patients ayant une infection uro-génitale (64).

### **Conclusion**

Les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité préventive ou curative des antibiotiques dans les spondylarthrites.

Tableau 18. Spondylarthrite ankylosante : autres traitements.

Etude	Titre	Année	Thérapeutique	Type	Recherche systématique de littérature	Période recherche littérature	Thème principal	Commentaires	Score étude jaddad	Référence
Boulos et al., 2005 (59)	<i>Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis</i>	2005	amytroptiline	revue de littérature	oui	1966- avril 2005	efficacité thérapeutique	1 étude contrôlée randomisée. N = 100 (H : 78 / F : 22) -24 semaines. Dose moyenne 27,1mg amitroptiline. Amélioration du BASDAI (p=0,0024) mais pas sur la douleur ni le BASFI (niveau 2)	4	Koh, 1997
			penicillamine	revue de littérature	oui	1966- avril 2005	efficacité thérapeutique	1 étude contrôlée randomisée contre placebo. N : 17; durée 24 semaines. Pas efficacité sur douleur EVA	3	Steven, 1985
Dougados et al., 2002 (192)	<i>Conventional treatment for ankylosing spondylitis</i>	2002	azathioprine	revue générale	non	non précisée		1 étude contrôlée en double aveugle, n:32. Sulfasalazine vs azathioprine Faible efficacité mais nombreux EI (12/18)		Brandt, 2000
Toivanen et Möttönen, 1998 (91)	<i>Ankylosing spondylitis</i>	1998	Cyclo-phosphamide	revue générale	non	non précisée		rapporte une étude ouverte N:12, 200mg sur 3 jours puis relais 100mg: pas effets, nombreux effets secondaires mais pas de détails		Sadowska-Wooblewska, 1996
Toivanen et Möttönen, 1998 (91)			OR	revue générale	non	non précisée		pas effets, mais pas de détails de l'étude		Grasedyck, 1990
Zochling et al., 2006 (17)	<i>Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR manageemt recommendations in ankylosing spondylitis</i>	2006	Thalidomide	revue systématique	oui	1966 - Décembre 2004	efficacité thérapeutique	2 études ouvertes publiées, amélioration des douleurs rachidiennes, et de la fonction. Pas de données sur les atteintes périphériques. Importants effets secondaires rapportés. Pas plus de détails dans cette revue		Wei, 2003 ; Huang, 2002
			Léflunomide	revue systématique	oui	1966 - Décembre 2004	efficacité thérapeutique	1 contrôlée randomisée contre placebo : pas de modification sur la douleur et la fonction. Pas de données sur les atteintes périphériques 1 étude ouverte : quelques améliorations.		Van Denderen, 2005 ; Habel, 2005
			Inhibiteur de l'Interleukine 1	revue systématique	oui	1966 - Décembre 2004	efficacité thérapeutique	2 études ouvertes non détaillées avec résultats discordants		Tan, 2004 ; Habel, 2005

**Tableau 19. Spondylarthrite ankylosante : traitements par DMARs (Disease Modifying Anti-Rheumatic drugs) – revues.**

Etude	Titre	Année	Molécules étudiées	Type étude	Méthode	Méthode	Population homme femme	Critères évaluation	Résultats	Conclusion	Référence des études
<b>Ferraz et al., 1990 (117)</b>	<i>Meta-analysis sulfasalazine ankylosing spondylitis</i>	1990	Sulfasalazine (SLZ)	méta-analyse	critères personnels précisés	medline, index medicus jusqu'en 1990	275 (220/52)		5 études contrôlées randomisées contre placebo:	Pas de données sur effets secondaires. Amélioration statistique sur durée du dérouillage matinal, la sévérité du dérouillage matinal, la douleur sur EVA, et le taux IgM. Données des effets secondaires ont été poolées mais intervalles de confiance comprennent le 1, mais pas de précision sur EI. Indice fonctionnel réalisé par Dougados, 1986 est amélioré sous SLZ, étude de Nissilä, 1988 analyse axial/périphérique mais pas de différence significative, tendance à l'amélioration des souplesses rachidiennes sous SLZ mais sans pertinence clinique	Dougados, 1986 ; Nissilä, 1988 ; Feltelius, 1986 ; Davis, 1989 ; Corkill, 1990 ;
<b>Toivanen et Möttönen, 1998 (91)</b>	<i>Ankylosing spondylitis</i>	1998	SLZ	revue générale	non précisé	revue générale	non précisé	non	Reprend la publication de Ferraz, 1990 et cite une étude de McConkey, 1990 où la SLZ aurait un effet dans les formes débutantes		Ferraz, 1990 ; McConkey, 1990
<b>Maksymowych et al., 2002 (118)</b>	<i>Ankylosing spondylitis and current disease-controlling agents: do they work?</i>	2002	SLZ	revue générale	non précisé	revue générale	non précisé	non	Reprend les études de la revue de Boulos, 2005 ainsi qu'une autre étude contre placebo Kirwan, 1993	N : 89. Suivi 3 ans, durée moyenne 20 ans, résultat en ITT et analyse des compléteurs ne montrent aucune différence	Dougados, 1986 ; Nissilä, 1988 ; Feltelius, 1986 ; Davis, 1989 ; Corkill, 1990 ; Clegg, 1999 ; Taylor, 1991 ; Kirwan, 1993

**Tableau 19. Spondylarthrite ankylosante : traitements par DMARs (Disease Modifying Anti-Rheumatic drugs) – revues.**

Etude	Titre	Année	Molécules étudiées	Type étude	Méthode	Méthode	Population homme femme	Critères évaluation	Résultats	Conclusion	Référence des études
<b>Boulos et al., 2005 (59)</b>	<i>Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis</i>	2005	SLZ	revue systématique littérature comme méta-analyse	précisée	revue systématique littérature Medline, littérature grise uniquement contrôlée randomisée	non précisé	jaddad	7 études retenues contrôlées randomisées contre placebo	La plus importante comprenait 264 SA suivi pendant 36 mois, pas d'amélioration des critères sur les différents points. Deux études retrouvent une amélioration de EVA douleur	Dougados, 1986 ; Nissilä, 1988 ; Feltelius, 1986 ; Davis, 1989 ; Corkill, 1990 ; Clegg, 1999 ; Taylor, 1991
<b>Chen et Liu, 2005 (97)</b>	<i>Sulfasalazine for ankylosing spondylitis (review)</i>	2005	SLZ	méta-analyse	oui	revue systématique	895 (770/125)		12 études retenues	Diminution de la VS mais pas des paramètres cliniques. Entre 19,3 et 30,3 % de sortie d'étude. Une étude avec analyse en sous groupe : atteinte périphérique : meilleure réponse (Clegg, 1996) ; seul l'étude de Nissila, 1988 montre une amélioration des paramètres axiaux, la seule différence par rapport aux autres études est le délai plus court d'évolution (5,7 ans) contre 8,4 à 21,9)	Clegg, 1996 ; Corkill, 1990 ; Davis, 1989 ; Dougados, 1986 ; Feltelius, 1986 ; Kirwan, 1993 ; Krajnc, 1990 ; Nissilä, 1988 ; Schmidt, 2002 ; Taggart, 1996 ; Taylor, 1991 ; Winkler, 1989
<b>Zochling et al., 2006 (17)</b>	<i>Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis</i>	2005	SLZ	revue systématique littérature comme méta-analyse	1966 Décembre 2004	- revue systématique		non		Reprise des données de la revue de Chen, 2005 dans la <i>Cochrane</i> . Étude avec un niveau de preuve 4 d'une activité de la SLZ sur les enthésites. Effets secondaires plus important que le placebo avec un RR:2,37, 95 % intervalle de confiance 1,58 - 3,55)	Lehtinen, 1995

**Tableau 19. Spondylarthrite ankylosante : traitements par DMARs (Disease Modifying Anti-Rheumatic drugs) – revues.**

Etude	Titre	Année	Molécules étudiées	Type étude	Méthode	Méthode	Population homme femme	Critères évaluation	Résultats	Conclusion	Référence des études
<b>Toussirot et Wendling, 2005 (193)</b>	<i>Bisphosphonates as anti-inflammatory agents in ankylosing spondylitis and spondylarthropathies</i>	2005	pamidronate	revue générale	non précisé	non précisé			1 étude contrôlée ; 8 études ouvertes	Petit échantillonnage. Pamidronate peu être efficace dans les SA et SpA, axiale et périphérique, mais pas de données chiffrées dans cette revue, pas de réduction des synovites périphériques; résultats plus probant avec 60 mg de pamidronate, pas d'essai avec des doses supérieures,. Pas de protocole thérapeutique pour les intervalles entre les injections. Peu d'action sur les paramètres biologiques. Rapide réactivation de la maladie après arrêt des perfusions.	Maksymowych, 2002
<b>Boulos et al., 2005 (59)</b>	<i>Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis</i>	2005	pamidronate	revue systématique littérature	précisée	revue systématique Medline, littérature grise uniquement contrôlée randomisée		jaddad	1 étude contrôlée	Etude de Maksymowych, 2002 sur 24 semaines, 87 patients (67 hommes) comparaison pamidronate 60 vs 10. Réduction BASDAI 25 % et BASDAI 50 % mais pas Basdai 70 % à 6 mois	Maksymowych, 2002
<b>Zochling et al., 2006 (17)</b>	<i>Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis</i>	2006	pamidronate	revue systématique littérature comme méta-analyse	1966 – Décembre 2004	revue systématique	non précisé	non		Cite principalement l'étude de Maksymowych, 2002 et ne cite pas les précédentes études en ouvert. Les principaux effets secondaires retrouvés (quelques soient les études) sont : dans certains cas jusqu'à 78 % de réactions : arthralgies et myalgies et une phase de réponse avec lymphopénie, augmentation de la CRP qui persistent rarement à l'arrêt du traitement.	

SLZ : sulfasalazine ; IgM : immunoglobuline M ; EI : effets indésirables ; ITT : intention de traiter ; SA : spondylarthrite ankylosante ; VS : vitesse de sédimentation ; SpA : spondylarthrite ankylosante ; CRP : protéine C-réactive

**Tableau 20. Spondylarthrite ankylosante : traitements par DMARs (Disease Modifying Anti-Rheumatic drugs) – recommandations.**

Etude	Titre	Année	Type	Méthode	Recherche systématique de la littérature	Période de recherche littérature	Thème principal	Groupe d'expert	Relecture, validation externe	Remarques
<b>Zochling et al., 2006 (148)</b>	<i>ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis</i>	2006	avis d'expert	groupe d'expert revue de littérature, sélection par méthode DELPHI	oui, publication préalable	1966 - Décembre 2004	efficacité thérapeutique, effets secondaires	oui, 22	oui	pas de preuve de l'efficacité des traitements de fond, notamment la sulfasalazine et le méthotrexate dans les formes axiales. On peut utiliser la sulfasalazine dans les formes périphériques

**Tableau 21. Spondylarthrite ankylosante : traitements locaux.**

Etude	Titre	Année	Type	Méthode	Recherche systématique de la littérature	Période de recherche littérature	Thème principal	Relecture validation externe	Produit	Conclusions	Références
<b>Toivanen et Möttönen, 1998 (91)</b>	<i>Ankylosing spondylitis</i>	1998	revue générale	non	non	non	efficacité thérapeutique	non	acide osmique	diminution de la synovite mais pas de détails de l'étude	Nissilä, 1978
<b>Toivanen et Möttönen, 1998 (91)</b>	<i>Ankylosing spondylitis</i>	1998	revue générale	non	non	non	efficacité thérapeutique	non	ytrium radioactif	idem	pas de référence

## Tableaux Rhumatisme psoriasique

**Tableau 22. Rhumatisme psoriasique : revues systématiques de la littérature**

Etude	Titre	Année	Molécules étudiées	Type d'étude	Période de recherche	Résultats	Commentaires
Jones <i>et al.</i> , 2000 (19)	<i>Interventions for treating psoriatic arthritis (review)</i>	2000	SLZ, MTX, Etreinate, OR IM, auranofine, azathioprine, colchicine, acide fumarique	revue Cochrane	1966- février 2000	<p>Indice d'activité de la maladie : activité de l'azathioprine moy 2,20 [1,07 - 3,33], tendance pour le MTX moy 0,65 [0-1,30]</p> <p>Douleur EVA : Dougados, 1995 et Gupta, 1995 apportent un effet avec SLZ, mais Carette, 1989 et Palit, 1990 sont contradictoires (effet+ carette), retinate : effet+ moy 0,84 [0,09-1,59]</p> <p>VS : SLZ seul Clegg, 1996 montre un effet, etretinate+, acide fumarique</p> <p>Articulations douloureuses (indice de Ritchie) : OR IM, azathioprine.</p> <p>Articulations gonflées : pas d'efficacité démontrée</p> <p>Evaluation globale par le patient : étude SLZ Gupta, 1995 effet+</p> <p>Evaluation globale par le médecin : pas de différences</p>	<p>Critères d'inclusion disparates. L'azathioprine montre une efficacité sur une très petite série avec de nombreux effets indésirables ; Seule l'étude de Dougados, 1995 avec la SLZ semble montrer un bénéfice sur la douleur. Aucune ne démontre une efficacité sur les articulations gonflées. Le MTX aurait une action sur l'activité de la maladie</p>
Jones <i>et al.</i> , 1997 (20)	<i>Psoriatic arthritis: a quantitative overview of therapeutic options</i>	1995	MTX, colchicine, acide fumarique, azathioprine, or IM, auranofine	méta-analyse	nov-95	<p>L'auteur reprendra les mêmes études pour la revue <i>Cochrane Library</i> en 2000. Conclusions identiques. Important effet placebo, 3 fois supérieur à celui dans la PR (p&lt;0,05)</p>	<p>Critères OMERACT. Importantes différences dans l'inclusion des patients</p>
Woolacott <i>et al.</i> , 2006 (23)	<i>Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis</i>	2006	Efficacité SLZ, OR, auranofine, azathioprine, leflunomide, MTX, ciclosporine	revue systématique élaboration de recommandation	1966- juillet 2004	<p>SLZ : tendance à efficacité sur douleur articulaire (ns), tendance à diminution VS, (1 étude significative). Significatif : évaluation globale patient et médecin.</p> <p>OR IM : efficacité sur score de douleur articulaire (petite série). Auranofine : aurait une action sur douleur et NAG.</p> <p>AZT: petite série, effet modéré sur peau et articulations mais pas de preuve contre placebo. Leflunomide : 36 % patients avec ACR 20, significatif sur PsARC, PASI 50, PASI 75, et HAQ.</p> <p>MTX : pas d'effet sur score de douleur articulaire, ni gonflement articulaire, seul effet sur évaluation globale par le patient et le médecin.</p> <p>Ciclosporine : quelques effets sur ACR 20, ACR 50, diminution VS, douleur et PASI. Pas effet sur score de douleur et gonflements articulaires</p>	<p>SLZ : preuves limitées d'une efficacité</p> <p>OR : pas de preuve d'efficacité</p> <p>MTX : très peu de preuve d'efficacité</p> <p>Ciclosporine : quelques degrés d'efficacité, pas de preuve de l'efficacité de la combinaison avec MTX.</p>

**Tableau 22. Rhumatisme psoriasique : revues systématiques de la littérature**

Etude	Titre	Année	Molécules étudiées	Type d'étude	Période de recherche	Résultats	Commentaires
Kavanaugh et Ritchlin, 2006 (21)	<i>Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines</i>	2006	AINS, corticoïdes, leflunomide, MTX, SLZ, ciclosporine, antiTNF alpha.	revue systématique	np	<p>Atteintes périphériques : utilisation empirique.                      Pas de preuve de bénéfice sur la peau.                      Corticostéroïdes : pas de données.                      DMARDs : SLZ, MTX, ciclosporine, AZT, leflunomide ont une action moyenne sur les symptômes. Les sels d'or n'ont pas de preuve d'efficacité. Pas de preuve forte d'une action des DMARDs au niveau structural.                      Anti-TNF : action sur les symptômes et la progression radiographique.                      Psoriasis : MTX et ciclosporine sont efficaces (étude comparative mais pas de placebo). Ciclosporine est le plus rapidement actif. Acitretine est moins efficace en monothérapie. SLZ et leflunomide : effet minime. TNF : améliore les signes et symptômes du psoriasis. Alefacept : idem. Efalizumab : amélioration modeste.                      Ongles : ciclosporine et infliximab efficace.                      Atteinte axiale : anti-TNF alpha sont efficaces.                      Enthésite : antiTNF sont efficaces, étude de niveau 4 suggère une efficacité des AINS. SLZ n'est pas efficace. Le MTX n'a pas été étudié. Dactylite : infliximab est efficace.</p>	<p>Les données et conclusions sont en partie issues d'essais non contrôlés ou de séries de cas. L'auteur cite principalement d'autres revues systématiques sans revenir aux articles source, ce qui ne permet pas d'apprécier le niveau de preuve de ses conclusions.</p>

SLZ : sulfasalazine ; MTX : methotrexate ; IM : intra musculaire ; moy : moyenne ; VS : vitesse de sédimentation ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; ns : non significatif ; NAG : nombre d'articulations gonflées ; AZT : azathioprine ; np : non précisé ; DMARDs : *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*

Tableau 23. Rhumatisme psoriasique (PsA) : études

Etude	Année	Niveau preuve	Méthode	Participants	Population (H/F)	Intervention	Critères d'évaluations	Durée	Sortie étude	Résultats (seuls les effets + sont listés)	Effets secondaires	Commentaires	
<b>METHOTREXATE</b>													
<b>Willkens et al., 1984 (95)</b>	1984	3	Essai randomisé contre placebo multicentrique	PsA: polyarthrite séronégative+ psoriasis arthrose mutilante+ psoriasis	37 TTT 16 PBO 21	MTX 7,5 - 15mg/ semaine versus placebo Corticoïdes non autorisés	articulation douloureuse, articulation gonflée, avis du clinicien, biologie, force de serrage	non précisé	11 %	Seul le score « évaluation par le médecin » est significativement amélioré par le méthothrexate : 1 point/5 vs 0/5 (p 0,001)		Une seule étude, 37 (21 placebo), 11 % sortie d'étude	
<b>Belzunegui et al., 2001 (194)</b>	2001	4	Étude transversale	caucasien, PsA	27 (20/7)	dose moyenne /semaine : 8,46 (5-15) pendant 52 mois (3-240);7 Radiographie pulmonaire,	toxicité pulmonaire critères de Searles et McKendry, RP, TDM, EFR	non précisé	non précisé	fumeurs : pas d'atteinte alvéolaire ou interstitielle ; diffusion CO moyennement altérée dans 2 cas. Pas de différence EFR. Pas de différence formes axiales / périphériques.		pas de complication liée au MTX. La plupart des études ont été réalisées sur des PR.	
<b>Abu-Shakra et al., 1995 (195)</b>	1995	4	étude cas-témoins prospective	arthrite inflammatoire et psoriasis	38 (22/16)	MTX de 5 à 20mg/semaine pas de précision versus groupe témoins sous AINS	clinique précisé. Radiographique Steinbrocker	non	24 mois	5	45 % des patients (traités ?) avaient une amélioration d'au moins 40 % du nombre d'arthrites. Résultat négatif sur le critère principal (lésions radiologiques)	8 effets secondaires : 1, gastrointestinal 2, hépatique 2, ulcère buccal 1, pneumopathie 1, rash 3.	très imprécise, diagnostic non précisé, critères d'évaluation non précisés, méthodologie insatisfaisante : on ne peut pas conclure
<b>Salaffi et al., 1997 (196)</b>	1997	4	Étude retrospective de tolérance	PsA: Critères de Moll et Wright	38	recherche de pneumopathie imputable au MTX	critères de pneumopathie de Searles et McKendry	1989-1995	non précisé	5 cas retrouvés, 3F/2H, durée moyenne évolution : 23 (3-23), âge : 62 (57-66), dyspnée et toux présentes dans tous les cas, fièvre 3/5, douleur 1/5. ATCD : 1 lésion interstitielle, 1 bronchite asthmatiforme, 1		5/38 dans le cadre d'une cohorte rétrospective, durée d'évolution de la maladie variable. Pas de données concernant	

Tableau 23. Rhumatisme psoriasique (PsA) : études

Etude	Année	Niveau preuve	Méthode	Participants	Population (H/F)	Intervention	Critères d'évaluations	Durée	Sortie étude	Résultats (seuls les effets + sont listés)	Effets secondaires	Commentaires
										silicose.		l'activité du rhumatisme ni d'un tabagisme éventuel.
<b>SULFASALAZINE</b>												
<b>Clegg et al., 1996 (105)</b>	1996	1	Étude multicentrique randomisée contre placebo	psoriasis, arthrites ≥ 3, atteinte IPD, échec aux AINS, corticostéroïdes non autorisés	221 (170/52)	sulfasalazine 2g/j versus placebo	critères OMERACT	36 semaines	60 : 35 traitement, 25 placebo	diminution différence par rapport à la <i>baseline</i> : SSA 6,4+/-14,9 PCB 1,1+/-15 p<0,01	VS pathologie intercurrente, réaction médicamenteuse, atteinte dermatologique, atteinte du système nerveux central, fièvre, frisson, augmentation des enzymes hépatiques.	pas d'efficacité démontrée, tendance à une diminution de la surface du psoriasis p=0,066. Mais durée d'évolution moyenne 12 ans
<b>Combe et al., 1996 (106)</b>	1996	2	Étude randomisée contre placebo	PsA, atteinte IPD, oligoarthritis asymétrique, ou symétrique mais FR-, durée ≥ 3 mois	120	sulfasalazine 2g/j versus placebo	douleur, évaluation globale par le patient, raideur matinale, indice de Ritchie, VS, CRP	24 semaines	36 dont 11 : perte d'efficacité 20 : eff et secondaire, 5 : divers.	analyse en intention de traiter, effet sur la douleur en ITT PCB - dans le groupe placebo) 12,6 (ds 30,2) SSA - groupe placebo) 22,9 (ds 27,7) IC 95 % p=0,01	20 patients (plus le nombre perdus de vue.	pas de preuve d'efficacité
<b>Dougados et al., 1995 (107)</b>	1995	2	Étude randomisée vs placebo en aveugle	étude multicentrique, arthrite psoriasique uniquement	136	sulfasalazine 2g/j versus placebo	critères OMERACT	24 semaines	non précisé	analyse en intention de traiter, diminution de la douleur, indice d'activité+, EVA douleur	non précisé	
<b>Farr et al., 1990 (108)</b>	1990	2	Étude randomisée	arthrite séronégative	30	sulfasalazine 2g/j versus placebo	<i>Grip strength</i> douleur et index	24 semaines	non précisé	données utilisables sur la douleur, index	non précisé	

**Tableau 23. Rhumatisme psoriasique (PsA) : études**

Etude	Année	Niveau preuve	Méthode	Participants	Population (H/F)	Intervention	Critères d'évaluations	Durée	Sortie étude	Résultats (seuls les effets + sont listés)	Effets secondaires	Commentaires
			contre placebo	avec psoriasis, non répondeur aux AINS seuls, âge moyen : 46 ans, durée moyenne des arthrites : 7 ans.			articulaires, EVA douleur, évaluation globale, biologie,			articulaire et VS.		
<b>Fraser et al., 1993 (109)</b>	1993	4	Étude randomisée contre placebo	psoriasis, arthrites asymétriques séronégatives, pas atteinte rachidienne,	39 (21/18)	sulfasalazine 2g/j versus placebo	douleur (EVA), raideur matinale, indice de Ritchie, <i>grip strength</i> , biologie	24 semaines	17 %	pas de comparaison PCB / SLZ seulement avant/après intra-groupes. Différence S0/S24 pour la salazopirine seule pour le dérouillage matinal et la VS.	4 cas rapportés dans le groupe traitement : 2 rash, 1 nausée, 1 dyspepsie	pas de comparaison statistique entre les 2 groupes.
<b>Gupta et al., 1995 (110)</b>	1995	2	Étude randomisée contre placebo	Arthrites psoriasiques actives, NAG≥3, AINS autorisés, cortico-stéroïdes non autorisés.	24 (17/7)	sulfasalazine 3g/j versus placebo	critères OMERACT	8 semaines	4 : 3 dans le bras traitement, 1 placebo	dérouillage matinal SSA : 83+/-20 p=0,007 évaluation par le médecin SSA : 1,7+/-0,2 p=0,002 PCB 2,5+/-0,3 évaluation par le malade SSA : 1,6+/-0,4 PCB 2,3+/-0,2 p=0,003 Diminution des lésions cutanées	7 effets secondaires (6 patients), dont 4 sous placebo. Fatigue, nausée, diarrhée, anorexie.	Essai de faible puissance
<b>SELS D'OR</b>												
<b>Carette et al., 1989 (179)</b>	1989	1	Étude randomisée multicentrique contre placebo	Psoriasis, arthrite dont séropositive, réponse partielle AINS, atteinte >3 articulations	238	Auranofine 3mg/j versus placebo	critères OMERACT	24 semaines	21 %	EVA douleur	non précisé	
<b>Palit et al., 1990 (178)</b>	1990	2	Étude randomisée contre placebo	Arthrite psoriasique active > 1an, corticostéroïdes non autorisés	82 (40/42)	Auranofine 3mg/j vs thiomalate (sel d'OR IM) vs placebo per os	indice de Ritchie, EVA douleur, VS	24 semaines	38 %	OR IM : score articulation douloureuse (indice de Ritchie)	non précisé	
<b>Brückle et al.,</b>	1994	2	Étude	PsA: critères de	42 (23/19)	auranofine 6mg/j	Efficacité : si	24	24 %	amélioration	sous	Nombreux Pas d'El grave

**Tableau 23. Rhumatisme psoriasique (PsA) : études**

Etude	Année	Niveau preuve	Méthode	Participants	Population (H/F)	Intervention	Critères d'évaluations	Durée	Sortie étude	Résultats (seuls les effets + sont listés)	Effets secondaires	Commentaires
1994 (180)			comparative en double aveugle	Mathies, Moll et Wright, >+6mois, NAG ≥3, réponse aux AINS incomplète		vs sel or thiomalate IM hebdomadaire : 10mg (S1), 20mg (S2) puis 50mg	amélioration de 50 % du NAD et NAG	semaines		auranofine mais sans calcul statistique. Évaluation cutanée imprécise et ambiguë	EI surtout cutanés et sous or IM. Troubles digestifs .	
Matucci-Cerinic et al., 1992 (177)	1992	4	Étude comparative somatostatine (SOM) vs aurothiomalate en ouvert	PsA: critères de Moll et Wright	60 (31/29)	3 groupes : 1 : SOM 96h 250µg/h - 2 : Or 8 mois -3 : Or 8 mois puis SOM250µg/h 96h	EVA douleur, Ritchie	8 mois	non précisé	score de Ritchie : pas effet durable de la SOM efficacité des sels d'or à 8 mois, et effet plus important avec SOM+sels d'or.	reporting imprécis des effets indésirables	Perdus de vue non cités. La supériorité SOM+sels d'Or vs sels d'or seuls ne paraît pas cliniquement pertinente.
<b>AZATHIOPRINE</b>												
Levy et al., 1972 (181)	1972	3	Étude randomisée contre placebo en crossover	Rhumatisme psoriasique	6	Azathioprine 3mg/kg/j versus placebo	NAG, raideur matinale	26 semaines	np	indice d'activité +, indice Ritchie	non précisé	Petite série
<b>COLCHICINE</b>												
McKendry et al., 1993 (175)	1993	2	Étude randomisée contre placebo en crossover	Arthrite psoriasis, âge >18 ans, >3 articulations atteintes, séronégative,	25 (14/11)	colchicine 0,6 à 1,8mg/j versus placebo MTX, AINS et corticostéroïdes autorisés,	Douleur, raideur matinale, force de serrage, compte articulaire de Landsbury, articulations gonflées, périmètre articulaire, biologie, évaluation globale	23 semaines	10	Pas de différence entre le groupe traitement et le groupe placebo	14 patients sous colchicine ont rapporté des effets secondaires 4 dans le groupe placebo. Douleurs abdominales et crampes.	40 % de perdus de vue, faible échantillon. Pas de différence mise en évidence. Non concluant.
<b>ACIDE FUMARIQUE</b>												
Peeters et al., 1992 (197)	1992	2	Étude randomisée	Arthrite psoriasique (pas	27(21/6)	Acide fumarique 120mg/j versus	douleur, raideur matinale,	16 semaines	2	diminution phosphatases alcalines	VS, EI les plus fréquents :	faible échantillon,

Tableau 23. Rhumatisme psoriasique (PsA) : études

Etude	Année	Niveau preuve	Méthode	Participants	Population (H/F)	Intervention	Critères d'évaluations	Durée	Sortie étude	Résultats (seuls les effets + sont listés)	Effets secondaires	Commentaires
			contre placebo en crossover	plus de détails)		placebo	évaluation globale, force de serrage, indice articulaire, biologie				diarrhée, céphalée, bouffées de chaleurs.	efficacité sur des paramètres biologiques
<b>CHLOROQUINE / HYDROXYCHLOROQUINE</b>												
Gladman <i>et al.</i> , 1992 (186)	1992		Étude randomisée contre placebo	Rhumatisme psoriasique, pas de définition	32	chloroquine 250mg/j oral	variation d'au moins 30 % du nombre de synovites	6 mois	8	amélioration sous traitement et groupe contrôle. Pas de différence entre les deux groupes	non précisés	pas d'efficacité comparée à un groupe contrôle mais pas de définition de la maladie, pas d'évaluation cutanée, pas de méthodologie pour évaluation
<b>ÉTANERCEPT</b>												
Mease <i>et al.</i> , 2000 (138)	2000	2	Étude randomisée contre placebo	PsA active (NAD et NAG >3, échec aux AINS) et psoriasis.	60 (34/26)	etanercept 25mg SC 2 fois /semaine ou placebo±MTX ≤25mg/sem, et corticoïde ≤ 10mg prednisone	critères ACR 20, 50, 70, PASI, HAQ	12 semaines	non précisé	ACR 20 (p<0,0001) ACR 50 (p=0,0001) ACR 70 (p=0,04) PASI 75 (p=0,015) PASI 50 (p=0,003) HAQ (p<0,0001)	infection voies aériennes supérieures réaction au site d'injection, céphalée, fatigue.	efficacité nette sur ACR, PASI, HAQ, pas de différence de tolérance avec placebo
Mease <i>et al.</i> , 2004 (136)	2004	1	Étude randomisée contre placebo puis ouvert 48 semaines	PsA (critères de Moll et Wright), NAD ≥3, NAG ≥3, réponse inadaptée aux AINS.	205 (75/130) initiaux, 168 pour la partie en ouvert	etanercept 25mg SC 2x/semaine ou placebo ±MTX ≤25mg/sem, et corticoïde ≤ 10mg prednisone	critères ACR 20, 50, 70, PsARC, PASI 50, 75, HAQ, SF-36 score de Sharp modifié main et poignet	24 semaines contre placebo puis 48 semaines en ouvert.	4 (à S24)	ACR 20 (p<0,0001) PsARC, PASI 75 (p=0,001) PASI 50 (p<0,001), HAQ (p non précisé) Sharp : amélioration de tous les paramètres mais pas de calcul possible	effets secondaires chez environ 5 % des patients sous etanercept.	

**Tableau 23. Rhumatisme psoriasique (PsA) : études**

Etude	Année	Niveau preuve	Méthode	Participants	Population (H/F)	Intervention	Critères d'évaluations	Durée	Sortie étude	Résultats (seuls les effets + sont listés)	Effets secondaires	Commentaires
<b>Mease et al., 2006 (137)</b>	2006	4	Poursuite en ouvert de l'étude précédente	PsA, NAD ≥3, NAG ≥3, réponse inadaptée aux AINS.	141	etanercept 25mg SC DMARDS autorisés et corticoïde si ≤ 10mg prednisone	critères ACR 20, 50, 70, PsARC, PASI, score de Sharp modifié main et poignet	2 ans	non précisé	maintient des scores ACR 20, 50, 70, PsARC, PASI 50. Pas d'évolution radiographique à 2 ans sur les atteintes périphériques.	peu détaillé	Les lésions radiographiques se maintiennent à 2 ans.
<b>De Vlam et Lories, 2006 (198)</b>	2006	4	Étude en ouvert, non comparative	PsA: NAD et NAG ≥ 3, réponse incomplète à au moins un DmARDs	20 (15/5)	etanercept 25mg2 fois /semaine	ACR, PASI, PsARC, VS, CRP	26 semaines	non précisé	ACR20, ACR50, ACR70, PsARC, PASI, CRP, VS	infections respiratoires, céphalées violentes, AcAN 3 EIG	effets rapides (S2) jusqu'à S4 et se maintiennent. 4 en rémission, AINS arrêté 10/15.
<b>INFLIXIMAB</b>												
<b>Antoni et al., 2005 (130)</b>	2005	2	Étude randomisée contre placebo 16 semaines puis en ouvert 50 semaines	PsA ≥ 6mois, ≥ 1 DMARDS, NAG ≥5, VS >28, CRP >15mg	104(60/44)	infliximab 5mg/Kg versus placebo DMARDS autorisé prednisolone <10mg, AINS	principaux : ACR 20, PASI à S16 secondaires : PsARC, DAS28, HAQ, CRP, VS	50 semaines	17	semaine 16 : ACR 20 : p<0,001 ACR 50 : p<0,001 ACR 70 : p< 0,001 PsARC : p<0,001 DAS28 : p<0,001 PASI : p<0,001 semaine 50 : ACR 20, ACR 50, ACR 70, PsARC, DAS28	S16 : 52 EI, non détaillés. Environ idem à S50	amélioration des autres paramètres : HAQ, paramètres articulaires et cutanés maintenus à S50. Réponse ACR20 = 62,5 % chez les patients avec MTX dans le groupe placebo.
<b>Antoni et al., 2005 (131)</b>	2005	1	Étude randomisée contre placebo	PsA, NAG ≥5, CRP>15.	200	infliximab 5mg/Kg versus placebo (±MTX<25mg, AINS, prednisolone <10mg,	principaux : ACR20, PASI secondaires: PsARC,SF-36, PASI, AcAN,Ac anti-ADN natif	24 semaines	15	semaine 24 ACR 20, ACR 50, ACR 70, PsARC PASI50 PASI75 et PASI90: p<0,001	EI plus importants sous Infliximab. élévation transaminases : 1 cas sous MTX.:	amélioration de tous les paramètres du PsARC, du HAQ et de la composante physique du SF-36.

**Tableau 23. Rhumatisme psoriasique (PsA) : études**

Etude	Année	Niveau preuve	Méthode	Participants	Population (H/F)	Intervention	Critères d'évaluations	Durée	Sortie étude	Résultats (seuls les effets + sont listés)	Effets secondaires	Commentaires
											Ac anti-infliximab : 4,5 % et AcAN:9,9 % (Pbo :2,6%)	Amélioration de l'atteinte articulaire et cutanée. MTX ne modifie pas l'efficacité du traitement.
<b>Goedkoop et al., 2004 (199)</b>	2004	2	Étude randomisée contre placebo	PsA, NAG ≥3 (MTX 5-20 mg/semaine)	12 (6/6)	infliximab 3mg/Kg versus placebo, une seule injection AINS autorisé	biopsie synoviale et cutanée. Ac Anti CD23 et Ac anti-CD68 sur le tissu synovial	48h	non précisé	diminution rapide du nombre de cellules T dans le derme et dans le tissu synovial. p<0,05	non précisés	Peu de précision sur le degré de la maladie au départ. Pas de correspondance avec la clinique. Pas de données à plus long terme
<b>Kavanaugh et al., 2006 (132)</b>	2006	1	Étude randomisée contre placebo	PsA, NAG ≥5, CRP>15mg/l.	200	infliximab 5mg/Kg versus placebo (MTX<25mg/sem prednisolone <10mg, AINS autorisé)	HAQ, SF-36, ACR, PASI	24 semaines	non précisé	HAQ dès S2, se maintient à S24. p<0,001 ; SF-36 et tous les critères du SF-36 sauf composante émotionnelle (p=0,093).	non précisés	Plus d'hommes dans le groupe traitement (71 % versus 51 %).
<b>ADALIMUMAB</b>												
<b>Mease et al., 2005 (133)</b>	2005	1	Étude randomisée vs placebo en double aveugle	PsA actif : >3NAG et >3 NAD, échec des AINS et psoriasis	315	adalimumab 40mg/2 semaines versus placebo ±poursuite MTX <25mg/sem prednisolone <10mg	critères ACR 20, 50, 70, PsARC, PASI 50, 75, HAQ DI, FACIT-F, DLQI, SF-36, score de Sharp modifié main et poignet	24 semaines	24	ACR20 (p<0,001) ACR 50 et ACR 70 : positif pas de détails. Pas de différence si MTX associé. Sharp et PASI75 : p<0,001. PsARC, HAQ DI, SF-36, FACIT-F : p non précisé.	12 EIG : PCB : 7, ADA : 5 Total EI : PCB : 162, ADA : 151.	amélioration de ACR20, 50, 70 et du PASI dès S4, et à 24 pour les questionnaires sur la qualité de vie.
<b>CYCLOSPORINE</b>												
<b>Spadaro et al., 1995 (171)</b>	1995	3	Étude comparative, randomisée	PsA: arthrite ≥ 5 malgré AINS, durée >6 mois,	35 (22/13)	Ciclosporine 1-5 mg/kg/j vs MTX 2,5mg toutes les	NAD, Ritchie, dérouillage	1 an	7 avec Ciclosporine orine, 4	Ciclosporine (n=10) NAD, NAG dérouillage	non précisé	faible échantillon, nombreuses

**Tableau 23. Rhumatisme psoriasique (PsA) : études**

Etude	Année	Niveau preuve	Méthode	Participants	Population (H/F)	Intervention	Critères d'évaluations	Durée	Sortie étude	Résultats (seuls les effets + sont listés)	Effets secondaires	Commentaires
			ciclosporine vs méthotrexate	âge 16-65 ans, arrêt DMARDS depuis 3 mois		12h (3j/semaine) jusqu'à 15mg par /semaine ± AINS	matinal, EVA activité patient et médecin, PASI, VS, CRP biologie.		avec MTX	EVA médecin et patient, PASI, CRP. MTX : idem + VS, avec augmentation ALAT, ASAT, GGT.		sorties d'études. Pas d'évaluation cardiaque. Efficacité équivalente MTX vs ciclosporine.
<b>Sarzi-Puttini et al., 2002 (200)</b>	2002	2	Étude prospective ouverte non contrôlée	PsA: NAG ≥ 5 + psoriasis, FR-, échec MTX, SLZ, ou antimalarique	60 (26/34) 18-65 ans	Ciclosporine 3mg/kg/j ± AINS ou corticoïdes stables ≥ 1 mois	Ritchie, EVA douleur, NAD, dérouillage matinal, EVA activité patient et médecin, HAQ, CRP, VS, PASI	24 mois	11	amélioration de tous les critères à S24, avec une diminution d'environ 50 % par rapport au début.	hypertrichose, hyperplasie gum intol. digest. HTA, neurologie, lignées cell. foie, rein.	
<b>Salvarani et al., 2001 (173)</b>	2001	3	Étude multicentrique, randomisée en ouvert	PsA: psoriasis confirmé, NAG>3 atteinte IPD, arthrite périphérique asymétrique ou polyarthrite symétrique ± atteinte axiale. évolution>6 sem. AINS peu d'effet Pasi ≤15	99 (62/37) âge 16-65	Ciclosporine 3-5 mg/kg/j vs Salazopirine 2g/j ttt symptomatique: AINS, antalgique ou prednisone≤5mg/j	EVA douleur, dérouillage matinal, eval globale AIMS, AS <i>Functional Index</i> . NAD, AINS, ampliation thorax, schöber modifié, flexion ext. cou, PASI. Critères principaux ACR ASAS, DDS,	24 semaines	20 : 6 ciclosporine, 3 SLZ, 11 ttt symptomatique	Ciclosporine <i>versus</i> SLZ : ACR 70, AIMS, évaluation globale médecin : Cylcosporine > SLZ. et + rapide Ciclosporine > ttt symptomatique. : ACR50, ACR70, NAD, NAG, AS <i>Functional Index</i> , eva globale patient et médecin. SLZ > ttt symptomatique : AS <i>Functional Index</i> . PASI :Ciclosporine>SLZ>symptomatique	Ciclosporine : 21/36 atteintes rénales, 7 neurologiques 5 HTA, 4 digestif SLZ : 14/32 6 digestif 47 enzyme foie ttt symptomatique : 10/31, 4 intol. digest.	Ciclosporine semble plus efficace que la salazopirine mais avec plus d'arrêt thérapeutique. Sulfasalazine pas supérieure au ttt symptomatique
<b>Fraser et al., 2005 (172)</b>	2005	2	Étude multicentrique, randomisée contre placebo, double	PsA: ≥ 24 sem. psoriasis cutané ou unguéal, FR-, NAD 3, réponse incomplète MTX 15mg/semaine	72 (26/46) âge 18-70	Ciclosporine 2,5mg/kg/j augmentation à 0,5mg/kg/j (max. 4mg/kg/j) vs	NAD, NAG, VS, CRP, PASI, EVA douleur, activité maladie patient et médecin, HAQ,	48 semaines	28	MTX : index articulaire NAD NAG + Ciclosporine : index articulaire NAD, NAG, PASI, synovite mesuré sous	Placebo : nausée, céphalée, 2 EIG Ciclosporine : nausée,	Association Ciclosporine + MTX semble plus efficace sur NAG et PASI mais

Tableau 23. Rhumatisme psoriasique (PsA) : études

Etude	Année	Niveau preuve	Méthode	Participants	Population (H/F)	Intervention	Critères d'évaluations	Durée	Sortie étude	Résultats (seuls les effets + sont listés)	Effets secondaires	Commentaires
			aveugle	MTX ≥3 mois		placebo ± poursuite MTX prednisolone <10mg	score articulaire Larsen et Dale, synovite par échographie			échographie. Augmentation du score de Larsen dans les deux groupes	céphalée, paresthésie crampes hypertricho. 4 EIG	sans effet structural évident et au prix d'arrêts de traitement et d'effets secondaires plus importants.
<b>INTERFERON GAMMA</b>												
Fierlbeck et Rassner, 1990 (201)	1990	3	Étude randomisée en aveugle contre placebo	non précisé	24	Interferon gamma 100µg SC. 1x/j2 sem. puis 3x/semaine diminution 50µg au long cours si effet indésirable.	Ritchie, douleur articulaire de Landsbury, <i>grip strength</i> , circonférence articulaire, mobilité, biologie	28 jours	non précisé	A partir de S4, interféron > placebo	céphalée, asthénie, lésion psoriasis au point injection	Importante réponse du groupe placebo, pas de réponse cutanée, pas de donnée sur les autres variables étudiées
Fierlbeck et Rassner, 1990 (201)	1990	4	étude ouverte	non précisé	56	Interferon gamma 100µg SC. 1x/j2 sem. puis 3x/semaine diminution 50µg au long cours si effet indésirable.	Ritchie, douleur articulaire de Landsbury, <i>grip strength</i> , circonférence articulaire, mobilité, biologie	9 mois	M6 : 20 idem à 9 mois	Peau : pas d'effet score Ritchie : diminution à M3 puis diminution de l'effet à 6 mois.	lésion psoriasis au point de piqûre, syndrome grippal	importance des sorties d'étude de 35,7 %
<b>LEFLUNOMIDE</b>												
<b>Leflunomide</b>												
Kaltwasser et al., 2004 (121)	2004	1	Étude multicentrique randomisée comparative contre placebo	PsA: NAD≥3, NAG≥3, psoriasis ≥3 % corporelle .	190 18-70 ans	leflunomide 100mg/j 3 jours puis 20mg/j ou placebo AINS ou prednisone ≤10mg autorisés	PsARC, ACR20, HAQ, PASI, DLQI	24 semaines	4	amélioration de tous les paramètres. 58,9 % de répondeur au PsARC, p<0,001 et ACR20.	leflunomide: 61 EI dont 12xdiarrhée et 12 EIG ↗ transaminases. placebo :	efficacité du leflunomide

**Tableau 23. Rhumatisme psoriasique (PsA) : études**

Etude	Année	Niveau preuve	Méthode	Participants	Population (H/F)	Intervention	Critères d'évaluations	Durée	Sortie étude	Résultats (seuls les effets + sont listés)	Effets secondaires	Commentaires
											37 EI	
<b>EFAMOL</b>												
<b>Veale et al., 1994 (202)</b>	1994	2	Étude randomisée en double aveugle contre placebo	Psoriasis avec ≥1 articulation atteinte avec ou sans sacroiliite,	38 (14/24)	Efamol marine versus placebo	nombre d'articulations atteintes, dérouillage matinal, indice de Ritchie, prise d'AINS, atteinte cutanée, biologie	1 an	6	pas de différence entre les deux groupes que soient les paramètres analysés	pas de données	faible de échantillon. pas d'amélioration, pas de données de tolérance.
<b>NIMESULIDE</b>												
<b>Sarzi-Puttini et al., 2001 (63)</b>	2001	2	Étude en double aveugle, contre placebo	PsA: NAG≥3	80 18-70 ans	Nimesulide : 100, 200 ou 400mg/j versus placebo	EVA douleur, dérouillage matinal, PsARC, PASI, biologie EVA globale patient+médecin	4 semaines	4	NAD, NAG, EVA 12 douleur : dès S2. Dérouillage matinal aux doses 200 et 400mg/j		Doute sur la pertinence clinique (0,5 à 1,6 points sur NAD et ≤1 point sur NAG) PASI : pas de données !

SpA : spondylarthrite ankylosante ; TTT : traitement ; PBO : placebo ; MTX : méthotrexate ; TDM : tomodensitométrie ; EFR : exploration fonctionnelle respiratoire ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; ATCD : antécédent ; IPD : inter phalangienne distale ; VS : vitesse de sédimentation ; FR : facteur rhumatoïde négatif ; CRP : protéine C-réactive ; ITT : intention de traiter ; ds : durée de séjour ; SLZ : sulfasalazine ; NAG : nombre d'articulations gonflées ; IM : intra musculaire ; NAD : nombre d'articulations douloureuses ; EI : effets indésirables ; SOM : somatostatine ; np : non précisé ; SC : sécable ; DMARDs : *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*

## Tableaux Spondylarthrites indifférenciées

Tableau 24. Spondylarthrites indifférenciées (uSpA) : revues de la littérature

Etude	Titre	Année	Molécule étudiée	Type d'étude	Population (H/F)	Résultats	Commentaires	Référence des études
<b>De Keyser et al., 2003 (203)</b>	<i>Infliximab in patients who have spondylarthropathy: clinical efficacy, safety and biological immunomodulation</i>	2003	TNF	revue générale	6 uSpA	3 études contrôlées avec antiTNF (infliximab), deux études du même auteur (Braun, 2002) la deuxième étant une analyse IRM sur la même population que la première mais sur des SA. 1 étude en ouvert : sur 30 semaines avec n=48 mais 4 uSpA (infliximab)	seule étude de van den Bosch, 2002 semble considérer uSpA (2 patients sur 20) donc une analyse même en sous-groupe n'est pas pertinente	Contrôlées : van den Bosch, 2002 ; Braun, 2002 ; Braun, 2002 Ouvert : Munoz-Villanueva, 2002
<b>Schnarr et al., 2002 (204)</b>	<i>Anti-tumour necrosis factor (TNF) -alpha therapy in undifferentiated spondylarthropathy</i>	2002	TNF	revue générale	11 uSpA	Infliximab : 1 étude comparative de Braun, 2006 citée, 2 études en ouvert : 1 en ouvert ? sur 6 uSpA (Brandt, 2002) 1 étude sur n=10 mais 2 uSpA avec une poursuite à 1 an. etanercept : 1 étude longitudinale, N=10 uSpA	peu de patients inclus. La plus grande série comprend 6 uSpA traitée par TNF, étude en ouvert avec un effet sur BASDAI et BASFI. Pas assez de puissance pour conclure	Van den Bosch, 2000 ; Kruithof, 2001 ; Brandt, 2002
<b>Lee et Veale, 2002 (205)</b>	<i>Management of spondylarthropathy</i>	2002	AINS, Corticoïdes, TNF, mesalazine, pamidronate, thalidomide	revue générale	14 uSpA	AINS : données générales, 2 études sur Cox II et SA. Corticoïdes : données générales sur bolus. Une étude sur injection sous IRM des sacroiliaques (non détaillée) TNF : études de van den Bosch, 2000 et Kruithof, 2001 ; une étude en ouvert (Beaten, 2001) ; 1 uSpA analyse des formes périphériques, étude de Brandt, 2001 sur 6 USpA, Marzo Ortega, 2001 1 USpA (etanercept) Mesalazine : étude sans aveugle comparative ? avec uSpA pamidronate : 1 étude ouvert (Maksymowich, 2001) 3 uSpA. Thalidomide : pas de donnée sur USpA	AINS, corticostéroïdes : même données que SA. Peu de patients avec USpA pour pouvoir faire une analyse correcte (de 1 à 6 patients)	CTC : injection sous IRM : Maini, 1999 ; Beaten, 2001 ; Marzo Ortega, 2001 Mesalazine : Thomson, 2000 ; Pamidronate : Maksymowich, 2001
<b>Baeten et al., 2003 (18)</b>	<i>Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondylarthropathy treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease?</i>	2003	infliximab	revue systématique étude de tolérance	N=107, uSpA : 14	Analyse des données de 3 cohortes de 31 à 36 patients, 191,5 patients années, traitement par infliximab à 5mg/kg en général sauf 1 bras d'une cohorte à 10mg/kgDMARD associé dans 1 à 19 cas, corticostéroïde dans 2 à 8 cas, durée de suivi en patients année : de 44,8 à 191,5.	8 infections sévères, dont 2 uPsa : tuberculose disséminée, arthrite septique. 6 infections modérées, aucune concernant une uSpA. 1 cancer spinocellulaire	Van den Bosch, 2000 ; Brandt, 2000 ; Van den Bosch, 2002

SA : spondylarthrite ankylosante ; DMARD : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

**Tableau 25. Spondylarthrites indifférenciées (uSpA) : études**

Etude	Année	Niveau preuve	Méthologie	Critères diagnostique	Population (H/F)	Intervention	Critères d'évaluations	Durée	Sortie étude	Résultats (seuls les effets + sont listés)	Commentaires
<b>Van den Bosch et al., 2002 (142)</b>	2002	2	Étude en double aveugle vs placebo	ESSG	N=40 SA (8/1), SA +PA (8/2) PsA (9/9), uSpA : (2/1)	infiximab 5mg/kg semaine S0, S2, S6 versus placebo	EVA activité de la maladie à 12 semaines, EVA douleur, évaluation globale par le médecin, VS, CRP, dérouillage matinal, EVA douleur périphérique, nombre d'articulations douloureuses et gonflées, BASDAI, BASFI, Dougados <i>fonctionnal index</i> , PASI	12 semaines	2	score de douleur rachis S12, score articulaire de Dougados S6, dérouillage matinal S2, douleur rachis S1, BASDAI S1, BASFI S12, douleur articulaire périphérique S2, articulation douloureuse S8, douleur nocturne S2, VS S1, CRP S	efficacité globale due infiximab sur des scores d'évaluation globale, d'activité de la maladie et des paramètres biologiques. Mais pas de données en sous-groupe en fonction de la pathologie et uniquement 3uSpA dont 2 sous traitement
<b>Kruihof et al., 2002 (206)</b>	2002	2	Poursuite en ouvert de l'étude précédente (van den Bosch, 2002)	ESSG	N=21 SA (3/0), SA +PA (6/1) PsA (6/3), uSpA : (2/0)	infiximab 5mg/kg semaine S0, S2, S6 puis toutes les 14 semaines	EVA activité de la maladie, EVA douleur, EVA globale médecin, VS, CRP, dérouillage matinal, EVA douleur périphérique, NAG et NAD, BASDAI, BASFI, DFI, PASI	50 semaines	2	Amélioration de tous les paramètres étudiés à S50 sauf pour le PASI. Perdus de vue : non cités EI :19/21 patients	Données sur uSpA sont à utiliser avec prudence car uniquement sur 2 patients.
<b>Collantes-Estevez et al., 2005 (207)</b>	2005	2	Etude randomisée sans placebo	non précisé	N=25 groupe A :11 Rhum pso:2; MICI : 2 SA : 9; uSpA : 2 groupe B :14 AS:9 uSpA:1	première série de perfusions S0 ,S2, S6, S14, S22, S30, puis randomisation en 2 groupes: 5mg/kg /sem. 1sem/6 vs 1 sem/8	évaluation toutes les 8 semaines groupe A, 6 semaines groupe B; BASDAI, BASFI, VS, CRP, ASAS20, données anthropométriques	24 semaines	3 prostatite dyspnée manque efficacité	A S62 : 11/15 groupe A toujours répondeurs; vs 3 du groupe B. 8 du groupe A deviennent répondeurs BASDAI 50 contre 2/9 du groupe B. 9/11 du groupe A et 4/10 du groupe B deviennent répondeurs ASAS20.	infiximab toutes les 6 semaines permet de récupérer une partie des non répondeurs. Une réponse à infiximab est encore possible au bout de 8 semaines. Mais très petit échantillon, disparate. Seulement uSpA.
<b>Carter et al., 2004 (208)</b>	2004	2	Étude comparative randomisée	ESSG	N= 30 uSpA (27/3) 47 ans (22-71) 24/30 périphérique. 13 enthésites 7/30 atcd uréthrite ou cervicite dont 4 chlamydia T	G1: doxycycline 100mg 2x/jour G2: idem +rifampicine 600mg/j	évaluation à mois 1, 3, 6, 9. NF, radiographies sacroiliaques douleur lombaire, dérouillage matinal, douleur nocturne, douleur périphérique, NAG, NAD.	9 mois	5	Différence d'efficacité dans le groupe D+R : dérouillage matinal, NAD, NAG, tendance pour les atteintes périphériques mais p=0,45. 12/15 patients groupe D+R repondeurs. pas effets secondaires sévères.	semble montrer un intérêt sur les formes périphériques mais pas de données quantitatives sur le nombre d'articulations atteintes et la pertinence clinique.

**Tableau 25. Spondylarthrites indifférenciées (uSpA) : études**

Etude	Année	Niveau preuve	Méthologie	Critères diagnostique	Population (H/F)	Intervention	Critères d'évaluations	Durée	Sortie étude	Résultats (seuls les effets + sont listés)	Commentaires
<b>Collantes-Estévez et al., 2003 (209)</b>	2003	2	étude ouvert	en ESSG, Amor uSpA réfractaire = résiste à 3 AINS, SLZ, MTX	N=40 3 uSpA SA :34, MICI : 3, uSpA:3	infiximab 5 mg/kg aux semaines 0,2,6,14,22,30.	5 BASDAI, BASFI, EVA globale maladie par le patient, EVA douleur, SF-36, VS, CRP, ampliation thorax, schôber modifié, occiput mur, doigts sol.	38 semaines	1	amélioration SF-3-, 24 patients atteignent BASDAI 50. ASAS 20: 28, 5 EI : augmentation des transaminases : 2, prostatite infectieuse, réaction anaphylactique, chorioéitinite.	infiximab serait efficace à S38 dans les formes résistantes au traitement. Pas d'analyse détaillée des formes de SpA. Étude en ouvert. Seulement 3 uSpA.

SA : spondylarthrite ankylosante ; SpA : spondylarthrite ankylosante ; VS : vitesse de sédimentation ; CRP : protéine C-réactive ; NAG : nombre d'articulations gonflées ; NAD : nombre d'articulations douloureuses ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; atcd : antécédent ; NF : numération formule sanguine ; SLZ : sulfasalazine ; MTX : methotrexate ; EI : effets indésirables

RECOMMANDATION SUSPENDUE

**Tableau 26. Arthrites réactionnelles : revues de la littérature (revues non systématiques)**

Etude	Titre	Année	Molécules étudiées	Résultats	Conclusion	Référence des études
Palazzi <i>et al.</i> , 2004 (64)	Management of reactive arthritis	2004	AINS, Corticoïdes, SLZ, MTX, ciclosporine Anti-TNF alpha, azathioprine	14 études (schéma des études non précisées)  infections entérocoliques: 5 ECR 4 études ouvertes  infections uro-génitales : 10 essais en ouvert 1 ECR	AINS : effet positif sur la douleur (empirique). Corticoïdes oraux : formes "résistantes" au traitement per os 30-40mg/j, ou intra-articulaire (toivanen, 2000) SLZ : quelques éléments en faveur de l'efficacité de la SLZ sur les atteintes périphériques. Azathioprine : efficace dans une étude. MTX, ciclosporine : pas de preuve d'efficacité anti-TNF alpha: etanercept (abstract cité par Meador, 2002) et infliximab auraient une efficacité.  Traitement antibiotique : non justifié dans les formes installées. Un traitement précoce pourrait réduire la fréquence et la sévérité de l'atteinte articulaire.  Administration précoce de tétracyclines ou érythromycine peut prévenir la survenue d'arthrites en cas d'infections uro-génitales. Les quinolones peuvent favoriser la persistance de Chlamydia dans les articulations.	Toivanen, 2000 ; SLZ Mielants, 1986 ; Zwillich, 1988 ; Trnavsy, 1988 ; Dougados, 1995 ; Clegg, 1996 ; Clegg, 1999 ; Egsmose, 1997 Azathioprine Calin, 1986  Fryden, 1990 ; Lauhio, 1991 ; Toivanen, 1993 ; Locht, 1994 ; Mattila, 1998 ; Sieper, 1999 ; Yli-Kerttula, 2000 ; Yli-Kerttula, 2003  Smieja, 2001 ; Bardin, 1992 ; Panayi, 1989 ; Laasila, 2003 ; Wollenhaupt, 1997 ; Lauhio, 1992 ; Beutler, 1997 ; Dreses-Werringloer, 2000 ; Palazzi, 2001 ; Palazzi, 1997

**Tableau 26. Arthrites réactionnelles : revues de la littérature (revues non systématiques)**

Etude	Titre	Année	Molécules étudiées	Résultats	Conclusion	Référence des études
<b>Van der Linden et van der Heijde, 2000 (210)</b>	<i>Clinical aspects, outcome assessment, and management of ankylosing spondylitis and postenteric reactive arthritis</i>	2000	SLZ, ciprofloxacine	3 ECR	Ciprofloxacine : traitement ≥ 3 mois : pas de diminution des symptômes. Traitement 12 mois : ne modifie pas l'évolution naturelle de la maladie. SLZ : semble efficace chez les patients avec une atteinte périphérique persistante.	Sieper, 1999 ; Wakefield, 1999 ; Clegg, 1999
<b>Meador et al., 2002 (140)</b>	<i>TNF involvement and anti-TNF therapy of reactive and unclassified arthritis</i>	2002	etanercept	1 étude ouverte	Une étude avec etanercept chez 2 patients atteints d'arthrite réactionnelle traités avec 2 injections sous-cutanées 2 fois par semaine pendant 6 mois (abstract)	Meador, 2001
<b>Leirisalo-Repo, 2005 (114)</b>	<i>Reactive arthritis</i>	2005	azithromycine, doxycycline, lymecycline, ciprofloxacine	6 ECR	azithromycine pendant 3 mois : ne modifie pas l'évolution de la maladie. Combinaison rifampicine doxycycline : aurait un effet sur la durée d'évolution sur des SpA évoluant depuis 10 ans, induites par une infection à chlamydia. Impact d'une antibiothérapie initiale sur l'évolution de la maladie : les études sont peu contradictoires. Traitement de fond classique: rémission clinique plus rapide sous salazopirine que sous placebo.	Kvien, 2004 ; Carter, 2005 ; Lauhio, 1991 ; Laasila, 2003 ; Yli-Kerttula, 2000 ; Yli-Kerttula, 2003 ; Egsmose, 1997

SLZ : sulfasalazine ; MTX : methotrexate ; ECR : essai contrôlé randomisé

**Tableau 27. Arthrites réactionnelles : études**

Etude	Année	Type étude	Niveau preuve	Participants	Effectif (H/F)	Intervention	Critères évaluation	Durée	Sortie étude	Résultats, seuls effets + sont listés	Commentaires
<b>ANTIBIOTIQUES</b>											
<b>Toivanen et al., 1993 (187)</b>	1993	ECR	4	arthrite réactionnelle	36	Ciprofloxacine 500X2/jour vs placebo	NAG, arthralgie, douleur au mouvement, dérouillage matinal, enthésite, VS, CRP	Ritchie,	6 mois 2	Ciprofloxacine à 6 mois : résultats avant / après amélioration des arthralgies 3,24 vs 2,65 (p = 0,02) Les 2 groupes douleur au mouvement : s'améliorent mais sur 3,76 vs 5,41 (p = 0,027) des critères différents. dérouillage matinal : 2,94 vs 5,12 (p = 0,015) Placebo indice Ritchie : 1,84 vs 5,84 (p = 0,003) VS : 14,9 vs 22,4 (p=0,048)	
<b>Sieper et al., 1999 (211)</b>	1999	ECR	2	arthrite réactionnelle, arthrite asymétrique après urétrite symptomatique ≤4 semaines avant infection : preuve bactériologique ou immunologique	104	Ciprofloxacine 500X2/jour vs placebo	NAG, évaluation globale par le patient et le médecin, douleur	CRP	90 jours 7	55 arthrites réactionnelles. la ciprofloxacine ne modifie pas l'évolution naturelle de la maladie, sauf peut-être au début en cas d'infection par chlamydia. Rémission: CIP: 37,5 % vs PCB 0 % à 6 mois mais l'écart se réduit à 12 mois (66,7 % versus 50 %)	
<b>Yli-Kerttula et al., 2000 (212)</b>	2000	ECR	2	arthrite réactionnelle, arthrite asymétrique et entérite ou urétrite symptomatique de quelques jours à quelques mois. corticoïdes locaux et AINS autorisés. Durée <3mois. Pas d'antibiotiques depuis 10 jours.	62 (35/27)	Ciprofloxacine 500X2/jour vs placebo	NAG, arthralgie, douleur au mouvement dérouillage matinal, évaluation globale par le médecin, enthésite, VS, CRP	Ritchie,	1 an 0	Pas de différence entre les deux groupes à 1an	La ciprofloxacine ne modifie pas l'évolution naturelle de la maladie.

**Tableau 27. Arthrites réactionnelles : études**

Etude	Année	Type étude	Niveau preuve	Participants	Effectif (H/F)	Intervention	Critères évaluation	Durée	Sortie étude	Résultats, seuls effets + sont listés	Commentaires
<b>Yli-Kerttula et al., 2003 (188)</b>	2003	ECR	4	arthrites réactionnelles	53 (30/23)	Ciprofloxacine 500X2/jour vs placebo pendant 3 mois	NAG, score de gonflement articulaire, schöber, distance doigts-sol, ampliation thoracique.	4-7 ans	0	Compléteurs : infections gastro-intestinales et urogénitales. Suivi après 3 mois en ouvert (aveugle non maintenu). 45/53 HLAB27, Nombre d'évolutions chroniques : : CIP:2/26 PCB: 11/27 p=0,006. Rémission : CIP: 24/26 PCB 16/27 p=0,006	Ciprofloxacine : possible prévention d'un rhumatisme inflammatoire. Pas de détails sur les modalités d'inclusion, le germe en cause. Nombre d'infections gastro-intestinales et urogénitales non précisés chez les compléteurs.
<b>Wakefield et al., 1999 (213)</b>	1999	ECR	2	arthrite réactionnelle et uvéite antérieure.	72	Ciprofloxacine 750X2/jour vs placebo	NAG, douleur, raideur matinale, limitation des amplitudes.	1 an	27	28 patients avec une arthrite réactionnelle : pas d'effet significatif sur les variables mesurées.	Pas de données bactériologiques, peu de précisions sur l'inclusion, pas de données sur les TTT associés ni sur les effets secondaires.
<b>Hoogkamp-Korstanje et al., 2000 (214)</b>	2000	ECR	4	<18 ans, arthrite liée à Yersinia <5 ans. Corticoïdes, salazopirine, antiacides, dérivés de la théophylline interdits.	18 (10/8)	ciprofloxacine 500X2/jour pendant 3 mois vs placebo.	Score EVA articulaire, douleur, appréciation globale par le patient.	1 an	2	durée moyenne d'évolution: 1,9 ans (DS 1,4). Résultat : Ciprofloxacine : 6/7 guéris Placebo : 5/9 guéris.	méthodologie discutable dont les critères d'évaluation et l'analyse statistique sur un petit effectif.
<b>Astrauskiene, 2003 (191)</b>	2003	ouvert compa-rative	4	<16 ans, arthrite <=3 mois, infection clinique <4 semaines avant. Tous bénéficient d'un traitement par AINS.	138	amoxicilline vs amoxicilline + Acide clavulanique vs placebo. ATB ~ 40mg/kg <2g/j	rémission, NAG	3 mois	11	Rémission à 3 mois: Amox: 24/50 (48 %), PCB: 6/46 (13 %) p<0,01 ; Amox+Clav : 24/50 (58,5 %) PCB 6/46 (13 %) p<0,001. Pas de différence entre les antibiotiques ni selon la durée du traitement 14 ou 28 jours). 2/3 infections ORL	La plupart des infections sont ORL. Pas de données bactériologiques notamment streptocoque.

Tableau 27. Arthrites réactionnelles : études

Etude	Année	Type étude	Niveau preuve	Participants	Effectif (H/F)	Intervention	Critères évaluation	Durée	Sortie étude	Résultats, seuls effets + sont listés	Commentaires
Laasila <i>et al.</i> , 2003 (189)	2003	cohorte rétrospective	4	Patients d'une étude antérieure. Suivi par courrier.	17 (11/6)	Lymercycline vs placebo, suivi à 10 ans.	douleur lombaire, NAD, NAG	10 ans	np	Durée d'évolution 10,4 (8,2-11,5) 9 traités, 8 placebo. Pas de différence entre les 2 groupes, dont radiographies.	Pas de modification de l'évolution naturelle de la maladie sous lymecycline.
Kvien <i>et al.</i> , 2004 (190)	2004	ECR	2	16-65 ans, arthrite inexpliquée, durée ≤ 2 mois, NAG ≤ 6, pas d'AINS ou corticoïde 2 mois avant.	152	azithromycine 1g/j vs placebo	activité de la maladie par le médecin et le patient, douleur, NAG : 56	6 mois	48	Pas de différence en ITT. Plus d'effets secondaires dans le groupe TTT (81 vs 71), significatif pour les troubles gastro-intestinaux.	
<b>SALAZOPYRINE</b>											
Clegg <i>et al.</i> , 1996 (112)	1996	ECR	2	arthrite réactionnelle ≤ 6 mois, ≥ arthrite sauf hanche et épaule, HLA B27+ ou conjonctivite, urétrite, blennorragie, balanite circonécée inexpliquée. AINS à dose stable pendant l'étude	134 (90/10)	sulfasalazine 2g/j vs placebo	dérouillage matinal, douleur nocturne, douleur globale, <i>spondylitis fonctionnal index</i> , NAD, dactylite, <i>index enthésopathie, spondylitis articular index</i> , ampliation thoracique, distance doigts-sol, schöber, évaluation globale medecin, VS, CRP	36 semaines	28	Différence sur le <i>spondylitis articular index</i> SSA: -1,4+/-3,7 PCB -0,2+/-3 p=0,5 ; VS SSA: -12,5+/-23,1 PCB : -1,6+/-16,8 p<0,001( résultat en variation par rapport au valeur à <i>baseline</i> ). Une analyse longitudinale permet de trouver une amélioration avec ≤0,05 pour: évaluation globale par le médecin, NAG, NAD, VS.	Données peu concluantes pas de détails chiffrés sur l'étude longitudinale. Pas de données bactériologiques. La différence sulfasalazine vs placebo n'est pas significative. : 62,3 vs 27,7 (p= 0,09)
Egsmose <i>et al.</i> , 1997 (113)	1997	ECR	2	<18 ans, arthrite réactionnelle active ≤ 4 semaines, ≥ 1 articulation gonflée, résistant aux AINS.	79 (58/21)	sulfasalazine 2g/j versus placebo	EVA douleur, NAG : 52, VS. Rémission complète (pas de fièvre, douleur sacro-iliaque, atteinte périphérique, extra-articulaire, enthésopathie.	6 mois	23	1/3 syndrome de Reiter, 2/3 La sulfasalazine ne modifie pas l'évolution naturelle de la maladie. Pas de différence entre les groupe en ITT ou chez les compléteurs ni chez les patients en rémission.	

ECR : essai contrôlé randomisé ; NAG : nombre d'articulations gonflées ; NAD : nombre d'articulations douloureuses ; VS : vitesse de sédimentation ; CRP : protéine C-réactive ; CIP : ciprofloxacine ; TTT : traitement ; DS : durée de séjour ; ATB : antibiotique ; np : non précisé ; ITT : intention de traiter

# Traitements non médicamenteux des spondylarthrites

## 1. Traitements physiques

### Publications retenues après sélection méthodique de la littérature

Outre les essais randomisés présentés ci-dessous, l'analyse de la littérature retrouve

- une méta analyse réalisée dans le cadre de la *Cochrane Library* et publiée en 2004 (215) dans laquelle les auteurs ont retenu 6 études comparatives randomisées.
- une revue systématique publiée en 2006 (216) en vue d'apporter un complément des données issues de publications d'essais cliniques comparatifs prospectifs postérieures à la revue *Cochrane* (7 essais contrôlés randomisés) et d'évaluer quels exercices sont les plus appropriés pour les patients atteints de spondylarthrite.

Ces études rapportent trois sortes de comparaisons des prises en charge :

- réalisation d'exercices individuels à domicile *versus* absence d'exercices ;
- travail en groupe *versus* exercices individuels à domicile ;
- comparaison d'exercices individuels ou en groupe associés ou non à une crénothérapie.

### 1.1 Modes de prise en charge

#### 1.1.1 Exercices individuels à domicile *versus* pas d'exercice

Quatre études contrôlées randomisées de niveau 2 (217-220) sont disponibles.

Chez 155 patients analysés sur 200 inclus (75 sorties d'essai dans le groupe actif contre 80 dans le groupe témoin), Sweeney *et al.* montrent une supériorité des exercices pour l'efficacité auto-évaluée ( $p < 0,045$ ), l'activité aérobie ( $p 0,01$ ) et la mobilité ( $p \leq 0,005$ ) (niveau de preuve 2), sans amélioration significative des indices d'activité de la maladie (BASDAI), de fonction (BASFI,  $p = 0,08$ ) ou de l'évaluation globale par le patient. La durée du dérouillage matinal n'est pas incluse en tant que telle mais comprise dans le BASDAI. L'indice de Schöber n'a pas été étudié (niveau de preuve 2) (217).

L'étude de Kraag *et al.* (218) rapporte le suivi prospectif de 53 patients porteurs d'une forme axiale prédominante de spondylarthrite répartis en un groupe « exercices » (kinésithérapie à domicile ou sur le lieu de travail [2 à 4 fois par mois] et exercices quotidiens en autoprogramme) et un groupe témoin, stratifiés sur l'âge (35 ans). L'évaluation, faite en aveugle à 4 mois sur 52 patients (1 sortie d'essai dans le groupe « exercices ») a donné les résultats intergroupe suivants en intention de traiter :

Critère principal (distance doigt-sol) : -6,3 ( $p < 0,001$ ) en faveur du groupe « exercices ».

Critères secondaires : score fonctionnel composite -4,11 ( $p < 0,001$ ) en faveur du groupe « exercices », les autres critères n'étant pas significativement différents (EVA douleur, distance mur-occiput et indice de Schöber). L'analyse d'efficacité a donné les mêmes taux de significativité.

Cette première partie de l'étude a été suivie (221) d'une inversion des stratégies pendant 4 mois supplémentaires, mais conduites avec moins de rigueur dans les 2 bras (les patients du bras « exercices » initial devaient poursuivre leurs exercices, avec si besoin l'appui d'un kinésithérapeute ; les patients du groupe témoin initial suivaient le protocole utilisé en première

période pour le groupe « exercices », mais le recours au kinésithérapeute était moins fréquent). 46 patients ont pu être évalués à la fin de cette 2<sup>ème</sup> période. Les résultats ont été moins probants que pour la première période, tant en comparaisons intra groupe (pour le groupe témoin initial, seul le score fonctionnel s'est amélioré significativement à l'issue de la 2<sup>ème</sup> période, active) que intergroupe, pouvant refléter l'affaiblissement des protocoles. Ainsi, l'amélioration du critère principal (distance doigts-sol) entre M0 et M8 était significativement meilleure dans le groupe « exercices initialement » que dans le groupe « témoin initialement » (-8,9 cm ;  $p = 0,038$ ) ainsi que le score fonctionnel (19,1 ;  $p < 0,001$ ) ; la différence pour les autres critères n'atteignant pas le seuil de significativité.

Lim *et al.* (219) ont suivi 50 patients qui étaient sans activité physique régulière depuis au moins 6 mois répartis (25/25) par randomisation en deux groupes : l'un instruit et entraîné aux exercices à réaliser seuls à domicile 30 min par jour (relaxation musculaire, souplesse, renforcement musculaire et respiratoire, redressement du rachis) durant 8 semaines, l'autre ne recevant aucune prise en charge physique.

A la fin des 8 semaines, le groupe « exercice à domicile » avait des scores significativement plus favorables que le groupe témoin pour la fonction (BASFI  $p < 0,0001$ ), la douleur (EVA  $p < 0,0001$ ) et la dépression (Echelle de dépression de Beck :  $p < 0,0001$ ).

L'étude de Ince *et al.* (220) a porté sur 30 patients sous AINS et sulfasalazine pour une spondylarthrite répondant aux critères de New-York modifiés, répartis (15/15) en un groupe « intervention » et un groupe témoin sur 12 semaines. Tous les participants étaient informés des exercices bénéfiques pour leur maladie, mais seul le groupe « intervention » a bénéficié d'un entraînement supervisé pour ces exercices. La publication ne précise pas si les exercices étaient supervisés et réalisés à domicile. Les exercices consistaient en :

- période d'échauffement : exercices aérobies (10 min) + stretching (5 min) ;
- période principale : exercices aérobies (20 min) ;
- période de récupération : exercices respiratoires (10 min) + stretching (5 min).

L'évaluation en début et en fin d'étude reposait sur des critères cliniques (distances menton-thorax, mur-occiput et doigt-sol, indice de Schöber modifié, ampliation thoracique), des mesures inclinométriques de flexion (hanches, rachis lombaire, thorax), la capacité vitale et la capacité de travail physique.

A la fin de l'essai (3 mois), l'amélioration était significativement supérieure dans le groupe « exercices » pour l'ampliation thoracique ( $p = 0,05$ ), les distances menton-thorax ( $p = 0,01$ ), occiput-mur ( $p = 0,02$ ) et le test de Schöber modifié ( $p = 0,02$ ). Seule l'amélioration de la distance doigt-sol n'atteignait pas la significativité. La mobilité rachidienne n'était pas significativement différente entre les 2 groupes pour 5 mesures sur 6. La capacité de travail physique était significativement améliorée dans le groupe « exercices » ( $p = 0,04$ ) de même que la capacité vitale ( $p = 0,02$ ).

La méta-analyse *Cochrane* (215) retrouve une différence significative en faveur des exercices à domicile pour la douleur évaluée par le patient (DMP<sup>17</sup> 0,56 ; IC 95 : 0,20 – 0,92) à partir des données de l'étude de Sweeney *et al.* (217).

---

<sup>17</sup> Amplitude de l'effet (*effect size* : ES) mesurée par la différence des moyennes pondérées

## Conclusion

Les exercices individuels sont partiellement efficaces dans le traitement des formes axiales prédominantes de spondylarthrite, y compris s'ils sont réalisés en autoprogrammes à domicile (niveau de preuve 2).

### 1.1.2 Travail en groupe supervisé *versus* exercices individuels à domicile

Outre la méta analyse *Cochrane*, 4 études contrôlées randomisées ont comparé ces deux modes d'exercices (222-225).

Deux études (222,223) sur de faibles effectifs ( $n \leq 45$ ), n'ont pas permis de retenir des différences significatives entre les groupes « travail en groupe supervisé par un kinésithérapeute » et « exercices individuels » en ce qui concerne la durée du dérouillage matinal, la souplesse cervicale, l'expansion thoracique, l'indice de Schöber, la distance doigts-sol, la distance tragus-mur, la fonction (BASFI). La plus récente des deux (223) pêchait en outre par une mauvaise comparabilité des groupes (exercice individuel à domicile non supervisé 6 semaines [ $n=15$ ], hydrothérapie et exercices en établissement 6 semaines [ambulatoire] et à domicile [ $n = 15$ ], ou hydrothérapie et exercices supervisés en institution 3 semaines [ $n = 15$ ]), un taux élevé et hétérogène de sorties d'essai (de 13 % à 43 % selon les groupes). La publication signale une amélioration en fin de traitement en faveur de l'hydrothérapie pour les scores de douleur et de rigidité (EVA) et pour la rotation cervicale, mais sans préciser clairement les groupes comparés, qui n'était pas retrouvée à 6 mois (niveau de preuve 4).

La troisième (224), avec un effectif plus conséquent ( $n = 144$ ) et un évaluateur « aveugle », a montré une efficacité significativement supérieure ( $p < 0,05$ ) pour la mobilité du rachis, la forme physique, l'appréciation globale du changement par le patient et la santé (HAQ-S) chez les patients qui bénéficiaient de séances hebdomadaires en groupe, en sus de l'autoprogramme identique dans les deux groupes (niveau de preuve 2). Cette étude a fait l'objet d'une prolongation (226) qui a montré que le maintien des patients au sein d'un groupe à la fois prolongeait le bénéfice obtenu, la durée des exercices à domicile (1,9 h vs 1,2 ;  $p < 0,05$ ) avec une différence significative des scores (critère principal) mesurant la santé (HAQ-S) et la fonction globales. L'étude randomisée publiée par Bakker *et al.* en 1994 (225) reprend dans une démarche médico-économique les données de l'étude de Hidding *et al.* présenté ci-dessus (224).

La méta-analyse *Cochrane* (215) montre une différence significative en faveur des exercices supervisés en groupe par rapport aux exercices à domicile pour la douleur et la douleur (EVA) évaluée par le patient (DMP -3,90 ; IC 95 : -7,74 – 0,06) sur les données de Helliwell *et al.* (223) et pour l'indice de Schöber à 3 mois (DMP 2,00 ; IC 95 : 0,15 – 3,85) mais pas après le traitement, sur les données de l'étude de Analay *et al.* (222).

## Conclusion

Le travail de kinésithérapie supervisé en groupe est plus efficace à court et à moyen terme que les exercices individuels dans le traitement des formes axiales prédominantes de spondylarthrite (à partir d'une étude de niveau de preuve 2).

### 1.1.3 Hydrothérapie, balnéothérapie et crénothérapie en groupes *versus* exercices individuels

Trois essais comparatifs ont été retenus (227-229).

Sur le plan clinique, les auteurs concluaient à des différences significatives entre les groupes en termes de qualité de vie et d'incapacité fonctionnelle.

L'étude comparative randomisée de van Tubergen *et al.* a inclus 120 patients (227) répartis en 3 groupes : 3 semaines d'hydrothérapie standardisée dans une station thermale autrichienne *versus* 3 semaines d'hydrothérapie standardisée dans une station thermale néerlandaise *versus* absence d'hydrothérapie (uniquement exercices habituels à domicile). Le suivi se poursuivait durant 37 semaines. Une fois les données poolées dans un indice composite incluant la fonction, l'appréciation globale du bien-être par le patient, la douleur et la durée de la raideur matinale, l'amélioration est significativement supérieure chez les patients bénéficiant d'une créno-balnéothérapie avec exercices en groupe par rapport à ceux ayant bénéficié d'une rééducation hebdomadaire à domicile, à 4 et 16 semaines, mais ce bénéfice disparaît à 28 et 40 semaines.

L'évaluation globale de la maladie par le patient tend à être meilleure dans le bras associant l'hydrothérapie (215) :

- Douleur (EVA) :
  - à 4 semaines : ES = 2,22 ; p = 0,03 en faveur du groupe avec hydrothérapie ;
  - à 16 semaines : ES = 2,26 ; p = 0,02 ;
  - à 28 semaines : ES = 1,08 ; p = 0,3 ;
  - à 40 semaines : ES = 0,62 ; p = 0,5
- Evaluation globale par le patient (EVA) :
  - à 4 semaines : ES = 2,16 ; p = 0,03 ;
  - à 16 semaines : ES = 2,01 ; p = 0,04 ;
  - à 28 semaines : ES = 1,92 ; p = 0,05 ;
  - à 40 semaines : ES = 0,08 ; p = 0,9.

L'activité de la maladie et la fonction ne sont pas améliorées par l'association à l'hydrothérapie (niveau de preuve 2) :

- Activité de la maladie (BASDAI en cm) :
  - à 4 semaines : traitement : 3,82+/-2,24 vs contrôle 4,08+/-2,01 ; ES = 0,64 ; p = 0,5 ;
  - à 16 semaines : traitement : 3,32+/-2,22 vs contrôle 3,91+/-2,10 ; ES = 1,41 ; p = 0,2 ;
  - à 28 semaines : traitement : 3,82+/-2,20 vs contrôle 3,68+/-1,79 ; ES = 0,37 ; p = 0,7 ;
  - à 40 semaines : traitement : 4,07+/-2,18 vs contrôle 4,04+/-1,91 ; ES = 0,08 ; p = 0,9.
- Fonction (BASFI en cm) :
  - à 4 semaines : traitement : 3,62+/-2,08 vs contrôle : 4,24+/-2,17 ; ES = 1,50 ; p = 0,1 ;
  - à 16 semaines : traitement : 3,91+/-2,24 vs contrôle : 4,21+/-2,27 ; ES = 0,69 ; p = 0,5 ;
  - à 28 semaines : traitement : 4,24+/-2,36 vs contrôle : 4,34+/-2,20 ; ES = 0,23 ; p = 0,8 ;
  - à 40 semaines : traitement : 4,40+/-2,07 vs contrôle : 4,33+/-2,16 ; ES = 0,17 ; p = 0,9.

En 2006, Altan *et al.* (228) ont comparé la créno-balnéothérapie (ambulatoire, 30 min/j durant 3 semaines) associée à des exercices quotidiens *versus* exercices quotidiens seuls, chez 60 patients atteints d'une forme axiale de spondylarthrite, dans un essai prospectif randomisé de niveau 2. Les deux groupes ont poursuivi les exercices durant 6 mois au total et ont été évalués (évaluateur « aveugle ») au début de l'essai, à 3 semaines et à 6 mois. 54 patients ont pu être inclus dans l'analyse statistique, qui a montré une différence significativement supérieure en faveur du groupe balnéothérapie :

- à 3 semaines, sur le BASDAI (-1,05 ; p < 0,01), le score total du *Nottingham Health Profile* (NHP) (-51,07 p < 0,01) mais ni le BASFI ni le DFI, la douleur évaluée par le NHP mais pas

en EVA diurne ni nocturne, la fatigue évaluée par le NHP (- 22,15 p < 0,01), le sommeil évalué par le NHP (-2,26 p < 0,05), les évaluations globales par le médecin (-0,32 p < 0,05) et par le patient (-0,54 p < 0,05) évaluées sur une échelle de Lickert (1 à 5).

- à 6 mois, uniquement sur l'indice de Schöber modifié (0,20 p < 0,05) et l'évaluation globale par le patient (-0,46 p < 0,05).

L'essai prospectif randomisé de Yurtkuran *et al.* publié en 2005 (229) a comparé la balnéothérapie en station thermale (balnéothérapie et application de boues thermales pendant 3 semaines) seule, et associée à 1 g de naproxène (avec 400 mg de misoprostol) et au naproxène (+ misoprostol) sans balnéothérapie, chez 61 patients atteints d'une forme axiale pure de spondylarthrite. Tous les patients réalisaient 20 min d'exercices respiratoires et posturaux quotidiens pendant les 6 mois de l'étude. L'évaluation (évaluateurs « aveugles ») était faite à l'entrée dans l'étude, à 3 semaines (fin de la balnéothérapie) et à 6 mois (niveau de preuve 2). L'analyse à 6 mois montre la supériorité de la balnéothérapie (seule ou associée au naproxène) par rapport au naproxène seul. Les résultats détaillés sont colligés dans le tableau 28.

**Tableau 28 – Créno-balnéothérapie versus AINS : résultats de l'étude de Yurtkuran *et al.*, 2005 (229)**

	Balnéo (G1)	Balnéo+AINS (G2)	AINS (G3)	G1 - G2	G1 - G3	G2 - G3
Douleur matinale (EVA)	-28,0 ± 18,9	-28,0 ± 21,2	-20,8 ± 19,5	ns	p<0,05	p<0,05
Douleur nocturne (EVA)	-26,2 ± 24,6	-24,5 ± 22,7	-14,3 ± 25,7	ns	p<0,05	p<0,05
Raideur matinale (min)	-15,5 ± 11,5	-30,1 ± 17,4	-08,8 ± 15,4	p<0,05	p<0,05	p<0,01
VS (mm)	-0,1 ± 1,3	-0,2 ± 1,6	0,05 ± 2,11	ns	ns	ns
Bien-être global (0-10)	0,5 ± 0,12	0,5 ± 2,34	0,1 ± 1,8	ns	p<0,05	p<0,05
Distance mur-occiput (cm)	-0,9 ± 3,9	-0,9 ± 2,4	-1,2 ± 5,0	ns	p<0,05	p<0,05
Ampliation thoracique (cm)	1,2 ± 0,9	0,7 ± 1,7	0,3 ± 1,6	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Distance doigt-sol (cm)	-0,9 ± 3,8	-0,9 ± 5,0	-0,5 ± 4,3	ns	p<0,05	p<0,05
Indice de Schöber (cm)	0,4 ± 1,6	0,2 ± 0,9	0,1 ± 1,5	ns	p<0,05	ns
DFI (score de 0 à 40)	-0,2 ± 1,2	-0,2 ± 1,8	0,0 ± 2,6	ns	p<0,01	p<0,01

## Conclusion

La créno-balnéothérapie avec exercices en groupe est plus efficace à court et à moyen terme que les exercices seuls (niveau de preuve 2).

La créno-balnéothérapie associée ou non au naproxène est plus efficace à 6 mois que le naproxène seul (niveau de preuve 2).

## 1.2 Techniques

L'étude randomisée (niveau 2) de Fernández-de-las-Peñas *et al.* (230) compare sur 4 mois deux types d'exercices, l'un dit « conventionnel », l'autre proposé par les auteurs (« à l'étude ») sur un échantillon de 45 patients, la plupart traités par AINS. Quarante-vingt dix pour cent pratiquaient des exercices en piscine depuis deux ans.

Chaque groupe était supervisé par un rééducateur et comprenait 15 sessions d'une heure chacune. Les exercices dans les deux groupes étaient les suivants :

**Groupe 1** - exercices « conventionnels » 20 exercices d'assouplissement cervical, thoracique, lombaire, stretching des muscles érecteurs spinaux, et un travail ventilatoire.

**Groupe 2** - exercices « à l'étude » (rééducation posturale globale) : stretching des muscles des chaînes courtes : travail excentrique des muscles érecteurs, stretching des muscles des chaînes postérieures et de la région pelvienne. Les sessions se répartissent de façon hebdomadaire.

Dans le bras « exercices à l'étude » le BASMI ( $p < 0,01$  ; tous items améliorés sauf la distance tragus-mur) et le BASFI ( $p = 0,04$ ) étaient améliorés par rapport au groupe témoin. La différence pour le BASDAI n'était pas significative.

A l'issue de l'étude *princeps*, les patients des 2 groupes ont poursuivi leurs exercices hebdomadaires respectifs durant un an, avec une surveillance mensuelle. Comparativement à la fin de l'étude *princeps*, seule l'évolution du BASDAI était significativement meilleure (0,8 vs 1,7 ;  $p = 0,04$ ) dans le groupe « exercices à l'étude » versus « exercices conventionnels ». Mais comparativement au début de l'étude *princeps*, l'évolution était en faveur des « exercices à l'étude » pour l'indice de Schöber modifié (0,6 cm vs 0,1 ;  $p = 0,03$ ), la flexion latérale lombaire (1,4 cm vs 0,6 ;  $p = 0,001$ ), la distance intermalléolaire (5 cm vs 1,4 ;  $p = 0,01$ ) et le BASFI (-5,1 vs -1 ;  $p = 0,008$ ).

Une équipe de Bath a évalué en 1987 l'efficacité du stretching sur l'amplitude des mouvements de la hanche chez 39 patients hospitalisés successifs porteurs de lésions radiologiques typiques d'une spondylarthrite ankylosante (231). L'intervention dans le groupe actif ( $n = 27$ ) consistait en une série de 3 cycles de contraction – relaxation – étirement passif des groupes musculaires, répétée quotidiennement pendant 3 semaines. L'évaluation en aveugle par un tiers a montré une amélioration significativement supérieure de tous les critères de jugement pour le groupe « stretching » : extension, genou en extension ( $2,4^\circ$  vs  $-0,4^\circ$   $p < 0,02$ ) ; extension, genou fléchi ( $3,2^\circ$  vs  $-0,1^\circ$   $p < 0,02$ ) ; abduction unilatérale ( $3,5^\circ$  vs  $0,08^\circ$   $p < 0,02$ ) ; abduction bilatérale : distance intermalléolaire (10,0 cm vs 3,8 cm  $p < 0,01$ ) ; rotation interne ( $4,7^\circ$  vs  $-0,9^\circ$   $p < 0,02$ ) et rotation externe ( $6,6^\circ$  vs  $1,0^\circ$   $p < 0,02$ ) à l'exception de la flexion ( $7,5$  vs  $3,8$ , NS).

Les études citées dans le paragraphe 1.1.1 (Exercices individuels à domicile versus pas d'exercice) (218-220) comparant les exercices à domicile versus pas d'exercice ont montré l'efficacité des techniques suivantes :

- apprentissages posturaux – travail de la mobilité du rachis, de la cage thoracique et des articulations périphériques – renforcement en endurance musculaire (dont des techniques proprioceptives), par le kinésithérapeute et en autoprogramme (218) ;
- relaxation musculaire - travail de la souplesse - renforcement musculaire et respiratoire - redressement du rachis : 30 min par jour durant 8 semaines (219) ;
- échauffement [exercices aérobies (10 min) + stretching (5 min)] - exercices aérobies (20 min) - récupération [exercices respiratoires (10 min) + stretching (5 min)] (220).

### 1.3 Qui peut en bénéficier ?

Van Tubergen et Hidding (232) ont publié en 2002 une revue générale concernant les traitements physiques des spondylarthrites ankylosantes. Les articles sélectionnés sont identiques à ceux recensés dans la revue *Cochrane* de 2004 (215). Dans cette publication, les auteurs ont tenté de définir les malades pouvant le plus bénéficier d'un traitement physique avec hydrothérapie. Malgré l'hétérogénéité des critères d'inclusion et des mesures d'évaluation, les auteurs concluent à un possible bénéfice de ces traitements pour tous les types d'atteintes de spondylarthrite ankylosante (niveau de preuve 3).

### 1.4 Etudes coût-efficacité

La recherche de la littérature a identifié 2 études évaluant le rapport coût/efficacité des traitements non médicamenteux : une étude comparant les exercices en groupe et des exercices individuels à domicile (225) et une étude comparant des exercices individuels ou en groupe, associés ou non à une hydrothérapie (233).

Les 2 études se fondaient sur un recueil prospectif de données collectées pendant un essai contrôlé randomisé. Les 2 études concernaient les Pays Bas. L'étude de van Tubergen *et al.* (233) était de bonne qualité méthodologique et celle de Bakker *et al.* (225) était satisfaisante. Les méthodologies et caractéristiques de ces études sont données dans le tableau 29.

L'étude de Bakker *et al.* comparant le travail en groupe aux exercices individuels à domicile a été décrite plus haut. Sur le plan économique, les auteurs notaient une diminution des coûts directs médicaux de 379 US\$<sub>1991</sub> (-44 %) pour les exercices en groupe et de 257 US\$<sub>1991</sub> (-35 %) pour les exercices à domicile, soit une différence de 122 US\$<sub>1991</sub> par an et par patient. Les coûts additionnels relatifs à la prise en charge en groupe s'élevaient à 531 US\$<sub>1991</sub> par patient et par an. Les auteurs concluaient que les gains en efficacité constatés avec les exercices en groupe représentaient en moyenne un surcoût de 409 US\$<sub>1991</sub> par an et par patient (225).

L'étude de van Tubergen *et al.* (233) comparait 3 stratégies de traitement : 3 semaines d'hydrothérapie standardisée dans une station thermale autrichienne *versus* 3 semaines d'hydrothérapie standardisée dans une station thermale néerlandaise *versus* absence d'hydrothérapie (exercices physiques uniquement). Le suivi se poursuivait durant 37 semaines. Sur le plan clinique, les auteurs concluaient à des différences significatives entre les groupes en termes de qualité de vie et d'incapacité fonctionnelle. Sur le plan économique, les coûts moyens totaux directs par patient étaient de 3 023 €<sub>1999</sub> et de 3 240 €<sub>1999</sub> pour les groupes avec hydrothérapie *versus* 1 754 €<sub>1999</sub> pour le groupe contrôle. Le ratio coût-efficacité marginal par unité gagnée en terme d'incapacité fonctionnelle (sur une échelle de 1 à 10) était de 1 269 €<sub>1999</sub> (IC95 %[497-3 316]) pour le groupe hydrothérapie en Autriche et de 2 477 €<sub>1999</sub> (IC95 %[601-12 098]) pour le groupe hydrothérapie aux Pays Bas. Les coûts par QALYS s'élevaient respectivement à 7 465 €<sub>1999</sub> (IC 95 %[3 294-14 686]) et à 18 575 €<sub>1999</sub> (IC95 %[3 678-114 257]). Les auteurs concluaient à des rapports coût/efficacité et coût/utilité favorables de l'hydrothérapie en complément d'un traitement standard par rapport à un traitement standard seul.

**Tableau 29. Caractéristiques méthodologiques, résultats et conclusions des études évaluant le rapport coût/efficacité des traitements non médicamenteux dans la spondylarthrite ankylosante**

Etude	Population (taille de l'échantillon, population source, critères diagnostiques, méthode, durée du suivi)	Stratégies	Coûts estimés	Résultat	Conclusion
Bakker <i>et al.</i> , 1994 Pays (225)	144 patients Ville Critères de New York modifiés Recueil prospectif au sein d'un essai contrôlé randomisé 9 mois	Séances individuelles quotidiennes à domicile <i>versus</i> séances individuelles quotidiennes d'exercices à domicile + 3h/semaine d'exercices supervisés en groupe	Coûts médicaux directs	Coûts médicaux directs moyens par patients : - 379 US\$1991 (exercices en groupe) et - 257 US\$1991 (exercices individuels) Surcoût annuel moyen par patient des exercices en groupe : + 531 US\$1991	Surcoût des séances estimé à 409 US\$/par an/patient pour un bénéfice clinique en termes de mobilité, fitness et incapacité fonctionnelle.
Van Tubergen <i>et al.</i> , 2002 Pays (233)	120 patients Ville Critères de New York modifiés Recueil prospectif au sein d'un essai contrôlé randomisé 40 semaines	3 semaines d'hydrothérapie à Bad Hofgastein, Autriche (groupe 1) <i>versus</i> 3 semaines hydrothérapie à Arcen, Pays Bas (groupe 2) <i>versus</i> 3 semaines à domicile sans hydrothérapie (groupe 3 ou contrôle)	Coûts directs et indirects	Coûts totaux moyens par patient : groupe 1 : 3 023€1999 groupe 2 : 3 240€1999 Groupe 3 : 1 754€1999 Coût efficacité marginal : groupe 1 : 1 269 €1999 (IC95 %[497-3 316]) groupe 2 : 2 477 €1999 (IC95 %[601-12 098]) Coût/QALYs : groupe 1 : 7 465 €1999 (IC 95 %[3 294-14 686]) groupe 2 : 18 575 €1999 (IC95 %[3 678-114 257]).	3 semaines d'hydrothérapie en complément d'une prise en charge standard présente des ratios coût-efficacité et coût- utilité favorables. Les résultats sont robustes aux variations des paramètres excepté pour les coûts indirects.

## 1.5 Principes de prise en charge kinésithérapique d'une spondylarthrite

Une prise en charge précoce peut être proposée à tous les stades de la maladie, adaptée en fonction du bilan clinique.

Il n'y a pas dans la littérature de données suffisantes pour hiérarchiser les techniques utilisables. Ce chapitre en décrit les principes généraux.

### 1.5.1 Objectifs

- Conserver ou améliorer la mobilité, la force, la forme physique générale.
- Prévenir ou réduire les déformations vertébrales.
- Lutter contre la douleur.
- Eduquer le patient pour conserver une adaptation socioprofessionnelle satisfaisante.

### 1.5.2 Bilan clinique

- Interrogatoire :
  - ▶ ce qu'attend le patient ;
  - ▶ ses gênes, douleur, limitations...
- Statique :
  - ▶ posture globale debout ;
  - ▶ posture cervico-céphalique ;
  - ▶ profil rachidien ;
  - ▶ flèches ;
  - ▶ mesures de l'ankylose, déformations sagittales, dorsales, lombaires, cervicales.
- Dynamique :
  - ▶ mobilité cervicale, dorsale, lombaire, costo-vertébrale, pelvienne et articulations périphériques (hanches ...) ;
  - ▶ Schöber, Schöber MacRae, DMS, rotation, latéro-flexion.
- Musculaire :
  - ▶ abdominaux, spinaux, fessiers, quadriceps, ischio-jambiers
- Capacité ventilatoire
- Indices fonctionnels, forme physique générale

#### ▶ Autoprogramme

**L'intérêt de l'autoprogramme doit être expliqué par le médecin et le kinésithérapeute**

- Exercices peu nombreux, clairement expliqués par le masso-kinésithérapeute, qui doit s'assurer qu'ils sont bien compris.
- Exercices en fonction des dominantes dégagées lors du bilan, adaptés à chaque patient (schémas ou photos annotés)
- Prescription médicale d'une série de 20 séances (durée : pas moins de 30 minutes) au départ puis tous les 6 mois ou tous les ans une série de rappel pour vérifier les exercices.
- Suggérer ½ heure / jour 4 x / semaine + 1 activité physique / semaine au choix parmi celles qui lui font plaisir (activité régulière)
- Travail respiratoire, ampliation thoracique
- Postures (15 à 20 minutes)
- Etirements (lutte contre l'enraidissement) axés sur le rachis, H, G
- Renforcement musculaire : spinaux, paravertébraux, intercostaux, abdominaux, quadriceps ...)

### 1.5.3 Prise en charge adaptée selon la période évolutive

#### ► Traitement à visée antalgique (période inflammatoire)

- Massages
- Travail respiratoire
  - ▶ ouverture thoracique
  - ▶ muscles respirateurs
  - ▶ détente relaxation
- Etirements
- Physiothérapie
- Postures alternées
- Balnéothérapie
- Installation au quotidien, poste de travail, couchage, loisirs, économie articulaire
- CI répétées (10 répétitions), fractionnées

#### ► Traitement en phase de rémission

- Lutte contre les douleurs (physiothérapie, relaxation, massage, orthèses)
- Récupérer ou maintenir le jeu articulaire par mobilisation passive et active (exercices pour le rachis cervical, dorsal et lombaire, hanches, articulations périphériques si nécessaire)
- Favoriser les corrections posturales (postures : rachis, quadriceps, ischio-jambiers)
- Lutte contre la raideur (mobilisation pelvienne, étirements : ischio-jambiers, psoas ; orthèses vertébrales)
- Travail respiratoire
- Activités aérobies pour entretien général
- Balnéothérapie + Spa
- Renforcement musculaire : muscles qui luttent contre la déformation (spinaux +++ cervicaux, dorsaux, lombaires, extenseurs des genoux et des hanches)
- Activité physique : sport = entretien moral, cardio-vasculaire, état général

**Tableau 30 - Stratégie de prise en charge des spondylarthrites à prédominance axiale selon les phases de la maladie**

	Phase douloureuse	Phase de rémission	Phase d'ankylose
<b>Objectif principal</b>	Lutter contre la douleur	Lutter contre la raideur et les positions vicieuses	Améliorer l'autonomie dans la vie quotidienne
<b>Techniques passives</b>	± Balnéothérapie	± Balnéothérapie	± Balnéothérapie
<b>Techniques actives</b>	± Balnéothérapie	± Balnéothérapie	± Balnéothérapie
<b>Travail respiratoire</b>	Recherche d'une amplitude thoracique maximale	Recherche d'une amplitude thoracique maximale	Maintien de la capacité vitale respiratoire
<b>Exercices aérobie</b>	Adaptés selon la douleur ± adaptation du TTT antalgique	Oui	Oui
<b>Corrections posturales</b>	Adaptés selon la douleur ± adaptation du TTT antalgique	Oui	Non
<b>Renforcement musculaire</b>	Adaptés selon la douleur ± adaptation du TTT antalgique	Dynamique ou isométrique	Isométrique
<b>Conseils ergonomiques</b>	Oui	Oui	Oui
<b>Prise en charge par un ergothérapeute</b>	Oui	Oui	Oui
<b>Education du patient</b>	Entretien articulaire	Autoprogramme	Autoprogramme

Si l'ankylose est importante, faire plutôt un travail isométrique sans chercher un assouplissement intensif et excessif.

## **Recommandations**

Les interventions thérapeutiques non médicamenteuses sont complémentaires des traitements médicamenteux et ne s'y substituent pas. Elles doivent être systématiquement envisagées lors de l'élaboration du projet thérapeutique global quel que soit le stade d'évolution de la maladie.

Le recours à ces interventions nécessite un examen clinique détaillé qui permet de définir avec le patient des objectifs thérapeutiques en fonction de l'activité et du stade d'évolution de la maladie. Sa répétition permet de suivre les bénéfices obtenus par le traitement.

Ce chapitre concerne les formes axiales de spondylarthrite. Pour les formes périphériques, il est recommandé par analogie de s'inspirer de la prise en charge des polyarthrites rhumatoïdes, décrite dans la recommandation « Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels » ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Les principaux objectifs sont l'entretien de la mobilité rachidienne, de la force musculaire, de la forme physique générale, la prévention des déformations, la conservation de la capacité respiratoire et la lutte contre la douleur.

La prise en charge rééducative, recommandée à tous les stades de la maladie, doit être adaptée à l'état clinique du patient. Une évaluation précoce spécifique (en termes de déficience, d'incapacité et de handicap) est recommandée. Elle est réalisée par un masseur-kinésithérapeute (bilan-diagnostic en kinésithérapie) et/ou un médecin de médecine physique et de réadaptation et/ou le rhumatologue à la phase initiale de la maladie, et pourra être renouvelée en fonction de l'évolution.

Il est recommandé de réaliser la kinésithérapie préférentiellement en séances individuelles, plus efficaces à court terme que les séances en groupe et *a fortiori* que les autoprogrammes seuls (grade B). La réalisation des séances de kinésithérapie doit être encadrée par un bilan de début et de fin de soins adressé au médecin prescripteur. Dans tous les cas, un autoprogramme comportant quelques exercices (exercices actifs et exercices autopassifs : postures par ex.), doit être enseigné par le masseur-kinésithérapeute afin d'impliquer le patient dans la prise en charge de sa maladie. Le masseur-kinésithérapeute doit s'assurer qu'ils sont compris et correctement réalisés.

Les activités physiques et sportives sont recommandées. Elles doivent être compatibles avec l'état général et physique du malade, notamment sur le plan ostéo-articulaire et cardiovasculaire.

### **Forme axiale de spondylarthrite**

La faiblesse des preuves disponibles ne permet pas de hiérarchiser les techniques, méthodes et actions qui, selon la phase de la spondylarthrite, peuvent être utilisées. Les principes de base dont il est recommandé de s'inspirer pour la prise en charge du patient sont présentés dans le tableau 30.

### **Formes périphériques de spondylarthrite**

Il est recommandé d'évaluer systématiquement et au cas par cas l'utilité des orthèses plantaires pour les atteintes de l'arrière-pied (enthésite calcanéenne). Pour les autres localisations, se référer par analogie aux recommandations sur la polyarthrite rhumatoïde

(recommandations professionnelles de la HAS : « Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels » ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)))

### **Créno-balnéothérapie (thermalisme)**

La crénothérapie avec exercices en groupe est supérieure à la rééducation hebdomadaire à domicile sur un indice composite et par rapport au naproxène sur la douleur, la raideur et la fonction, dans des études de niveau de preuve 2.

La créno-balnéothérapie peut être proposée dans la prise en charge des spondylarthrites, sans que les données de la littérature et l'avis des professionnels permettent d'en préciser les indications.

## **2. Autres traitements non médicamenteux**

### **2.1.1 Ostéopathie et chiropraxie**

La revue de la littérature n'a pas permis de retenir des publications d'un niveau de preuve suffisant pour étayer des recommandations professionnelles.

#### **Recommandations**

L'absence de preuves dans la littérature ne permet pas de recommander l'ostéopathie et la chiropraxie dans la prise en charge des spondylarthrites. Ces techniques sont contre indiquées en cas d'ankylose rachidienne.

### **2.1.2 Prise en charge chirurgicale**

La revue de la littérature identifie essentiellement des séries de cas rétrospectives et parfois prospectives, des cas isolés et des publications sur des techniques nouvelles ou modifiées.

#### **► Chirurgie correctrice de la cyphose**

La revue systématique de la littérature de Zochling *et al.* pour l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) (17) conclue qu'il n'est pas possible de départager les trois méthodes de correction (ostéotomie lombaire d'ouverture postérieure, ostéotomie de fermeture postérieure, ostéotomie plurisegmentaire) du point de vue de l'efficacité et en fonction des indications. Les complications neurologiques définitives seraient l'apanage de l'ostéotomie d'ouverture postérieure. Les complications sont rapportées de façon hétérogène selon les études, et le taux d'échec peut atteindre 30 % selon les séries.

#### **Conclusion**

La faiblesse des données de la littérature ne permet pas d'établir la place de la chirurgie rachidienne dans la prise en charge des spondylarthrites.

#### **► Chirurgie de la hanche**

La même revue systématique de la littérature de Zochling *et al.* pour l'EULAR (17) retient que l'âge moyen du patient opéré pour une arthroplastie complète de hanche est plus jeune s'il s'agit d'une spondylarthrite (40 ans) que dans l'ensemble des patients. Les résultats sont bons ou très bons concernant la douleur (83 % des cas) mais moins fréquemment (52 %) pour l'amélioration fonctionnelle.

La revue non systématique de Braun *et al.* (234) rapporte que le taux d'intervention (arthroplastie complète de hanche) est de 10 % à 20 % dans cette population où la

prévalence de la coxarthrose atteint 30 % à 50 %, et où de surcroît l'atteinte est plus souvent bilatérale (90 %). Dans cette revue également, l'efficacité de l'intervention sur la douleur est excellente.

### **Conclusion**

La chirurgie prothétique de la hanche est efficace chez les patients atteints de spondylarthrite (niveau de preuve 4). Les données disponibles ne permettent pas de dégager des spécificités pour la chirurgie prothétique de la hanche dans le cadre de la spondylarthrite par rapport à ses indications habituelles hors spondylarthrite.

### **Recommandations**

Les données disponibles ne permettent pas de dégager des spécificités pour la chirurgie prothétique de la hanche dans le cadre de la spondylarthrite par rapport à ses indications habituelles hors spondylarthrite. L'indication doit être posée au cas par cas en tenant compte de la douleur et de l'incapacité fonctionnelle sous traitement, de l'atteinte structurale et des souhaits et attentes du patient.

La faiblesse des données de la littérature ne permet pas d'établir la place de la chirurgie rachidienne dans la prise en charge des spondylarthrites.

La mise en place d'essais cliniques prospectifs destinés à préciser l'efficacité, la sécurité et les indications de ces deux types de chirurgie dans le cadre de la spondylarthrite est recommandée.

RECOMMANDATION SUSPENDUE

**Tableau 31. Traitements non médicamenteux : revues de la littérature**

Etude	Titre	Année	Molécules étudiées	Type d'étude	Niveau de preuve	Méthode	Popula-tion (homme / femme)	Critères d'évalua-tions	Résultats	Conclusion	Référence des études
Physiothérapie											
<b>Dagfinrud et al., 2004 (215)</b>			comparaison exercice individuel à domicile vs rien						Douleur à 6 mois : significatif 0,56 [0,20-0,92] BASFI : pas de différence Évaluation globale par patient : pas de différence BASDAI: pas de différence	??	Sweeney, 2002 ; Kraag, 1990
<b>Dagfinrud et al., 2004 (215)</b>	<i>Physiotherapy interventionsf or ankylosing spondylitis (review)</i>	2004	travail groupe exercices individuels à domicile	en vs à Co-chrane	meta-analyse revue	1	non précisé	non précisé	douleur et raideur après traitement : différence - 3,90 [-7,74 /-0,06] douleur et raideur à 6 mois : pas de différence douleur au repos ou à l'effort après traitement ou à 3 mois : pas de différence dérouillage matinal après traitement et 3 mois : pas de différence rotation cervicale après traitement et à 6 mois : pas de différence ; expansion thoracique après traitement ou à 6 mois : pas de différence Indice de Schöber après traitement et à 6 mois : pas de différence, différence à 3 mois : 2 [0,15 - 3,85] Distance doigts/sol : après traitement et à 3 mois : pas de différence Distance tragus/mur après traitement et à 3 mois : pas de différence	pas de modification sur la douleur sauf pour Helliwell, 1996 qui a associé raideur et douleur. Peu de preuve d'une action sur la douleur. La qualité des preuves pour l'absence de différence entre les groupes concernant le dérouillage est modéré. Souplesse rachidienne : peut-être un effet mais sur des valeurs faibles.	Analay, 2003 ; Helliwell, 1996 ; Hidding, 1993
<b>Dagfinrud et al., 2004 (215)</b>			comparaison avec spa-therapie associée vs groupe hebdomadaire						douleur 4 semaines : différence -1,07 [-2,02- -0,12], 16 semaines : -1,09 [-2,04 - 0,14], pas de différence à 28 et 40 semaines BASFI : pas de différence 4, 16, 18, 40 semaines. Evaluation globale par patient : différence à 4, 16, 18 semaines intervalle de confiance proche de 0 (0,02), pas de différence à 40 semaines BASDAI : pas de différence à 4, 16, 18, 40 semaines		Van Tubergen, 2001
<b>Van Tubergen et Hidding, 2002 (232)</b>	<i>Spa and exercise treatment in ankylosing spondylitis: fact or fancy?</i>	2002	Thérapie physique (exercices individuels supervisés ou non, thérapie	revue générale	4	non précisé	non précisé	non précisé	exercices individuels supervisés : <u>4 mois</u> : amélioration distance doigts-sol et fonction. <u>8 mois</u> : amélioration de la fonction. Etude ouverte retrouve résultats sur évaluation globale par patient, rotation cervicale, forme, et fonction (Hidding, 1993)	Donnée exercice physique plus précise dans la <i>Cochrane</i> . Donnée sur analyse des personnes pouvant bénéficier de physiothérapie : pas assez de précisions. Plutôt privilégier les exercices	exercices individuels : Kraag, 1990 ; Kraag, 1994 ; Hidding, 1993 exercices individuels non supervisés : Uhrin, 2000

									exercices individuels non supervisés : une étude longitudinale, amélioration du statut chez patients > 200 min exercices de détente / semaine ou exercice sur le rachis 5 jours /semaine. thérapie physique en groupe supervisé : efficacité à 9 mois sur flexion thoraco-lombaire, forme, état de santé global. Meilleur maintien dans le groupe qui poursuit les exercices de façon continue vs discontinue. (Hidding, 1993) étude de Rasmussen, 1989 : suivi à 5 ans : amélioration de la mobilité rachidienne, malgré une détérioration distance doigts-sol, et occiput-mur. In-patient thérapie : 2 ECR (Helliwell, 1996) répertoriés dans la <i>Cochrane</i> , Bulstrode, 1987 : étude stretching passif sur hanche amélioration des souplesses sauf flexion après traitement, deux études sur effets à long terme : persistance de l'amélioration à 15 mois ; à 4 et 6 ans maintien du gain de distance doigts-sol.	réguliers que des séances étalées. Il semble que la physiothérapie soit efficace chez tous les types de patients Conclusion précises sur ces études difficiles car elles n'utilisent pas les mêmes éléments de mesure.	thérapies physique en groupe supervisé : Hidding, 1993 ; Rasmussen, 1989 In-patients : Helliwell, 1996 ; Bulstrode, 1987 études à long terme : Roberts, 1989 ; Viitanen, 1995
en groupe, In-patient,											
<b>Van Tubergen et Hidding, 2002 (232)</b>	Spa and 2002	crénothérapie	revue générale	4	non précisée	non précisée	non précisé	un ECR déjà cité dans <i>Cochrane</i> (van Tubergen, 2001) : c'est la seule.	hydrothérapie entraine un effet associé à une thérapie physique individuelle ou en groupe. Ces effets peuvent persister pendant plusieurs mois.	Verhagen, 2000 ; Van Tubergen, 2001	

ECR : essai contrôlé randomisé

RECOMMANDATION

Tableau 32. Traitements non médicamenteux : études

Etude	Année	Type d'étude	Niveau de preuve	Participants	Population (homme/- femme)	Intervention	Critères d'évaluations	Durée	Sortie étude	Résultats, seuls effets + sont listés	Conclusion
Sweeney et al., 2002 (217)	2002	randomisée contrôlée	2	patient GB, 16-65 ans, membres NASS ou RNHRD	155 (67 % hommes)	groupe 1 : 6 mois intervention à domicile par courrier, consistant par exercice, vidéo éducative, documents, poster des progrès et autocollants comme aide mémoire groupe 2 : contrôle : rien	BASFI, BASDAI, évaluation globale, efficacité des autoexercices, efficacité sur les arthrites, quantité d'exercice	6 mois			
Kraag et al., 1990 (218)	1990	randomisée contrôlée	2	19-73 ans, divisé en deux groupes d'âge : 18-35 (n = 27) et >36 (n = 26), critères inclusion : critères de New-York, état clinique et traitements stables, pas de corticoïdes les 3 derniers mois exclusion : > 10 % de perte de flexion de hanche	53 (79 % hommes)	groupe 1 : programme de physiothérapie à domicile : stratégie de formation, information sur la maladie et exercices. Objectif des traitements : éducation sur la maladie, contrôle de la douleur, améliorer les postures et la fonction. Groupe 2 : contrôle	critère principal : distance doigts/sol critères secondaires : Toronto Activities of Daily living Questionnaire, distance occiput-mur, indice de Schöber, EVA douleur, raideur matinale, réveil nocturne.	4 mois			
Analay et al., 2003 (222)	2003	randomisée contrôlée	2	18-55 ans, critères inclusion : Amor. Critères d'exclusion : tare organique, déformations des genoux ou des hanches, traitement par physiothérapie au cours des 3 derniers mois, prise de DMARDs.	45 (84 % hommes)	<b>groupe 1</b> : programme d'exercices intensifs, 6 semaines, 3 jours par semaine, encadrés : stretching, mobilisation, exercices aérobiques, posturaux et respiratoires. <b>groupe 2</b> : contrôle, encouragé à pratiquer un exercice individuel à domicile 3 jours par semaine pendant 6 semaines. Suivi téléphonique hebdomadaire.	douleur au repos et à l'effort, raideur matinale, mesures anthropométriques : expansion thoracique, distance tragus - mur, indice de schöber, distance doigts-sol, distance intermalléolaire. Condition physique : test de Aastrand Beck Depression Test	3 mois			

<b>Helliwell et al., 1996 (223)</b>	1996	randomisée contrôlée	2	<p>moyenne âge 38,9 ans inclusion : critères de New York. Exclusion : participation au programme l'année précédente, atteinte périphérique, exercices non réalisables.</p> <p>2 groupes en fonction de la sévérité de la maladie sur les mesures anthropométriques</p>	44 (89 % hommes)	<p>groupe 1 : physiothérapie en groupe surveillé, 5 jours/semaine, 1h d'exercices en groupe + hydrothérapie, 3 fois par semaine + occasionnellement massages et interférence (9 patients du groupe A et 6 du groupe B). groupe 2 : hydrothérapie et exercices à domicile : 6 semaines, 2 fois/semaine, hydrothérapie et exercices à domicile (12 patients groupe A, 3 du groupe B). groupe 3 : exercices à domicile : 6 semaines d'exercices à domicile (9 patients du groupe A et 5 du groupe B)</p>	<p>1. mesures anthropométriques : rotation cervicale, expansion thoracique, indice de Schöber. 2. éléments subjectifs : douleur et raideur</p>	6 mois
<b>Hidding et al., 1993 (224)</b>	1993	randomisée contrôlée	2	<p>17-69 ans inclusion : New York, &gt;1 élément suivant au cours des 3 derniers mois : douleur, raideur, limitation fonctionnelle. Exclusion : PTH, pression artérielle diastolique &gt;100mmHg au repos.</p>	144 (79 % hommes)	<p>groupe 1 : programme d'exercices à domicile centrés sur les hanches, articulations périphériques, et le rachis. Participants étaient encouragés à réaliser des exercices de 30 min/j pendant 9 mois. Groupe 2 : idem + programme en groupe supervisés une fois par semaine, pendant 9 mois (entraînement physique d'1 heure, 1 heure d'activité sportive, 1 heure d'hydrothérapie</p>	<p>1. Mobilité rachidienne : flexion thoracolumbaire (méthode de Miller), rotation cervicale. 2. Condition physique : capacité maximale de travail, vélo. 3. Statut fonctionnel : <i>Sickness Impact Profil</i>, HAQ-s, indice fonctionnel. 4. Évaluation globale du patient</p>	9 mois
<b>Van Tubergen et Hidding, 2002 (232)</b>	2002	randomisée contrôlée	1	<p>Multicentrique internationale, 3 groupes Inclusion : New York, douleur ou raideur les 3 derniers mois, et capable de rester en dehors du domicile ou du travail pendant 3 semaines.</p>	120	<p><b>groupe 1</b> : Hydrothérapie Autriche <b>groupe 2</b> : Hydrothérapie Pays Bas. Les 3 semaines comprennent exercices physiques en groupe, marche, traitement de correction, hydrothérapie, sport et sauna. <b>Groupe 3</b> : contrôle. Physiothérapie hebdomadaire et traitements médicamenteux habituels.</p>	<p><b>Critères principaux</b> : BASFI, douleur, raideur matinale, combinés dans un index composite. <b>Critères secondaires</b> : BASDAI, HAQ-s, douleur nocturne, qualité</p>	40 semaines

				Exclusion : incapacité de participer aux groupes hebdomadaires, grossesse, claustrophobie, comorbidité importante, SA depuis plus de 20 ans		Après la période d'intervention, période de suivi de 37 semaines où les 3 groupes réalisent des sessions de physiothérapie hebdomadaires pour 37 semaines de suivi	de vie (ASQoL), prise d'AINS.				
<b>Fernández- de-las- Peñas et al., 2005 (230)</b>	2005	contrôlée randomisée simple aveugle	3	critères de New York modifiés, 4 groupes en fonction des critères fonctionnels ACR. État stable, pas d'autres maladies chroniques Exclusion : niveau 4, situation médicale autre que SA limitant leur fonction, ostéoporose ou ATCD de fracture ostéoporotique État stable pas d'autres maladies chroniques	45	groupe 1 : kinésithérapie traditionnelle (20 exercices détaillés) assouplissement cervical, thoracique, lombaire, stretching des muscles érecteurs spinaux, travail ventilatoire. groupe 2 : exercices de kinésithérapie de l'équipe : stretching des muscles des chaines courtes : travail excentrique des muscles érecteurs, stretching des muscles des chaines postérieures et de la région pelvienne. Sessions hebdoma- daires, chaque groupe supervisé par rééducateur. 15 sessions. 1h par session	BASMI, BASDAI, 4 mois BASFI	2 pour otéoporose 3 pour raisons personnelles	tous patients sous AINS, 90 % faisaient des exercices en piscine depuis 2 ans. <u>Comparaison intragroupe</u> : amélioration BASDAI, BASFI, BASMI dans les 2 groupes. - Dans le groupe expérimental tous les paramètres : BASMI et BASFI améliorés, BASDAI non significatif. - Dans le groupe contrôle : différence significative pour distance occiput mur, flexion lombaire latérale	Limite petite taille, pas de prise en compte du traitement médicamenteux, amélioration de 6,1 points de BASFI	
<b>Viitanen et al., 1995 (235)</b>	1995							15 mois		A 15 mois, amélioration de la rotation cervicale, de la distance doigts-sol et de la forme. Diminution de l'expansion thoracique, et de la capacité vitale mais la plupart des	

									participants ont continué les exercices après la période de traitement	
<b>Lim et al., 2005 (219)</b>	2005	randomisée comparative	2	SA sans précision	50 (39/11)	16 mouvements à domicile/versus groupe contrôle	mobilité articulaire 8 semaines BASFI, douleur, Beck Depression Inventory	non précisé	amélioration mobilité : cervicale, épaule, hanche, genou et distance doigts/sol, BASFI, indice de dépression	effet bénéfique des exercices ; pas de données numériques pour confirmer ces améliorations. Peu de critères d'inclusion au départ. Pas de notion des traitements pris

GB : Grande Bretagne ; NASS : *National Ankylosing Spondylitis Society* ; RNHRD : *Royal National Hospital for Rheumatic Diseases* ; DMARDs : *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* ; PTH : prothèse totale de hanche ; SA : spondylarthrite ankylosante ; ATCD : antécédent

RECOMMANDATION SUSPENDUE

## Recommandations de l'ASAS/EULAR sur la spondylarthrite ankylosante

Des experts du groupe ASAS (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study*)/EULAR (*European Ligue Against Rheumatism*) (148) ont retenu dix recommandations, sélectionnées par une technique DELPHI, sur la prise en charge des malades atteints de spondylarthrite ankylosante. Le niveau de preuve de ces recommandations se fonde sur l'analyse et la revue systématique de la littérature entre 1966 et décembre 2004 (17). Leurs principales recommandations sont les suivantes :

La prise en charge optimale des patients atteints de spondylarthrite ankylosante nécessite l'association de traitements pharmacologiques et non pharmacologiques.

Les traitements non pharmacologiques doivent inclure une éducation du patient et des exercices réguliers. Les thérapies physiques, individuelles ou en groupe, doivent être proposées. Les associations de patients peuvent être utiles.

Les AINS sont recommandés comme médicaments de première intention chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante symptomatique (douleurs, enraidissement). Les patients à risque gastro-intestinal peuvent être traités par un AINS non sélectif associé à un protecteur gastrique ou par un AINS inhibiteur sélectif de la COX-2.

Des antalgiques tels que le paracétamol et les opioïdes, peuvent être proposés pour soulager la douleur quand les AINS sont peu efficaces, contre indiqués ou mal tolérés. A noter que le paracétamol et les autres antalgiques n'ont pas été étudiés dans cette pathologie.

Les injections locales de corticostéroïdes peuvent être utilisées. L'injection de corticostéroïdes par voie systémique n'a pas été validée. A noter qu'il n'y a pas d'étude clinique ayant évalué l'efficacité des infiltrations intra-articulaires de corticostéroïdes dans les arthrites périphériques de la spondylarthrite ankylosante. De même il n'y a pas de preuve d'efficacité des infiltrations dans les enthésites.

Il n'y a pas de preuve d'efficacité des traitements de fond notamment de la sulfasalazine et du méthotrexate dans les formes axiales de la spondylarthrite ankylosante. La sulfasalazine peut être utilisée chez les patients avec une arthrite périphérique.

Les anti-TNF devraient être administrés aux patients qui présentent une activité importante et persistante de leur maladie malgré le traitement conventionnel recommandé par l'ASAS. Il n'y a pas de preuve pour recommander l'utilisation préalable d'un médicament de fond ou l'association de l'anti-TNF à un médicament de fond chez les patients avec une forme axiale.

## *Deuxième partie*

# Suivi et sévérité des spondylarthrites

## Introduction

Cette deuxième partie de l'argumentaire établit la synthèse des données extraites de la littérature, à partir de la recherche bibliographique exhaustive présentée en début de document (cf § Méthode de travail). Il est organisé en deux parties distinctes. L'une concerne la métrologie des spondylarthrites et les études destinées à évaluer la pertinence des différents outils et stratégies pour optimiser le suivi des patients. L'autre analyse les différents moyens disponibles pour apprécier la sévérité d'une spondylarthrite, avec la perspective notamment de l'attribution d'une ALD et de la prescription de thérapeutiques particulièrement lourdes ou onéreuses.

## 1. Quels sont les éléments de suivi d'une spondylarthrite ?

### 1.1 Analyse des études relatives au suivi des spondylarthrites

Les essais thérapeutiques utilisent pour l'évaluation du médicament et pour le suivi des spondylarthrites de nombreuses variables. Ces variables ne sont pas systématiquement utilisées en pratique courante, ni toutes utilisées d'un essai thérapeutique à l'autre.

Nous avons retenu les études publiées rapportant les capacités métrologiques des variables habituellement utilisées en pratique clinique au cours des spondylarthrites.

Nous avons retenu les articles qui analysaient la ou les variable(s) de suivi selon le filtre OMERACT (validité, discrimination, faisabilité) (236).

#### 1.1.1 Données des études publiées concernant le suivi clinique (interrogatoire et examen physique)

Les études rapportant les critères métrologiques de(s) variable(s) utilisée(s) pour le suivi d'une spondylarthrite sont rapportées dans le tableau 1.

Calin *et al.* (237) ont étudié 423 cas de spondylarthrites, enrôlés dans une étude thérapeutique d'un AINS *versus* placebo (352 patients sous AINS, 121 sous placebo). Les variables suivantes étaient sensibles au changement sous AINS ( $SRM^{18} > 0,4$ ) : échelle visuelle analogique (EVA) de l'appréciation globale (AG) par le patient, EVA douleur rachidienne, EVA douleur rachidienne nocturne, EVA appréciation globale par le médecin, indice BASFI (niveau de preuve 2).

De même, en 2003, Dernis-Labous *et al.* (238) ont étudié une population de 639 spondylarthrites ankylosantes traitées par AINS *versus* placebo (études randomisées). Les variables suivantes étaient sensibles au changement après 6 semaines de traitement par AINS : BASFI, appréciation globale par le patient, douleur axiale, inflammation selon les

---

<sup>18</sup> SRM : Standardised Response Mean (variation moyenne / déviation standard de la variation). Le SRM permet d'évaluer la sensibilité au changement : évaluation du changement ou non d'une mesure, entre 2 situations (par exemple avant/après un traitement AINS) ou entre 2 moments donnés (par exemple après 12 mois de suivi). Plus la mesure est sensible, plus le SRM augmente (0-1). Par convention une sensibilité au changement est jugée « bonne » si  $SRM > 0,40$ .

critères BASDAI 5 (intensité du dérouillage matinal et BASDAI 6) (durée du dérouillage matinal) (niveau de preuve 2).

En 2002, Auleley *et al.* (239) ont montré en étudiant 120 malades que la sensibilité au changement et la reproductibilité intra-observateur étaient bonnes pour les variables suivantes : raideur matinale (durée), EVA douleur nocturne, appréciation globale (BASG), EVA douleur rachis, EVA activité de la maladie, BASDAI et BASFI (niveau de preuve 4).

tude	Population étudiée (nombre)	Type d'étude	Variables	Sensibilité au changement (SRM)
Calin <i>et al.</i> , 1999 (237)	423 SA enrôlées ECR (AINS 352 / PCB 121) 42,6 ans-- 12,2 ans- 78 % d'homme	Rétrospective 6 semaines	EVA appréciation globale (AG) par le patient	0,84
			EVA douleur rachis (semaine)	0,73
			EVA douleur rachidienne nocturne	0,71
			EVA AG médecin	0,66
			BASFI	0,65
Dernis-Labous <i>et al.</i> , 2003 (238)	639 SA ayant participé à 2 ECR AINS – PCB 41,7+- 11,9 – 68 % homme - dm 12,1+- 9,5 ans	ECR AINS- PCB	BASFI	-0,59
			AG par le malade	-0,56
			Douleur axiale	-0,51
			BASDAI 5	-0,46
			BASDAI 6	-0,4
			DDS	-0,41
			Ampliation thoracique	-0,37
			BASDAI 1 fatigue	-0,35

SA : spondylarthrite ankylosante ; ECR : essai contrôlé randomisé ; PCB : placebo ; dm : durée de la maladie ; DDS : distance doigts-sol

#### ► Critères composites de suivi utilisés en recherche clinique

Un critère composite est un outil d'évaluation qui prend en compte différents « domaines » ou « dimensions » de la maladie. Pour être acceptable, un critère composite de suivi doit être fiable<sup>19</sup> (reproductible et homogène et/ou cohérent), valide<sup>20</sup>, sensible, sensible au changement et spécifique.

<sup>19</sup> La fiabilité implique la reproductibilité (la réponse ne change pas avec les observateurs, ni à 2 mesures successives par le même observateur) et la cohérence des items qui le composent (homogénéité) ou celle des dimensions (ex : douleur, capacité fonctionnelle) que l'indice mesure (cohérence).

<sup>20</sup> La validité comporte principalement 4 aspects : validité de critère (comparaison de la mesure obtenue à une mesure de référence), validité de construit (à défaut de mesure de référence, elle compare la mesure à celle

### **L'indice BASDAI**

Le premier critère composite ayant confirmé des critères métrologiques est l'indice BASDAI (*Bath Ankylosing Disease Activity Index* – annexe 1) (240) (tableau 2). Il repose sur 6 questions (BASDAI1 à BASDAI6) présentées dans un autoquestionnaire sous la forme d'échelles visuelles analogiques ou d'échelles de Likert<sup>21</sup>. Simple d'utilisation (241) et rempli en 30 secondes à 2 minutes, il est bien accepté par le patient.

L'indice BASDAI est reproductible<sup>22</sup> ( $k = 0,93$ ) et sensible au changement (amélioration après rééducation fonctionnelle de 16 %) (240).

L'homogénéité du BASDAI est assez bonne (coefficient de Cronbach<sup>23</sup> de 0,78 pour Claudepierre *et al.* (241) et de 0,839 pour Jones *et al.* (242) – tableau 2). La validité de son construit est bonne : il est bien corrélé à des items plus classiques de suivi tels que l'appréciation de l'activité par le patient ou le réveil nocturne. Sa validité de contenu est bonne : réparties de 0,5 à 10 sur une échelle de 0 à 10, les mesures obtenues lors de la validation de sa version française couvrent 95 % du spectre attendu (240).

Calin *et al.* ont confirmé les qualités du BASDAI dans une étude prospective de 6 semaines portant sur 473 patients : la corrélation initiale du BASDAI avec l'axe principal (analyse en composantes principales) était de 0,99 avec le 1<sup>er</sup> axe. Sa corrélation avec le 1<sup>er</sup> axe pour la sensibilité au changement était égale à 1. Le BASDAI est donc un outil fiable et valide (243).

### **L'indice BASMI**

Le *Bath Ankylosing Metrology Index* (annexe 2) est un indice composite regroupant la distance tragus mur, la flexion latérale lombaire, l'indice de Schöber, la distance inter malléolaire, ainsi que la rotation cervicale. L'indice de BASMI est reproductible et sensible au changement et rapide à mesurer (7 minutes) (244).

### **L'indice BASFI**

Le *Bath Ankylosing Functional Index* (annexe 3) (245) : il s'agit d'un indice composite sous forme d'autoquestionnaire de 10 items, destiné à évaluer le retentissement de la spondylarthrite sur la fonction dans les activités de la vie quotidienne.

Haywood *et al.* (246) ont fait une revue systématique de la littérature publiée entre 1998 et 2004 sur les propriétés métriques de critères composites proposés pour le suivi d'une spondylarthrite. Trois critères ont montré des bonnes propriétés métrologiques : les indices BASDAI, BASFI (annexe 3) et *Ankylosing Spondylitis Quality of Life* (ASQoL : indice de mesure de la qualité de vie des spondylarthrites) (247,248) (tableau 3).

### **Conclusion**

Le BASDAI, le BASFI, le BASMI et l'ASQoL sont des outils suffisamment simples, fiables et valides pour être utilisés en routine dans le suivi des patients atteints de spondylarthrite.

---

d'outils mesurant le même phénomène : validité convergente – ou un phénomène clairement différent : validité discriminante), validité de contenu (les items composant l'indice couvrent l'ensemble des dimensions du phénomène évalué).

<sup>21</sup> Echelle catégorielle ordinale (« tout à fait d'accord », « plutôt d'accord », etc.)

<sup>22</sup> La *reproductibilité* d'une mesure (accord entre des jugements catégoriels fournis par deux ou plusieurs techniques ou observateurs) est appréciée par le coefficient kappa. Réalisée par deux observateurs au même moment chez un même patient, elle est identique (coefficient kappa inter-observateur ou kappa de Cohen). Répétée à un intervalle de temps donné pour lequel la variable ne s'est pas modifiée, chez le même individu, par le même observateur, elle doit donner des résultats proches (coefficient kappa intra-observateur). Plus la mesure est reproductible, plus le kappa augmente (0 : reproductibilité nulle ; 1 : reproductibilité parfaite). Par convention une reproductibilité est jugée « bonne » si  $Kappa > 0,60$ .

<sup>23</sup> Le coefficient  $\alpha$  de Cronbach apprécie la cohérence interne des éléments de l'indice. Il est considéré comme satisfaisant si  $\alpha > 0,80$ .

Tableau 2. Études de validation de l'indice BASDAI

Etude	Population (nombre) âge moyen DS durée maladie (H/F)	Simplicité durée en secondes	Fiabilité		Validité de construit
			Homogénéité	Reproductibilité	
Garrett <i>et al.</i> , 1994 (240)	154 SA : 108 de l'association de malade et 46 patients traités à Bath 47,7 ans Dm 23±7,8	67 (30 - 120)		BASDAI1 vs BASDAI2 : r = 0,34 BASDAI3 vs BASDAI4 : r = 0,66 BASDAI 5 vs BASDAI6 : r = 0,79	r = 0,93 DAI et BASDAI fortement corrélés mais préférence des patients pour le BASDAI vs DAI
Jones <i>et al.</i> , 1996 (242)	2 748 SA ayant remplie les index 48,5 ans ± 12,5 ; âge de début 24,6±9,4 a – sr-2,8-1		α = 0,839		
Claudepierre <i>et al.</i> , 1997 (241)	293 SpA françaises 40,3±13,5 – sr1,6 – dm 10,7±9,9 a	71 (42 à 128)	Cohérence interne de l'indice : α = 0,78	Corrélations items/BASDAI (coef. corrélation Pearson) BASDAI1 0,65 BASDAI2 0,67 BASDAI3 0,62 BASDAI4 0,77 BASDAI5 0,69 BASDAI6 0,64	r = 0,75 Cohérence BASDAI/symptômes Réveils nocturnes r = 0,48 ISM r = -0,13 CRP r = 0,27 Activité de la maladie, selon le patient : r = 0,56 Activité de la maladie, selon le médecin r = 0,31
Calin <i>et al.</i> , 1999 (243)	423 SA axiale ECR 6 semaines (AINS n = 352 PCB n = 121) Age 42,6 DM 12,2 (78/22)	40	Consistance interne BASDAI Fatigue Douleur axiale Douleur périphérique Gène Raideur	α = 0,84 α = 0,80 α = 0,78 α = 0,85 α = 0,80 α = 0,80	Sensibilité changement analyse en composantes principales : axe principal = BASDAI BASDAI 1,00 Fatigue 0,79 Douleur axiale 0,87 Douleur périphérique 0,62 Gène 0,79 Raideur 0,82

SA : spondylarthrite ankylosante ; Dm : durée de la maladie ; ECR : essai contrôlé randomisé ; PCB : placebo ; SpA : spondylarthrite ankylosante ; CRP : protéine C-réactive ; ISM : indice de Schöber modifié

**Tableau 3. Évaluation des outils spécifiques de l'autoévaluation par le patient dans la spondylarthrite, traduit de Haywood *et al.*, 2005 (246)**

Nombre d'évaluations publiées (n) <sup>a</sup>						résumé des propriétés des outils de mesure					
Outil	total	fiabilité		validité		niveau de preuve <sup>b</sup>		résultats <sup>c</sup>		sensibilité au changement	
		fiabilité	validité	Kiné (TU)	TM	niveau de preuve <sup>b</sup>	résultats <sup>c</sup>	niveau de preuve	résultats	niveau de preuve	résultats
<b>Symptômes et activité de la maladie</b>											
BASDAI	72	17	37	15[3]	25	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Courbures	2	2	2	0 [2]	0	+	+	++	+	+	+
<b>Fonction</b>											
ASAQ	6	1	6	0	0	+	+	++	+	0	0
BASFI	70	19	29	18	26	+++	+++	+++	+++	+++	+++
DFI	46	16	18	15 [1]	14	++	++	+++	++	+++	++
HAQ	5	0	3	1 [1]	2	0	0	+	+	++	+
HAQ-S	22	4	13	10 [2]	2	+	+	+++	++	++	++
RLDQ	7	6	6	3 [1]	0	+++	+++	++	++	+	+
<b>Bien-être global</b>											
BAS-G	18	4	9	8	4	++	++	++	+	++	++
<b>Qualité de vie en rapport avec la santé</b>											
ASQoL	10	4	6	2 [3]	2	++	++	++	++	++	++
AIMS	8	0	7	2 [1]	0	0	0	++	+	+	+
AIMS2	3	0	1	0	0	0	0	+	+	0	0
AS-AIMS2	1	1	1	0	0	+	+	+	+	0	0
PET	1	0	1	1	0	0	0	++	+	+	+
PGI	1	1	1	0 [1]	0	+	++	++	++	+	+

<sup>a</sup> TU : traitement usuel ; TM : traitement médicamenteux.

<sup>b</sup> niveau de preuve : 0 : pas de preuve publiée ; + : information simple ; ++ : plusieurs types de tests ou de populations ; +++ : les principaux éléments de fiabilité/validité/sensibilité sont rapportés. Plusieurs évaluations de bonne qualité dans diverses populations.

<sup>c</sup> Résultats : 0 : pas de résultat publié ; + : faible niveau de preuve ; ++ : niveau de preuve intermédiaire ; +++ : preuves solides de fiabilité/validité/sensibilité pour un éventail d'interventions et de situations.

Copyright © 2005 by permission of Oxford University Press

### ► Examen physique – métrologie

La métrologie au cours de la spondylarthrite peut être divisée en 3 domaines :

- la taille globale ;
- l'étude des courbures anormales, dites « attitudes vicieuses » ;
- l'étude de la mobilité.

Les données de la littérature (4 études transversales, 4 études longitudinales rétrospectives) ne permettent pas toujours cette distinction (tableaux 4 et 5).

Parmi 50 patients d'une première étude transversale (249), Swinkels et Dolan en ont sélectionné 32 sur la base d'un BASMI inférieur à 3. Vingt-sept d'entre eux ont été revus en moyenne 13,7 mois (min.12, max.18) après la première étude, 5 n'ayant pu être étudiés (poussée évolutive ou perdus de vue). Le SRM du BASMI était significatif à 12 et 18 mois, mais parmi ses composantes, seule la flexion latérale lombaire (prépondérante dans la sensibilité du BASMI) était significativement modifiée après 12 et 18 mois de suivi. La significativité de ces résultats est limitée car l'étude n'est pas prospective, qu'elle ne porte que sur 27 des 50 patients initiaux, que les patients ayant un BASMI élevé à l'inclusion n'ont pas été retenus, et parce que certaines données font défaut (distance inter malléolaire et sa sensibilité au changement notamment) (niveau de preuve 4).

Jenkinson *et al.* ont évalué les qualités métrologiques du BASMI sur 43 malades souffrant de spondylarthrite ankylosante, puis sur une seconde cohorte de 24 patients (244). Le BASMI était réalisé en environ 7 minutes. Les coefficients intra et inter observateurs étaient de 0,98 et 0,94. Il est à noter que le BASMI était très fortement corrélé à l'âge et à la durée de la maladie (niveau de preuve 4).

L'équipe de Maksymowych (168,250) a étudié 70 malades ayant participé à une étude randomisée comparant pamidronate 10 mg et 60 mg durant 6 mois. Elle a analysé la sensibilité au changement (par le SRM) du critère BASMI et de ses différentes composantes. Les résultats étaient les suivants (niveau de preuve 2) :  
BASMI : 0,47 ; distance tragus mur : 0 ; indice de Schöber modifié : 0,18 ; rotation cervicale : 0,23 ; flexion latérale lombaire : 0,43 ; distance inter malléolaire : 0,34.

Viitanen *et al.* (251,252) ont étudié 73 hommes atteints de spondylarthrite ankylosante durant un programme de 21 jours de rééducation (évaluations à J0 et J21). La reproductibilité inter observateur (k) et la sensibilité au changement (*effect size* [ES]) ont été calculées pour chaque mesure clinique. Les résultats étaient les suivants : distance doigt sol (DDS) (k : 0,98 ; ES : 0,71) ; rotation cervicale (k : 0,96 ; ES : 0,29), distance mur occiput (DMO) (k : 0,92 ; ES : 0,25) ; flexion thoracolombaire (C7-S1) (k : 0,91 ; ES : 0,23) ; indice de Schöber (k : 0,88 ; ES : 0,24) ; distance menton sternum (k : 0,72 ; ES : 0,31) et ampliation thoracique (k : 0,53 ; ES : 0,42).

#### ► Nombre d'articulations douloureuses ou gonflées et index enthésopathique

Peu d'études permettent de confirmer les critères métrologiques des variables « évaluation des enthèses ou articulations » au cours de la spondylarthrite.

L'indice de Dougados sur 20 articulations a été utilisé (253), ainsi que les indices sur 28 ou 44 articulations.

Pour l'évaluation des enthèses, le premier index évalué a été celui de Mander *et al.* en 1987 (139). Cet indice semble peu reproductible mais sensible au changement (niveau de preuve 4).

Heuft-Dorenbosch *et al.* (254) ont élaboré un indice dit *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* (MASES) ou de Maastricht à 13 enthèses, qui est plus simple que l'indice de Mander *et al.* (139) et fortement corrélé au BASDAI.

Tableau 4. Métrologie

Etude	Population étudiée (nombre)	Type d'étude	Variable (type)	Reproductibilité (k)	Simplicité (durée en mn)	Sensibilité changement (ES ou SRM)	Commentaires
Swinkels et Dolan, 2004 (249)	27 SA 34,3 ans (23-50) Dm 12,2 (1-24) SR 2	Longitudinale (n=50, 27 analysables)	BASDAI BASFI			0,7* 0,44	
			BASMI			0,33*	
			Taille			-0,2	
			Rotation cervicale			0,65	
			Distance Tragus Mur			+0,3	
			Flexion latérale lombaire			-2 *	
			Indice de Schöber modifié			-0,2	
			Distance inter-malléolaire			nd	
Viitanen <i>et al.</i> , 1995 (251)	73 SA (H) âge 45,8 ans (25-70) - dm 21,6 ans (1-37) programme 21 jours de rééducation	Rétrospective 3 semaines évaluation à J0 et 3 semaines	Distance doigt sol (DDS)	inter observateur 0,98		0,71	Corrélation/ra diographie lombaire, ajustée sur l'âge) = 0,18
			Rotation cervicale	0,96		0,29	-0,26
			Distance mur occiput	0,92		0,25	0,49
			Flexion thoraco-lombaire (C7-S1)	0,91		0,23	-0,57
			Rotation thoraco-lombaire	0,89		0,73	-0,41
			Indice de Schöber	0,88		0,24	-0,66
			Capacité vitale	0,85		0,25	-0,23
			Distance menton sternum	0,72		0,31	0,37
			Ampliation thoracique	0,53		0,42	-0,15
Viitanen <i>et al.</i> , 1998 (255)	52 SA programme 21 jours de rééducation	Rétrospective mesure à 2 jours d'intervalle	Mesure de la mobilité cervicale (à la « règle » comparée à la mesure classique goniométrique)				DMO et DTM marqueurs d'une attitude vicieuse
	44,8±10,5 ans - dm 10,5±9 ans		DMO	Coef. intra classe 0,98 - 0,89	pour toutes les mesures 5 minutes	corrélation radio cou : 0,38	/ corrélacion avec l'atteinte lombaire 0,37
			DTM			0,42	0,55
			Distance menton sternum			0,27	0,33
			Latéroflexion cou : distance tragus - clavicule (apophyse coronoïde)			0,58	0,33
			Rotation cou : distance menton-clavicule (apophyse coronoïde)		règle	0,42	0,15
			rotation cou (151°-177°)		goniomètre 2'	0,47	0,21
			Latéroflexion cou 88-154°			0,57	0,28

\* : différence statistiquement significative ; SA : Spondylarthrite ankylosante ; DDM : durée de la maladie ; SR : sex ratio ; DMT : distance tragus-mur ; DM : distance mur-occiput ; nd : non disponible

**Tableau 5. Reproductibilité des variables recueillies lors de l'examen physique au cours des spondylarthrites (études rétrospectives et transversales, niveau de preuve 3).**

Etude	Population étudiée (nombre)	Type d'étude	Durée de l'étude	Type de variable	Reproductibilité (k)	
Jenkinson <i>et al.</i> , 1994 (244)	3 groupes successifs de 43, 54, et 40 SA	Évaluation de reproductibilité de 5 mesures intuitivement sélectionnées	3 semaines	BASMI	Intra	Inter
				Rotation cervicale	0,98	0,98
				DTM	0,99	0,99
				FLL	0,98	0,94
				ISM	0,99	0,96
				DIM	0,99	0,98
Auleley <i>et al.</i> , 2002 (239)	4 centres 120 SA âge 41,6 ±11,6 17,1±12,5 82 % H BASDAI 40,3 ± 27,2	Cohorte mesure 1-7 j x 2 observation à 1 j < 7 j		AT (0 à 12 cm)	0,98 (0,83-0,92)	
				DMO (0-10)	0,98 (0,97-0,98)	
				Indice de Schöber (0-10)	0,60 (0,47-0,70)	
Rahali-Khachlouf <i>et al.</i> , 2001 (256)	22 SA 21H 32 ans ± 11 dm 10 ans ± 5	transversale	2 examinateurs à 1 h d'intervalle	AT (0 à 12 cm)	CCI intra	CCI inter
				Distance menton sternum flexion	0,94	0,88
				Distance menton sternum extension	0,95	0,95
				Distance acromion D	0,91	0,85
				Distance acromion G	0,91	0,81
				Ampliation thoracique	0,91	0,87
				Schöber	0,96	0,9
				Schöber Mac Rae	0,96	0,92
				Schöber étagé 2	0,77	0,76
				DDS	0,96	0,95
				C7 fil à plomb	0,96	0,92
				L3 fil à plomb	0,83	0,77
				Radiologie (dynamique)	CC intra	CC inter
				L5 S1 flexion lombaire	0,97	0,96
T11-L3 dorsolombaire	fil 0,93	0,92				
T3-T11 flexion dorsale	0,5	0,6				

	flexion maximale T3	0,98	0,96
	angle de cyphose	0,88	0,75
	angle de lordose	0,87	0,94

DDS : distance doigts-sol ; AT : ampliation thoracique ; CC : coefficient de corrélation ; SA : spondylarthrite ankylosante ; dm : durée maladie ; DTM : distance tragus mur ; FLL : flexion latérale lombaire ; ISM : indice de Schöber modifié ; DIM : distance inter malléolaire ; AT : ampliation thoracique ; DMO : distance mur occiput

## Conclusion

Les études disponibles montrent que la validité et la fiabilité du BASDAI, du BASFI et du BASMI sont satisfaisantes (niveau de preuve 2). Le ASQoL a également des propriétés métrologiques satisfaisantes, de même que de nombreuses variables de mesure clinique isolées (tableau 6).

## Recommandations

Évaluation périodique du patient dans le cadre de son suivi habituel :

Il est recommandé d'évaluer le ressenti du patient, par :

*soit* :

- l'appréciation par le patient de son état de santé ;
- l'existence de douleur nocturne rachidienne ;
- une EVA<sup>24</sup> de la douleur globale liée à la spondylarthrite la semaine précédente ;
- l'importance du dérouillage matinal rachidien ;
- une EVA de l'asthénie.

*soit* l'indice composite BASDAI (et si forme périphérique : le nombre d'articulations gonflées et/ou enthèses douloureuses) et l'appréciation globale du patient.

Il est recommandé d'évaluer la fonction, par exemple en utilisant le BASFI.

Il est conseillé d'évaluer la mobilité. Plusieurs outils peuvent être utilisés :

- l'inflexion latérale lombaire ;
- l'ampliation thoracique, bien que peu reproductible et peu sensible au changement ;
- l'indice de Schöber, bien que peu sensible au changement ;
- la mesure des distances mur-occiput ou tragus-mur ;
- la mobilité cervicale.

La mesure de la taille globale peut être réalisée, bien que peu sensible au changement après 18 mois de suivi.

Il est recommandé d'examiner cliniquement les articulations coxo-fémorales.

Il est recommandé d'évaluer régulièrement les articulations douloureuses, les articulations gonflées et les enthèses douloureuses. Aucun index n'a pu montrer de supériorité par rapport à un autre.

### 1.1.2 Données des études publiées concernant le suivi biologique

Les études publiées concernent pour la plupart les données du syndrome inflammatoire (VS et CRP). La CRP et/ou la VS sont anormales chez seulement 30 % à 40 % des malades (257).

D'après Spoorenberg *et al.* (258), il n'existe pas d'argument pour préférer la mesure de la VS et/ou de la CRP (tableau 6). La CRP comme la VS sont peu sensibles au changement lors

<sup>24</sup> Echelle visuelle analogique

du traitement par AINS (259). Le domaine « biologie » est peu ou pas corrélé aux autres variables habituellement recueillies au cours des spondylarthrites (258). Cependant les données du syndrome inflammatoire (VS et/ou CRP) influencent fortement le médecin dans l'établissement de son impression globale (260).

**Tableau 6. Suivi biologique et spondylarthrite**

Etude	Population (nombre)	âge moyen (DS) sex ratio	Variable	Analyse - formes axiales vs périphériques)			
Spoorenberg <i>et al.</i> , 1999 (258)	191 SA consécutives ECR	43 ans (18-78) dm* 9,4 (01-41) SR 2/1		Corrélation VS ou CRP avec les autres variables étudiées dans les spondylarthrites axiales (périphériques)			
	149 axiaux purs	dm 16,9 (0,3-52,4)		VS	CRP		
	55 % VS et 62 % CRP normales	VS 13 (1-118)* CRP 16 (0-125)					
	42 périphériques ou MICI (38 % VS et 39 % CRP normales)	dm 24 (2-53,9) VS 21 (3-80)* CRP 25 (0-139)	Appréciation globale par le médecin EVA	0,34 (0,48)	0,29 (0,39)		
			Appréciation globale par patient EVA	0,34 (0,48)	0,26 (0,31)		
			BASDAI (0-100)	0,19 (0,06)	0,23 (0,06)		
			CRP	0,50 (0,48)	na		
			VS	na	0,50 (0,48)		
				Courbe ROC pour le groupe axial :			
				ROC <sup>s</sup>	Se	Sp	VPP
		Appréciation globale par le médecin EVA	VS 15 CRP 14	VS 100 % CRP 100 %	VS 77 % CRP 84 %	VS 15 % CRP 21 %	VS 22 % CRP 23 %
		Appréciation globale par patient EVA	VS 15 CRP 10	VS 55 % CRP 60 %	VS 83 % CRP 79 %	VS 56 % CRP 51 %	VS 24 % CRP 27 %
		BASDAI (0-100)	VS 6 CRP 12	VS 63 % CRP 44 %	VS 52 % CRP 81 %	VS 19 % CRP 30 %	VS 47 % CRP 21 %

Tableau 6 (suite). Suivi biologique et spondylarthrite

Etude	Population (nombre)	Age moyen DS sex ratio	Variable (régression multiple)	Analyse en composante principale (coefficient $\beta$ standardisé)
Spoorenberg et al., 2005 (260)	Cohorte étude transversale 203 SA	OASIS 43±13 H = 73 % Durée d'évolution 11±8 ans		Meilleurs arguments de la sévérité, selon le médecin (variance = 0,91)
				Distance doigt sol 0,18
				Rotation cervicale -0,37
				Distance inter malléolaire 0,24
				NAG (0-44) <sup>§</sup> 0,38
				CRP 0,30

Dm : durée de la maladie ; <sup>§</sup>Courbe ROC : meilleur seuil pour la VS et pour la CRP ; SA : spondylarthrite ankylosante ; ECR : essai contrôlé randomisé ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; VS : vitesse de sédimentation ; CRP : protéine C réactive ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; Se : sensibilité ; Sp ; spécificité ; NAG : nombre d'articulations gonflées ; na : non applicable ou non disponible.

## Conclusion

Les marqueurs biologiques de l'inflammation ne sont pas des indicateurs valides de la sévérité des spondylarthrites (niveau de preuve 2).

## Recommandations

Le suivi biologique systématique des marqueurs de l'inflammation (VS ou CRP) n'est pas recommandé.

### 1.1.3 Données des études publiées concernant le suivi radiologique

Des clichés radiographiques systématiques (topographie et incidences) sont proposés dans les études de recherche clinique, mais ils n'ont pas été évalués en pratique courante.

Les différentes publications relatives aux modifications de scores radiographiques au sein de cohortes à des temps de suivi donnés montrent un SRM (sensibilité au changement) très faible (tableau 7).

La capacité des radiographies à détecter une modification au cours des spondylarthrites est donc faible. De plus la durée minimale nécessaire entre deux explorations radiographiques pour détecter une modification rachidienne semble longue (plus de deux ans).

Les scores radiographiques BASRI et mSASS sont rappelés en annexes 4 et 5.

**Tableau 7. Suivi radiologique et SpA (imagerie standard)**

Etude	Score	Durée du suivi	Nombre de patients	Validité sensibilité au changement (SRM)	Reproductibilité	
					variabilité intra-observateurs	variabilité inter-observateurs
<b>Wanders et al., 2004 (261)</b>	BASRI	4 ans	133	0,20	96,3	86,6
	mSASS			0,24	99,1	98,4
	SASS			0,19	99,1	88,6
<b>Spoorenberg et al., 2004 (262)</b>	BASRI	2 ans	217	-0,03	NA	94
	mSASS			0,07	93	98
	SASS			0,05	96	98

NA : non applicable ou non disponible

### Conclusion

Les clichés radiographiques ne sont pas des indicateurs pertinents pour le suivi des spondylarthrites (niveau de preuve 2).

### Recommandations

Il n'est pas recommandé de réaliser des radiographies systématiques de suivi. Par contre, la réalisation de clichés radiographiques doit être proposée lors d'un événement aigu ou particulièrement douloureux.

## 1.2 Avis d'experts

### 1.2.1 Éléments du suivi

Les différents avis d'experts publiés concernant le suivi des spondylarthrites (forme ankylosante principalement) sont résumés dans le tableau 8.

Auteur	Domaines étudiés	Outils sélectionnés
<b>Van der Heijde et al., 1999 (263)</b>	<b>[Données à compiler dans la pratique quotidienne si DCART ou traitement de fond <math>\geq</math> 1 an]</b>	
Avis d'experts	Fonction	BASFI ou DFI
méthode Delphi (ASAS)	Douleur	EVA : nocturne rachis ; globale liée à SA / semaine passée
	Mobilité spinale	AT, ISM, DMO
	Appréciation globale par le malade	EVA
	Raideur	Durée du DM rachidien semaine passée
	Articulations gonflées	NAG 44, mobilité des hanches
	Nombre enthésites	Scores : Maastricht, Berlin ou San Francisco)
	Données biologiques	VS
	Fatigue	Aucun outil consensuel
	Données radiographiques	Rachis (antéro-postérieur) + latéral lombaire et cervical, bassin face
<b>Van der Heijde et al., 2002 (264)</b>	<b>[suivi d'un patient en pratique quotidienne]</b>	
	Fonction	BASFI ou DFI
	Douleur	Douleur : nocturne, rachidienne
	Mobilité spinale	AT, Schöber modifié, DMO
	Raideur spinale	Durée de la raideur
	Appréciation globale par le malade (EVA)	EVA
	Arthrites et enthésite	NAG 44 et index enthésite
	Données biologiques	VS

<b>Braun et al., 2003 (146)</b>	<b>[suivi de "routine" d'une SA]</b>	
Avis d'experts (ASAS)	Douleur rachidienne la dernière semaine	EVA douleur rachis semaine passée, douleur nocturne
	Appréciation globale par le malade	EVA
	Appréciation globale par le médecin	EVA
	Raideur	Durée DM rachis
	Mobilité rachidienne	AT, ISM, DMO, FLL
	Articulations et enthèses	(pas de préférence)
	Fatigue	EVA ou BASDAI
	Fonction	BASFI ou DFI (ASFI)
	Données biologiques	VS ou CRP
<b>Zochling et al., 2006 (148)</b>	<b>Le suivi d'un patient doit inclure</b>	
revue systématique	Données cliniques générales (âge, sexe, comorbidité, traitement concomitant...)	
recommandations	Différentes manifestations de la maladie :	
ASAS et EULAR	Manifestation axiale	
	Manifestation périphérique	
	Manifestations extra-articulaires (UAA, conjonctivite, atteinte cardiaque...)	
	Manifestation enthésopatique	
	Fonction	BASFI ou DFI
	Douleur	EVA nocturne la semaine passée EVA rachidienne la semaine passée
	Mobilité rachidienne	Ampliation thoracique, ISM, DMO et (BASMI ou inflexion rachidienne latérale)
	Appréciation globale du patient	
	Nombre d'articulations gonflées et d'enthèses douloureuses	
	Données biologiques	VS
	Evaluation radiologique du rachis	Rachis cervical et lombaire de profil (fréquence : 2 ans ou +)
	Evaluation radiologique des hanches	Radiographie du bassin
	Désir et attente des patients	ASQOL
<b>Zochling et Braun, 2005 (265)</b>	<b>Réponse thérapeutique, rémission</b>	
ASAS	Fonction	BASFI (0-10)
	Douleur	douleur rachidienne (EVA) douleur globale (EVA)
	Inflammation	Raideur matinale ou BASDAI 5 et 6
	Appréciation globale du patient	EVA, semaine précédente
	Autres	Absence d'aggravation pour les autres domaines

<b>Braun et al., 2005 (144)</b>	<b>Critères à utiliser en pratique de « routine » en particulier si traitement par anti TNF alpha</b>	
Recommandations ASAS	Fonction	(BASFI ou DFI)
	Douleur	EVA : nocturne rachis ; globale liée à SA / semaine passée , rachis liée à SA
	Mobilité spinale	AT, ISM, DMO, FLL
	Appréciation globale par le malade	EVA
	Raideur du rachis	Durée dérouillage matinal la semaine dernière
	Articulations gonflées et enthèses douloureuses	NAG 44, scores de Maastricht, Berlin ou San Francisco
	Données biologiques	VS ou CRP
	Fatigue	EVA
	Activité de la maladie	BASDAI
<b>Braun et al., 2006 (147)</b>	<b>[suivi des SA et SpA traitées par anti TNF alpha]</b>	(mise à jour des ASAS 2003)
		(inclusion dans un registre national fortement conseillée)
	Douleur	EVA douleur rachis semaine passée Douleur nocturne
(mise à jour)	Appréciation globale (médecin, patient)	EVA
	Raideur du rachis	Durée dérouillage matinal
	Mobilité rachis	AT, ISM, DMO, FLL

SpA : spondylarthrite ankylosante ; SA : spondylarthrite ankylosante ; DM : durée de la maladie ; AT : ampliation thoracique ; ISM : indice de Schöber modifié ; DMO : distance mur occiput ; FLL : flexion latérale lombaire ; VS : vitesse de sédimentation ; CRP : protéine C-réactive ; UAA : uvéite antérieure aiguë ; NAG : nombre d'articulations gonflées.

La plupart de ces publications sont issues du groupe ASAS (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study group*) qui coordonne le travail d'experts nationaux et internationaux sur la SA. Ces experts ont établi une série de « domaines » dont l'évaluation est nécessaire au suivi des patients. Pour chacun de ces domaines, l'ASAS a proposé un « outil » de mesure (146,147,263,264,266).

Il s'agissait :

**Du domaine « douleur »** : d'une part la douleur rachidienne nocturne et d'autre part la douleur globale, ressenties par le patient la semaine précédant la consultation et mesurée sur une échelle visuelle analogique (EVA de 0 à 100 mm) ;

**Du domaine « inflammation »** : mesurée par la durée du dérouillage rachidien ressentie par le patient la semaine passée (0 à 180 minutes) ;

**Du domaine « mobilité »** : évaluée par le médecin par la mesure de l'indice de Schöber modifié (ISM) en cm, de l'ampliation thoracique (AT) en cm, de la distance occiput mur (DOM) en cm, et de la flexion latérale lombaire (FLL) (pour les méthodes de mesures se référer à l'annexe 1) ;

**Du domaine « fonction »** : mesurée par l'indice fonctionnel de Bath (BASFI) ou l'indice fonctionnel de Dougados (DFI) ;

**Du domaine « appréciation globale du patient »** sur l'activité de sa maladie (EVA de 0 à 100 mm) ;

**Du domaine « fatigue » du patient** ressentie la semaine précédente, mesurée à l'aide d'une EVA allant de 0 à 100 mm ;

**Du domaine « articulations gonflées »** (sur 44 articulations) « **enthèses douloureuses** » (mesurées par l'indice de Berlin ou San Francisco ou Maastricht) ;

**Du domaine « activité de la maladie »** : évaluée par le critère composite BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) ;

**Du domaine « données biologiques »** : par la mesure de la vitesse de sédimentation (VS) en mm ou de la protéine C réactive (CRP) en mg/l.

Dès 1999, Calin *et al.* (237) ont confirmé, en effectuant des études de « cluster », l'existence de plusieurs domaines d'évaluation regroupant certaines variables de suivi. Ces domaines ou groupes de paramètres (« clusters ») étaient :

- la perception subjective par le patient, représentée par le BASFI, le BASDAI, le DFI, l'appréciation globale par le patient, la douleur ;
- le domaine « inflammatoire » représenté par l'importance de la douleur nocturne et la raideur matinale ;
- l'indice métrologique représenté et explicité par l'indice de Schöber, la distance mur-occiput, la distance doigts-sol, l'ampliation thoracique ;
- les tests de laboratoire, représentés en première intention par le taux d'hémoglobine, ainsi que le taux de CRP.

Dans une publication récente ASAS et EULAR (*European League Against Rheumatism*) recommandaient la prise en considération dans l'évaluation et le suivi (148) :

- des différentes manifestations de la maladie : d'une part les manifestations spécifiques (axiales, périphériques et enthésitiques) et d'autre part les manifestations extra-articulaires (uvéite, psoriasis, conjonctivite, atteinte cardiaque...);
- des données cliniques générales (comorbidité, traitement concomitant...);
- des « désir et attente des patients » ;
- du domaine « douleur » et « raideur » ;
- du domaine « mobilité » ;
- du domaine « fonction » ;
- de l'appréciation globale par le patient et par le médecin ;
- du nombre d'articulations gonflées et d'enthèses douloureuses ;
- du domaine « données biologiques » : par la mesure de la vitesse de sédimentation en mm ;
- de l'évaluation radiologique du rachis cervical et lombaire de profil (répétée à intervalles de plus de deux ans sauf exception). Pour certains experts, la radiographie du bassin de face était utile au suivi de l'atteinte coxo-fémorale.

### 1.2.2 Fréquence du suivi

Les recommandations d'experts conseillent un suivi habituel tous les 6 à 12 mois (suivi évolutif d'une maladie stable ou bien contrôlée sans modification thérapeutique prévue, ni d'urgence) (267,268).

A l'inverse, en cas de manifestations rachidiennes et/ou articulaires aiguës et/ou de manifestations extra-articulaires aiguës (uvéite aiguë, effets indésirables des thérapeutiques...), la *British Society for Rheumatology* recommande au patient de consulter rapidement ou en urgence.

Lors de modifications du traitement (changement de dose, introduction d'une thérapeutique) peuvent être extrapolés des études de recherche clinique médicamenteuses (32,269) un suivi ou une consultation à :

2 à 6 semaines pour évaluer l'efficacité d'un AINS ;

3 mois pour évaluer l'efficacité d'un anti-TNF.

#### **Recommandations**

Suivi habituel du patient

Il est recommandé que le patient bénéficie d'une évaluation annuelle au minimum, par un praticien spécialiste en rhumatologie ou en médecine interne.

**Hors suivi habituel du patient**

En dehors du bilan annuel, il est conseillé d'évaluer à chaque consultation l'activité de la maladie par l'indice BASDAI (et si forme périphérique : le nombre d'articulations gonflées ou douloureuses) et l'appréciation globale du patient.

En cas de manifestation articulaire, axiale ou enthésopathique inhabituelle ou aiguë, une consultation rapide est nécessaire.

En cas de manifestation extra-articulaire aiguë (en urgence en particulier si uvéite) une consultation spécialisée est recommandée.

RECOMMANDATION SUSPENDUE

## 2. Quels sont les facteurs associés à la sévérité d'une spondylarthrite ?

### 2.1 Introduction

La définition d'une « spondylarthrite sévère » n'est pas univoque.

Les recommandations du Haut comité médical de la sécurité sociale concernant les affections longue durée exonérantes (ALD 30) publiées en 2002, prennent en considération la « spondylarthrite ankylosante grave ». La définition de spondylarthrite grave n'y est pas clairement énoncée même si certains éléments de son libellé orientent le praticien : « la ténacité et l'importance des signes inflammatoires (articulaires ou extra-articulaires) qui imposent des thérapeutiques continues et des contrôles biologiques fréquents visant à évaluer la tolérance et l'efficacité ; les détériorations ostéoarticulaires conduisant à des thérapeutiques particulières (rééducation fonctionnelle, appareillage, interventions chirurgicales) » (15). La fréquence de ces formes « graves » est mal connue et très grossièrement estimée à 10 % des spondylarthrites ankylosantes (270). L'adjectif « grave » lui-même prête à discussion en l'absence d'une définition univoque. A titre d'exemple, les recommandations de la HAS sur la polyarthrite rhumatoïde (PR) proposent de retenir comme graves les PR sévères (définies elles-mêmes par l'atteinte d'un seuil chiffré de handicap fonctionnel) et celles dont le contrôle nécessite un traitement continu (271).

La définition précise de la « sévérité » de la spondylarthrite doit donc être explicitée puisque l'identification des formes sévères permet d'établir la place des thérapeutiques requises (dont les biothérapies) ainsi que les modalités du suivi des patients (en particulier son rythme).

La revue de la littérature, pour définir la sévérité d'une spondylarthrite, a recherché les études publiées traitant des différentes formes de spondylarthrite et rapportant les facteurs de « gravité » habituellement reconnus pour les « maladies chroniques ». Ces facteurs sont : la mortalité, l'incapacité fonctionnelle ou handicap, l'atteinte « structurale » (lésion radiologique, ankylose rachidienne, etc.) ainsi que le recours à des thérapeutiques spécifiques. Ensuite ont été recherchées les études traitant des facteurs potentiels de sévérité de la maladie, reconnus par les experts de la spondylarthrite (coxite, ankylose rachidienne, etc.). Nous disposons uniquement d'études rétrospectives rapportant les facteurs associés à la sévérité : il n'existe pas dans la littérature d'études prospectives permettant d'établir les facteurs prédictifs de la « sévérité » de la spondylarthrite.

### 2.2 Eléments constitutifs de la sévérité

#### 2.2.1 Sévérité évaluée par la mortalité

Khan *et al.* (272) ont montré après l'étude de 56 patients (spondylarthrites diagnostiquées entre 1934 et 1960), une surmortalité des malades par rapport à la population générale dès 10 ans d'évolution de la spondylarthrite.

Lehtinen (273) a étudié en 1983 l'influence de l'hypergammaglobulinémie sur la mortalité des malades. En comparant les patients atteints de spondylarthrite ankylosante et hypergammaglobulinémiques avec les patients sans hypergammaglobulinémie, il a montré une augmentation du nombre de décès chez les hypergammaglobulinémiques, en particulier par insuffisance rénale terminale (amylose) et par maladies cardiovasculaires.

Les caractéristiques de ces études sont colligées dans le tableau 9.

**Tableau 9. Études rapportant la mortalité chez les patients souffrant de spondylarthrite.**

Etude	Population étudiée (nombre)	Type d'étude	Nombre de décès/population	Année du recueil et cause du décès	Type de comparaisons
Lehtinen, 1983 (273)	64 SA traitées en 1950	Rétrospective	36/64	1980	Selon l'hypergammaglobulinémie
					Hyper gamma (> 23,6g/l n = 18)
					Sans hyper gamma (n = 46)
					13/18
				Décès cardiovasculaire	23/46*
					10/23
				Décès par insuffisance rénale	3/23*
Khan <i>et al.</i> , 1981 (272)	56 SA (diagnostic entre 1934 et 1960) suivi 22,1 ans	Rétrospective	30/53 (23 vivants, perdus de vue)	1975	Survie (courbe de Kaplan Meier) décès attendu
	Age 35,2 à l'entrée			0-5 ans	0,98
	DM 8,7 ans				Cardio-vasculaire 11/22
	SR 49/7			5-10 ans	0,96
				10-15 ans	0,8 *
				15-20 ans	0,66 *
				20-25 ans	0,56 *
				25-30 ans	0,53 *
				30-35 ans	0,37 *
				35-40 ans	0,27 *
Carette <i>et al.</i> , 1983 (274)	150 SA (inclus en 1947) réexaminés en 1980 (n = 51 sur 81 patients vivants)	Cohorte descriptive	61/81	1980	Survie
	62 ans, DM		6 perdus de vue	8 décès imputés à la maladie	luxation cervicale : 2
	38 ans HLAB27		2 diagnostics erronés		insuffisance aortique : 3
	89 %				Insuffisance respiratoire avec déformation spinale sévère : 2
					amylose : 1

(\* p&lt;0,05) ; SA : spondylarthrite ankylosante ; DM : durée de la maladie

► **Conclusion**

Deux études anciennes sont disponibles. Compte tenu des connaissances acquises et de la prise en charge actuelle des spondylarthrites, elles permettent seulement de noter l'association du syndrome inflammatoire et de la mortalité. Un quart de siècle plus tard, l'augmentation du risque cardiovasculaire qu'elles rapportaient n'a pas été confirmée.

**2.2.2 Sévérité évaluée par l'atteinte fonctionnelle**

L'atteinte fonctionnelle au cours des spondylarthrites peut être définie par l'indice BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) (tableau 10) ou le HAQ-S (275) (tableau 11).

► **Études utilisant l'indice de BASFI**

Ward *et al.* en 2005 (276) ont étudié 326 patients de manière transversale. Le BASFI observé était fortement corrélé, en régression multiple, à l'existence d'un bas niveau éducatif, de multiples comorbidités, d'un métier avec activité physique importante, d'un tabagisme actuel actif. À l'inverse, l'existence d'un antécédent familial du premier degré était associée à une amélioration de la fonction. Les auteurs ont également montré que l'âge et la durée de la maladie étaient fortement corrélés et colinéaires ( $r = 0,7$ ).

Doran *et al.* en 2003 (277) ont mené une étude transversale sur 311 patients. Le BASFI était fortement corrélé en analyse multivariée à l'atteinte radiologique initiale (définie par le BASRI), à un BASDAI élevé, ainsi qu'à un tabagisme actif en cours. L'association tabac et psoriasis altérait la capacité fonctionnelle.

► **HAQ-S**

Ward en 2002 (278) a rapporté les données d'une étude rétrospective portant sur 212 patients. À l'inclusion, le HAQ-S (*Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies*) était de  $0,66 \pm 0,6$  et sa progression annuelle moyenne était de 0,0168. La progression du handicap fonctionnel a été étudiée par une analyse multivariée. L'âge, le statut de fumeur actif, l'absence de support social, étaient associés avec une aggravation du HAQ-S. À l'inverse, un exercice physique rachidien régulier et un fort support social (échelle ISEL : évaluation du support social 10 points) s'opposaient à la progression du handicap fonctionnel (niveau de preuve 2).

Dans une seconde étude, Ward *et al.* en 2005 (276) ont montré par une étude de régression multiple que le HAQ-S était fortement corrélé au nombre de comorbidités, à une activité physique professionnelle importante (calculée sur la totalité de la vie professionnelle) à un tabagisme actuel et au niveau éducatif (plus le patient a un haut niveau d'éducation, meilleure est sa fonction). La progression du handicap était moindre quand existait un antécédent familial (tableau 11) (niveau de preuve 3).

RECOMMANDATION SUPPLÉMENTAIRE

**Tableau 10. Sévérité évaluée par le score fonctionnel BASFI.**

Etude	Population étudiée Age moyen DS durée maladie (H/F)	Type d'étude	Sévérité définie par	Variable explicative (type)	Type d'analyse statistique	Commentaires
Ward <i>et al.</i> , 2005 (276)	SA ≥ 20 ans n=326	Transversale, sur un échantillon de l'étude prospective PSOAS	BASFI 0-100		Corrélation	Régression multiple (pondérée par l'âge)
				Age	0,11	*
	Age 55±10,7 ans			Durée maladie	0,12	*
	DM 31,7 ans±10,2			Age de début	NS	*
	(73,9/26,1)			Niveau d'éducation	- 0,24	- 1,1
				Nombre de comorbidités	0,25	3,1
				Métier physique	0,331	8,9
				Tabagisme actuel	0,0002	11,8
				Antécédent familial		- 6,7
Doran <i>et al.</i> , 2003 (277)	Base de données du RHRD 458 SA 311 sélectionnés	Transversale échantillon	BASFI 0-100	BASRI (aggravation > 1 unité)		Multivariée 0,209 (0,144-0,275)
	Car Set Radiographies			BASDAI élevée		0,323 (0,2-0,415)
	Dm 23,5 ans±11,3-82 % H			Tabagisme actif		0,618 (0,0108-1,22)
				Association tabac+ psoriasis		1,25 (0,001-2,56)
						Explique 50 % de la variance

SA : spondylarthrite ankylosante ; DM : durée de la maladie ; PSOAS : *Prospective Study of Outcomes in AS* ; NS : non significatif ; RNHRD : *Royal National Hospital for Rheumatic Diseases*

**Tableau 11. Sévérité évaluée par la progression du handicap fonctionnel HAQ-S.**

Etude	Population étudiée	Type d'étude	Sévérité définie par	Variable explicative	Type d'analyse statistique
Ward, 2002 (278)	212 SA H=70,3 % 47,8±13,6 ans dm 20,1 ans (0,5-61)	Prospective	HAQ-S semestriel sur 5 ans (1-7,5 ans)	Nature (unité)	Multivariée, facteurs prédictifs en univarié
				Age (1 an)	Coefficient de pente (IC) 0,0006 (0,002-0,011)
				Fumeur actif (0/1)	0,025 (0,071-0,429)
				Exercice rachis (j/par semaine)	-0,0023 (0,032-0,014)
				Activité	-0,0091 (0,173-0,009)

Tableau 11. Sévérité évaluée par la progression du handicap fonctionnel HAQ-S.

Etude	Population étudiée	Type d'étude	Sévérité définie par	Variable explicative	Type d'analyse statistique
				professionnelle antérieure	
				Support social	-0,005 (0,08-0,01)
Ward <i>et al.</i> , 2005 (276)	SA durée d'évolution > 20 ans (étude PSOAS)	Transversal échantillon	Fonction		Corrélation de Spearman
	n = 326 55 ± 10,7 ans	dans étude prospective	HAQ-S	Age	Régression multiple pondérée/âge : coefficient $\beta$
	dm 31,7 ans ± 10,2			Durée maladie	0,06 (p 0,24)
	73,9 % hommes			Age de début	0,06 (p 0,23)
				Niveau éducation	-0,01 (p 0,96)
				Nombre comorbidités	-0,29 (p < 0,0001)
				Activité physique professionnelle vie entière	(p < -0,02 (p 0,002)
					0,21 (p 0,0001)
					0,04 (p 0 ;0002)
					0,32 (p 0,0001)
					0,12 (p 0,0001)
					Ecart interquartile Coefficient $\beta$
				Blanc / non-blanc	0,6/0,9 (p 0,01)
				tabagisme actuel	-0,07 (p 0,22)
				antécédent familial	1,1/0,6 (p < 0,0001)
					0,18 (p 0,005)
					0,6/0,7 (p 0,25)
					--0,08 (p 0,06)

SA : spondylarthrite ankylosante ; dm : durée de la maladie ; IC : intervalle de confiance ; PSOAS : *Prospective Study of Outcomes in AS*

### ► Conclusion

Au terme de cette revue, il apparaît que les éléments suivants influent sur la fonction et le risque de handicap fonctionnel :

- impact négatif sur la fonction :
  - être âgé, être fumeur (niveau de preuve 2), avoir des comorbidités importantes (niveau de preuve 3), avoir un métier physiquement contraignant (niveau de preuve 3) ;
- impact positif sur la fonction :
  - un meilleur support social, des exercices du rachis régulièrement un jour sur sept, une activité professionnelle antérieure (niveau de preuve 2), un haut niveau éducatif (niveau de preuve 3) et, vraisemblablement, la présence d'un antécédent familial du premier degré (niveau de preuve 3).

### 2.2.3 Sévérité évaluée par l'existence d'une attitude « vicieuse » ou une restriction des mobilités

#### ► Ankylose ou attitude vicieuse

Les attitudes vicieuses ou courbures anormales du rachis cervical peuvent être évaluées par la distance mur-occiput ou la distance tragus-mur.

En étudiant de façon transversale 135 patients inclus dans la cohorte OASIS, Vosse *et al.* (279) ont montré que la distance mur-occiput était fortement corrélée au mSASS (critère

radiographique) et à l'atteinte radiographique thoracique. La distance mur-occiput était corrélée (analyse de régression ajustée sur l'âge, le sexe et la durée de la maladie depuis le diagnostic) à l'atteinte radiographique rachidienne dorsale ou lombaire (rapport mur antérieur / mur postérieur), à l'existence d'une coxite sévère (BASMI-hip > 2) et à l'existence d'un BASDAI élevé (niveau de preuve 3). Ces 4 variables expliquaient environ 42 % de la variance de la distance mur-occiput (tableau 12).

► **Restriction des mobilités**

Carette *et al.* (274) ont rapporté le suivi régulier sur trente ans d'une cohorte de 147 vétérans canadiens de la Seconde Guerre mondiale. En 1980, 81 survivants ont été contactés et 51 examinés. Les auteurs ont mesuré à intervalles réguliers la mobilité et la déformation rachidiennes dont les résultats ont été classés en trois grades (faible, modéré et sévère). Parmi le sous groupe ayant une restriction des mobilités « sévère », la présence d'une arthrite périphérique à l'inclusion, et plus particulièrement une atteinte de la hanche, est significativement plus fréquente que dans le groupe ayant gardé une bonne mobilité (niveau de preuve 2) (tableau 12).

**Tableau 12. Sévérité évaluée par l'ankylose ou la limitation des mobilités.**

Etude	Population durée maladie sex ratio	Type d'étude	Sévérité définie par	Variable explicative	Type d'analyse et résultats		
<b>Vosse et al., 2006 (279)</b>	135 SA cohorte OASIS Dm 9,4 ans- SR 2/1	Transversale, données à 4 ans	DMO > 0 (cyphose) n=61 <i>versus</i> DMO = 0 (pas de cyphose) n = 74		Corrélation	Analyse multivariée ajustée sur age et sexe Coefficient $\beta$ standardisé	
				Age	53,5 45,7*	vs	
				Homme	81 % 57 %*	vs	
				mSASS	28,5 vs 8*	0,56**	0,47
				Atteinte thorax (radiographie)	0,94 0,90*	vs -0,45**	0,28
				Atteinte lombaire (radiographie)	1,05 vs 1,03*	0,16	-
				Coxite sévère	8/53 vs 4/70	0,20	0,12
				BASDAI	3,6 vs 3,3	0,10	0,15
<b>Carette et al., 1983 (274)</b>	51/81 survivants de 150 SA inclus en 1947	Cohorte prospective Evalués en 1980	Déformation rachis : DMO flessum hanches		Commentaires		
				« faible »	67 %		
				« modérée »	15 %		
				« sévère »	18 %		
				Restriction mobilité cervicale et lombaire	N = 51	Atteinte articulaire périphérique à l'inclusion n = 19	Uvéite à l'inclusion n = 12

	« faible »	21 (41 %)	3/19	
	« modérée »	9 (18 %)	4/19	
	« sévère »	21 (41 %)	12/19*	9/12

\* p 0,05 ; \*\* p 0,01 ; SA : spondylarthrite ankylosante ; OASIS : *Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study* ; dm : durée de la maladie ; DMO : distance mur occiput

### ► Conclusion

La distance mur-occiput, la distance tragus-mur (niveau de preuve 3), la déformation et la mobilité (niveau de preuve 2) peuvent être utilisées pour évaluer la sévérité des spondylarthrites rapportée aux attitudes vicieuses et à la mobilité.

#### 2.2.4 Sévérité évaluée par le médecin

Le critère « appréciation de la sévérité par le jugement du médecin » a été étudié par Amor *et al.* (280) chez 151 malades dont ils ont évalué la sévérité en 3 classes : bon pronostic ou faible sévérité (n = 80), pronostic modéré (n = 43) ou mauvais pronostic (n = 28) (tableau 9). Ils ont ensuite analysé la corrélation entre la présence de différents facteurs au cours des 2 premières années de la maladie et l'évolution en termes de sévérité. Les 7 critères suivants étaient corrélés à une évolution vers une forme sévère de la maladie :

- arthrite de hanche (OR : 22,9 [4,4 – 118]) ;
- perte de la mobilité lombaire (OR : 7 [2 – 25]) ;
- efficacité incomplète des AINS (OR : 8,3 [2,6 – 27,1]) ;
- vitesse de sédimentation supérieure à 30 mm (OR : 7 [4,8 – 9,5]) ;
- doigts ou orteils en saucisse (OR : 8,5 [1,5 – 49]) ;
- oligoarthritis (OR : 25 [1,4 – 13,1]) ;
- début de la spondylarthrite avant 16 ans (OR : 3,5 [1,1 – 12,8]).

Amor *et al.* concluaient que si une atteinte de la hanche ou au moins 3 autres facteurs prédictifs étaient présents dans les 2 premières années, il pouvait être considéré avec une sensibilité de 50 % et une spécificité de 98 % que l'évolution serait péjorative ou mauvaise. A l'inverse, s'il n'existait aucun facteur péjoratif lors des 2 premières années, la maladie serait moins sévère (sensibilité de 93 %, spécificité de 78 %). Dans cette étude, la « bénignité » concernait environ 50 % des patients, mais les auteurs insistaient cependant sur le fait qu'une maladie bénigne ne signifiait pas forcément une maladie inactive (tableau 13) (280).

**Tableau 13. Sévérité de la maladie évaluée par le médecin, selon Amor *et al.*, 1994 (280)**

Population	Type d'étude	Sévérité définie par	Variable explicative	Odds Ratio	Commentaires
151 SA âge 43+-11 ans Age début 29+-9 ans	Rétrospective (10 ans)	le médecin : bon (n = 4) modéré (n = 80) mauvais n = 28)	Facteurs prédictifs présents dans les deux premières années de la SA		Si aucun des facteurs péjoratifs n'est présent lors de la consultation : l'évolution sera modérée (Se 93 % et Sp 78 %)
			Arthrite des hanches	22,9 (4,4-118)	Si atteinte de hanche ou 3 facteurs présents : pronostic sévère Se 50 % et Sp 98 %
			Doigt ou orteil en saucisse	8,5 (1,5-49)	
			Effet incomplet des AINS	8,3 (2,6-27,1)	
			VS > 30 mm	7 (4,8-9,5)	Bénignité 30 à 50 % des patients (mais une maladie bénigne n'est pas forcément
			Perte de mobilité lombaire	7 (2-25)	

	Oligoarthritis	4,25 (1,4-13,1)	inactive)
	Age début < 16 ans	3,5 (1,1-12,8)	

SA : spondylarthrite ankylosante

► **Conclusion**

La seule étude (rétrospective, niveau de preuve 3) retenue conclut à la validité métrologique du critère « jugement de la sévérité par le médecin » qui prend en compte la présence ou l'absence des 7 critères suivants dans les 2 premières années de la maladie : arthrite des hanches, doigt ou orteil en saucisse, effet incomplet des AINS, VS > 30 mm, perte de mobilité lombaire, oligoarthritis et âge de début < 16 ans.

**2.2.5 Sévérité évaluée par le patient**

Il n'existe pas d'étude rapportant les facteurs influençant la sévérité de la maladie d'après le malade. Toutefois le travail de Falkenbach (281) a rapporté la « perception du patient ». La question suivante « quels facteurs ont le plus influencé votre SA ? » a été posée à une population vraisemblablement peu représentative d'environ 200 malades suivis dans un centre autrichien anciennement spécialisé en Radon (thérapeutique abandonnée).

Les réponses les plus fréquemment rapportées étaient : « un travail physique excessif lors des activités professionnelles » (influence péjorative) et « le traitement par Radon » (influence favorable) (tableau 14).

**Tableau 14. Sévérité évaluée par le patient (appréciation de l'activité de la maladie ou questionnaire ouvert).**

Etude	Population étudiée	Type d'étude	Évaluation par le patient des facteurs ayant influencé la maladie
Falkenbach, 2000 (281)	204 SA âge > 65 ans	Questionnaire « quels facteurs ont le plus influencé votre SA ? »	Travail physique excessif au travail (n = 29)
	SR 173/33	(réponses : 129/204)	Traitement par RADON (n = 22) Conditions climatiques (n = 20) Effets de la guerre et la captivité (n = 19) Exercice physique et sport (n = 8) Hérédité (n = 5) Séquelles d'un accident (n = 5) Mauvais diagnostic initial (n = 4) Alimentation et alcool (n = 4) Médicaments (n = 2)
	centre de « radiothérapie RADON Autriche »		

SA : spondylarthrite ankylosante

### ► Conclusion

Il n'y a pas dans la littérature de données suffisantes (une seule étude de niveau de preuve 3 de faible validité externe) pour évaluer le poids respectif des différents facteurs intervenant dans l'appréciation de la sévérité de la maladie par le patient.

### 2.2.6 Sévérité définie par des critères radiographiques

#### ► Sévérité définie par l'existence d'une coxite radiologique

Plusieurs experts retiennent la présence d'une coxite comme un facteur de mauvais pronostic (282). La prévalence estimée de la coxite en Europe est d'environ 15 %. Les 4 publications (niveau de preuve 3) étudiant spécifiquement l'existence d'une coxite sont décrites dans le tableau 15.

Etude	Population (nombre) Age moyen(DS) durée maladie, sex ratio	Type d'étude	Sévérité définie par	Variable explicative (type)	Date du recueil de la variable prédictive	Type d'analyse statistique
Claudepierre <i>et al.</i> , 1995 (283)	518 SpA Maghreb avec radiographie bassin	Transversale, rétrospective	Coxite radiologique	Choisie par investigateurs (rencontre de 2 jours)	J0	Prévalence
				Durée maladie	> 5 ans	30,3+-2,1 %
				âge début	> 10 ans	39+-3 %
					> 15 ans	48,2+-3 %
						Analyse univariée
				Retard diagnostic < 7 ans		2 (1,4-3)
				Basse catégorie socioculturelle		2,1 (1,1-3,8)
				Pas de réfrigérateur au domicile		1,5 (1,1-1,9)
				Pas d'eau courante au domicile		1,4 (1-1,9)
				Sexe masculin		1,5 (1,1-2,2)
		Age de début < 18 ans	2,3 (1,6-3,2)			
Brophy <i>et al.</i> , 2002 (284)	571 SA -43 ans +- 11 dm 20+- 10,6 ans 79 % hommes	Rétrospective (1975-2001)	Coxite radiologique		J0	Kaplan Meier
				Durée maladie	5 ans	9,00 %
					10 ans	17,00 %
					15 ans	17,00 %
					20 ans	24 %
					25 ans	26 %
					26 à 30	28 %
					>30 ans	29 %
	Durée de la maladie	Significatif				
	Degré d'atteinte du rachis cervical	Significatif	Explique 19 % de la variation			
Calin et Elswood, 1988	101 SA 44,7 ans (21-79) – 85 % homme- dd	Transversale	Atteinte (0-1-2-3-4) hanche, lu en		Comparai-son (univariée)	

Tableau 15. Sévérité évaluée par l'existence d'une coxite.

Etude	Population (nombre) Age moyen(DS) durée maladie, sex ratio	Type d'étude	Sévérité définie par	Variable explicative (type)	Date du recueil de la variable prédictive	Type d'analyse statistique
(285)	21,9 ans		aveugle			
					coxite	Pas de coxite
				Homme	84 %	8 %
				Age de début	19,6	24,7 ans
				Atteinte spinale (score radiologique)	8,8	7
Hajjaj-Hassouni <i>et al.</i> , 1993 (286)	Patients consécutifs jusqu'à 100 SpA vus en consultation hospitalière à Paris patients vus en consultation à Rabat	Transversale	Coxite radiologique		J0	OR (IC95)
				Malade vu au Maroc		5 (2,7-9,6)
				Homme		2,7 (1,3-5,4)
				Age de début avant 25 ans		4,6 (2,4-9)
				VS > 35 mm		4,8 (2,3-9,8)
				IMC < 22		4,1 (2,2-7,7)
				Sans eau courante		3,7 (1,7-8)

SpA : spondylarthrite ankylosante ; SA : spondylarthrite ankylosante ; dm : durée de la maladie ; dd : durée de la maladie depuis le diagnostic en années ; VS : vitesse de sédimentation ; IMC : indice de masse corporelle

Claudepierre *et al.* (283) ont étudié 518 malades suivis au Maghreb (niveau de preuve 3). Dans la majorité des cas, la coxite existait dès les premières années d'évolution de la maladie. En analyse univariée, les variables associées à l'existence de la coxite étaient : une catégorie socioculturelle basse, l'absence de réfrigérateur au domicile, l'absence d'eau courante au domicile, le sexe masculin et un âge de début précoce (inférieur à 18 ans). De plus, le diagnostic de spondylarthrite ankylosante était plus précoce si le malade avait une coxite.

L'équipe de Bath (284) a étudié 571 malades souffrant de spondylarthrite ankylosante, ayant consulté entre 1975 et 2001 (niveau de preuve 3). Cette étude rétrospective rapportant l'atteinte de la hanche a montré une augmentation de la prévalence de la coxite avec la durée d'évolution (jusqu'à 29 % d'atteinte après 30 ans). L'atteinte de la hanche était corrélée avec l'atteinte radiographique du rachis cervical.

Calin et Elswood (285) ont étudié 101 spondylarthrites ankylosantes (niveau de preuve 3). La comparaison des patients avec et sans coxite radiographique a montré que la coxite était plus fréquente chez les hommes et lorsque la spondylarthrite avait débuté précocement (19,6 ans chez les patients avec coxite, *versus* 24,7 ans chez les patients sans coxite). L'atteinte rachidienne radiographique était également plus fréquente chez les patients ayant une coxite.

Hajjaj-Hassouni *et al.* (286) (niveau de preuve 3) ont étudié des patients souffrant de spondylarthrite ankylosante vus en consultation hospitalière parisienne, comparés à 100 patients vus en consultation au Maghreb. Cette étude transversale a montré que la coxite était plus fréquente : chez les patients vus au Maghreb, chez les hommes, chez les patients ayant débuté la spondylarthrite avant 25 ans, chez les patients avec un syndrome

inflammatoire (vitesse de sédimentation supérieure à 35 mm) et si le malade avait un indice de masse corporelle inférieur à 22. Par ailleurs, l'absence d'eau courante au domicile était un facteur associé à la présence de la coxite. Cependant, concernant les facteurs environnementaux, les auteurs soulignaient la forte corrélation entre le sexe masculin, le jeune âge et une condition sociale basse. Cette étude comporte vraisemblablement un biais de recrutement, car il s'agissait de patients vus en consultation hospitalière, donc sans doute plus sévèrement atteints.

Par ailleurs, l'étude dite de Cochin (niveau de preuve 3) qui évaluait la coxite parmi 12 autres facteurs prédictifs potentiels de sévérité a montré que la présence d'une coxite parmi les antécédents recueillis à la première visite de l'étude était prédictive d'une évolution sévère (OR 22,85 ; 4,43-118) avec une sensibilité de 50 % et excluait une évolution modérément sévère (spécificité 97,5 %) (280).

#### ► Sévérité évaluée par l'existence d'une atteinte radiographique

L'atteinte radiographique initiale semble à l'heure actuelle être la plus prédictive de la sévérité de l'atteinte structurale (sacro-iliaques, hanches, rachis cervical ou lombaire).

Van der Heijde *et al.* (287), en étudiant 137 patients de la cohorte OASIS (malades suivis pendant 4 ans), ont rapporté sous forme d'abstract en 2004 au congrès européen de rhumatologie que la progression radiographique évaluée par le score radiographique mSASS (rachis cervical et lombaire) entre l'inclusion et 4 ans était associée en analyse multivariée au score mSASS initial, à l'atteinte coxo-fémorale et au sexe masculin.

Doran *et al.* (277) ont rapporté en étudiant 311 spondylarthrites ankylosantes et après une analyse multivariée par régression logistique que les facteurs associés de façon statistiquement significative au BASRI-s étaient : l'atteinte radiographique de la hanche, la durée de la maladie, le sexe masculin et l'existence d'un antécédent d'uvéite (tableau 16).

En prenant comme critère de sévérité l'existence d'une coxite, l'étude déjà citée de Hajjaj-Hassouni *et al.* (286) (niveau de preuve 3) montre une association significative pour la sévérité avec les facteurs radiologiques suivants : fusion des sacro-iliaques, colonne bambou ; cliniques : Schöber < 1 cm, le DFI et géographique : patient vu au Maroc.

Tableau 16. Sévérité évaluée par l'existence d'une atteinte radiographique.							
	Population étudiée (nombre)	Âge moyen Durée maladie sex ratio	Type d'étude	Sévérité définie par	Type de la variable « sévérité »	Variable explicative (type)	Critère évalué
Doran <i>et al.</i> , 2003 (277)	Base données RHRD 311/458 SA (car radiographie AP, SI, lombaire, cervical, bassin)	dm 23,5 ans±11,3 dd 7,7 (0-35) H 82 %	transversal	BASRI-s	sacro-iliite stade IV		multivariée comprenait les facteurs prédictifs significatifs en un varié
						sexe masculin	1,775 (0,622-2,928)
						atteinte de hanche	3,684 (1,028-6,341)
						durée maladie	0,110 (0,08-

**Tableau 16. Sévérité évaluée par l'existence d'une atteinte radiographique.**

Population étudiée (nombre)	Âge moyen Durée maladie sex ratio	Type d'étude	Sévérité définie par	Type de la variable « sévérité »	Variable explicative (type)	Critère évalué			
Hajjaj-Hassouni <i>et al.</i> , 1993 (286)	100 patients SpA (Amor) consécutifs vus en consultation hospitalière à Paris/Rabat	transversal			SA vue à Rabat	prolongée			
						SA vue à Paris	concordance coxite avec :		
						Atteinte axiale			
						fusion des SI	*	75,50 %	
						colonne bambou	*	70,50 %	
						schorre < 1 cm	*	74,50 %	
						Atteinte articulaire			
						arthrite érosive	ns	68,10 %	
						Atteinte extra articulaire			
						Nbre UAA	ns		
						% de peau atteint par le psoriasis	ns		
						Fonction			
						Dougados FI	*		
Indice de Steinbrocker	ns								
Site			OR (IC95)						
Rabat			8,1 (4-16,3)						

\*  $p < 0,05$  ; dm : durée de la maladie en années ; dd : durée de la maladie depuis le diagnostic en années ; RNHRD : *Royal National Hospital for Rheumatismal Diseases* ; SA : spondylarthrite ankylosante ; SI : sacro iliaque ; SpA : spondylarthrite ankylosante ; ns : non significatif ; UAA : uvéite antérieure aiguë ; Dougados FI : *Dougados Functional Index*

### ► Conclusion

Plusieurs études de niveau de preuve 3 rapportent l'association d'une coxite radiologique aux éléments suivants : catégorie socioculturelle basse, âge de début précoce, durée d'évolution, atteinte radiographique du rachis cervical, situation géographique, sexe masculin, présence d'un syndrome inflammatoire biologique ( $VS > 35$  mm/h),  $IC < 22$  kg/m<sup>2</sup>. Les atteintes radiographiques suivantes paraissent également liées à la sévérité (niveau de preuve 3) : score mSASS initial, atteinte coxo-fémorale, fusion des sacro-iliaques et colonne bambou.

### 2.2.7 Sévérité évaluée par l'existence d'une uvéite aiguë antérieure

L'uvéite antérieure aiguë (UAA) est la manifestation extra-articulaire la plus fréquente au cours de la spondylarthrite selon la revue de littérature non systématique de Chang *et al.* en 2005 (réurrence : de 0,6 à 3,3 fois par an et par patient ; incidence cumulative sur la vie

d'un individu HLA B27 : 1 %) (288). L'incidence d'une première attaque au cours de la spondylarthrite semble stable au cours des vingt premières années d'évolution. L'auteur insiste sur la sévérité des UAA chez les patients HLA B27 par rapport aux non porteurs de ce gène, surtout en raison de leur récurrence.

L'étude de Carette *et al.* décrite plus haut (274) rapporte le suivi régulier sur trente ans d'une cohorte de 147 vétérans canadiens de la seconde guerre mondiale. Dans le sous groupe ayant une restriction « sévère » des mobilités (grade 3), la survenue d'uvéite est significativement plus fréquente que dans le groupe de patients d'évolution bénigne : chez 9 des 12 patients ayant eu une UAA l'évolution a été marquée par une restriction des mobilités (niveau de preuve 2).

En 1997, Gran et Skomsvoll (289) ont rapporté une étude transversale incluant 100 patients ayant une spondylarthrite ankylosante (*sex ratio* 2/1, âge du premier symptôme 23,5 ans, durée moyenne d'évolution 16 ans). Un tiers des patients rapportait la survenue d'une uvéite antérieure au cours de leur spondylarthrite ankylosante. Les patients avec une atteinte cervicale radiologique avaient plus souvent eu une uvéite que les autres.

Bañares *et al.* (290), dans leur revue sur l'atteinte de l'œil au cours des spondylarthrites, rapportaient une étude préliminaire comparant 89 patients avec spondylarthrite et uvéite à 100 patients avec spondylarthrite sans uvéite. Il n'a pas été observé de différence concernant la présentation clinique, le statut HLA-B27 et la présence d'antécédents familiaux. Il a été montré cependant que chez les patients ayant été atteints d'uvéite antérieure, l'âge de début de la spondylarthrite était plus précoce et/ou la durée de la maladie était plus longue.

Maksymowych *et al.* (291) ont étudié rétrospectivement l'association entre la survenue d'arthrite périphérique et la survenue d'uvéite antérieure chez 271 patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Les prévalences de l'atteinte articulaire périphérique et de l'uvéite antérieure dans la population blanche (n = 222) étaient respectivement de 31,1 % et de 40 %. Une association statistiquement significative (OR 2,1 IC95 1,7 – 3,6 ; p < 0,02) a été montrée entre ces deux manifestations (tableau 17).

**Tableau 17. Sévérité évaluée par l'uvéite.**

Etude	Type d'étude	Population	Critères d'évaluation	Facteurs mis en évidence	Uvéite : facteur de sévérité ?
Carette <i>et al.</i> , 1983 (274)	prospective	SpA	Mobilité rachis (3 grades) Déformation rachis (3 grades) Impact Fonctionnel (ARA)	Atteinte coxo-fémorale Arthrite périphérique Uvéite	Oui
Amor <i>et al.</i> , 1994 (280)	rétrospective	SpA	Jugement clinique de l'auteur : 3 classes selon la sévérité	Atteinte coxo-fémorale VS > 30mm Faible efficacité AINS Limitation rachis Doigt/orteil en saucisse Oligoarthritis Début < 16 ans	Non
Gran et Skomsvoll, 1997 (289)	rétrospective	SA	Atteinte radiographique (descriptif) Indice fonctionnel original non validé Poursuite activité professionnelle	Arthrite périphérique Uvéite Rachis « Bambou » Atteinte cervicale	Oui
Maksymowych <i>et al.</i> , 1995 (291)	rétrospective	SpA	Lien entre arthrite périphérique et uvéite	Arthrite périphérique	Oui

SpA : spondylarthrite ankylosante ; SA : spondylarthrite ankylosante ; VS : vitesse de sédimentation

### ► Conclusion

Les données disponibles (une étude de niveau de preuve 2 et 3 études de niveau 3) sont globalement en faveur de l'association entre l'uvéite antérieure aiguë et la sévérité de la spondylarthrite (1 étude rétrospective ne trouve pas d'association pour la survenue d'une UAA dans les 2 premières années de la maladie).

## 2.2.8 Autres éléments retenus pour apprécier la sévérité

### Affections cardiovasculaires

Il est habituel de citer les atteintes cardiovasculaires parmi les critères de gravité des spondylarthrites. Elles comportent principalement des atteintes valvulaires aortiques (2,4 % des patients) 3 fois plus fréquentes que les lésions mitrales, mais également des troubles du rythme (des anomalies électriques asymptomatiques ont été retrouvées chez 45 % des patients d'une petite étude descriptive). La fréquence des atteintes cardiovasculaires augmente avec l'ancienneté de la maladie.

### Recommandations

Il n'existe pas dans la littérature d'unanimité sur la définition d'une spondylarthrite sévère ni sur le(s) facteur(s) prédictif(s) d'une évolution péjorative de la spondylarthrite. A partir des données de la littérature (essais cliniques comparatifs, suivis de cohortes, revues, consensus et recommandations d'experts) un accord professionnel s'établit concernant les facteurs associés à la gravité de la maladie. Il est recommandé de définir la gravité ou la sévérité d'une spondylarthrite par l'un des constats suivants :

1 – Il existe une manifestation « sévère » évidente :

- une arthrite destructrice et tout particulièrement une coxite (grade C) ;
- une pathologie sévère extra-articulaire associée ;
  - maladie inflammatoire chronique intestinale sévère (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) ;
  - uvéite à répétition (grade C) ;
  - atteinte cardiaque (valvulopathie aortique ou mitrale, myocardiopathie, péricardite, bloc auriculo-ventriculaire) sévère liée à la spondylarthrite.

2 – Le médecin constate à au moins deux reprises (à 3 mois d'intervalle) malgré la prise d'AINS à la dose maximale recommandée ou tolérée l'une des manifestations suivantes :

- plus de 3 atteintes articulaires inflammatoires simultanées ;
- une activité de la spondylarthrite (BASDAI supérieur à 4<sup>25</sup>) ;
- une incapacité fonctionnelle importante liée à la spondylarthrite (en particulier BASFI supérieur à 4) (grade C).

3 - Nécessité d'une prise permanente d'AINS à la dose maximale recommandée ou tolérée pour contrôler les symptômes.

<sup>25</sup> Dans ce document, le BASDAI et le BASFI (voir annexes 2 et 3) sont cotés sur une échelle de 0 à 10

## Annexe 1. BASDAI

(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

d'après Claudepierre *et al.*, 1997 (241)

### Questions :

Cochez SVP la case la plus représentative de votre réponse, par exemple :  
en vous référant à la dernière semaine



### 1. Où situez-vous votre degré global de fatigue ?

Absent Extrême

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

### 2. Où situez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?

Absent Extrême

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

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

Absent Extrême

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

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

Absent Extrême

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

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

Absent Extrême

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0		½			1		1 ½			2 heures ou plus

### Méthode 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 10 (NB : dans la version originale de ces indices, ce sont des EVA de 100 mm que le malade doit cocher, et le résultat est compris entre 0 et 100).

## Annexe 2. BASMI

(*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*)

Modifié d'après Jenkinson *et al.*, 1994 (244)

<b>Critère</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
Rotation cervicale (degré)	> 70	20 à 70	< 20
Distance tragus-mur (cm)	< 15	15 à 30	> 30
Flexion latérale du rachis (cm)	> 10	5 à 10	< 5
Flexion lombaire (cm)	> 4	2 à 4	< 2
Distance intermalléolaire (cm)	> 100	70 à 100	< 70

**Le score correspond à la somme obtenue pour chacune des 5 mesures. Il est donc compris entre 0 et 10.**

## Annexe 3. BASFI

(*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*)

d'après Calin *et al.*, 1994 (245)

### Questions :

cocher SVP la case la plus représentative de votre réponse, par exemple :  
en vous référant à la dernière semaine



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

Sans aucune difficulté

Impossible

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

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

Sans aucune difficulté

Impossible

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

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

Sans aucune difficulté

Impossible

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

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

Sans aucune difficulté

Impossible

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

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

Sans aucune difficulté

Impossible

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

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

Sans aucune difficulté

Impossible

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

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

Sans aucune difficulté

Impossible

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

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

Sans aucune difficulté

Impossible

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**Méthode de calcul :** la valeur du BASFI est la moyenne des valeurs obtenues aux 10 questions. Le score va donc de 0 à 10.

## Annexe 4. BASRI

D'après Kennedy *et al.*, 1995 (292) et Mackay *et al.*, 1998 (293)

Deux échelles distinctes sont disponibles, pour l'évaluation séparée des atteintes du rachis et des hanches :

- **Radiographies nécessaires :**

- bassin de face
- rachis lombaire : face + profil
- rachis cervical de profil

- **Échelles d'évaluation :**

**Rachis :**

- 0 = normal
- 1 = anomalie douteuse
- 2 = déformation vertébrale cunéiforme, érosion ou sclérose sur 1 ou 2 vertèbres
- 3 = syndesmophites sur 3 vertèbres ou plus
- 4 = fusion de 3 vertèbres ou plus

**Hanches :**

- 0 = normal
- 1 = suspicion d'anomalie
- 2 = diminution de l'interligne articulaire avec quelques érosions minimales
- 4 = arthropathie très évoluée

- **Méthode de cotation**

Les 4 clichés doivent être évalués.

Pour le rachis lombaire, la cotation la plus élevée (cliché de face **ou** de profil) est retenue après consensus entre 2 lecteurs.

## Annexe 5. mSASS

(*modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score*)

d'après Creemers *et al.*, 2005 (294)

- **Radiographies à considérer**

- Bassin de face permettant la visualisation des articulations sacroiliaques et coxofémorales
- Colonne lombaire face (ap) et profil (face nécessaire pour le SASS non modifié) incluant les plateaux inférieur de D12 et supérieur de S1
- Colonne cervicale de profil incluant les plateaux inférieur de C2 et supérieur de D1

- **Méthode de cotation**

Évaluation uniquement des coins antérieurs (supérieur et inférieur) de chaque vertèbre

Échelle :

- 0 = normal
- 1 = érosion, sclérose, mise au carré
- 2 = syndesmophytes (non pontants)
- 3 = syndesmophytes pontants

Fourchette de valeur : 0 – 72

RECOMMANDATION SUSPENDUE

## Annexe 6. Niveau de preuve

Extrait tiré du guide méthodologique « Analyse de la littérature et gradation des recommandations » Anaes, 2000 (295).

### Grade des recommandations.

---

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A  Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B  Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins	C
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	Faible niveau de preuve

---

RECOMMANDATION SUSPENDUE

## Annexe 7. Données de tolérance

### Données de tolérance du méthotrexate issues du RCP 2007

En complément de cette annexe, il est fortement recommandé de se rendre sur le site internet de l'EMA. En effet, le suivi de sécurité d'emploi des anti-TNF est un dossier en perpétuelle évolution. Ainsi, les libellés actuels des RCP sont susceptibles d'être à nouveau modifiés. Il est rappelé que ces produits sont tous enregistrés au niveau européen et que toute modification du RCP nécessite un consensus avec l'ensemble des États Membres de l'Union européenne. Enfin, les autorisations de mise sur le marché de l'ensemble des médicaments enregistrés par la voie de la procédure centralisée sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>

#### Les effets secondaires suivants sont rencontrés :

Toxicité hématopoïétique : elle doit être recherchée avec soin car sa présence peut constituer le premier signe d'une toxicité générale. Il s'agit d'une toxicité médullaire, entraînant une thrombopénie, une leuconéutropénie, plus rarement une anémie, une agranulocytose ou une pancytopénie. Il est donc indispensable de contrôler la numération-formule sanguine et le taux des plaquettes pour surveiller le traitement. De rares cas de leucémies aiguës, précédées ou non d'un état préleucémique, ont été rapportés chez des malades recevant du méthotrexate associé à des agents alkylants ou des inhibiteurs de la topo-isomérase II. De rares cas de lymphomes ont été rapportés.

Toxicité rénale : elle se manifeste par une augmentation de la créatinine pouvant évoluer vers une insuffisance rénale irréversible (par nécrose tubulaire et précipitation sous forme de cristaux en cas d'administration de fortes doses).

Toxicité hépatique : elle se traduit initialement par une augmentation des transaminases, le plus souvent réversible. Il a été cependant décrit des cas d'atteinte hépatique, de fibrose ou de cirrhose hépatique lors de traitement au long cours, lors d'utilisation de fortes doses, ou lors d'irradiation hépatique.

Toxicité digestive : nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, stomatite.

Toxicité cutanéomuqueuse : éruption cutanée, érythème des extrémités, chute de cheveux. Photosensibilité. Ulcérations cutanées et muqueuses, à traiter par soins locaux ou généraux quand elles sont très étendues. De rares cas de dermatoses bulleuses et de vascularite ont été rapportés.

Manifestations allergiques : exceptionnellement, réactions allergiques : urticaires, oedème de Quincke, voire choc anaphylactique.

Toxicité pulmonaire : pneumopathies interstitielles, infectieuses ou immunoallergiques. Le signe d'appel est souvent la toux. Il est nécessaire d'arrêter le traitement et d'effectuer de façon urgente des explorations pour classer cette pneumopathie : en effet, s'il s'agit d'une pneumopathie immunoallergique le traitement par méthotrexate ne pourra pas être réintroduit. Exceptionnellement, des cas de fibrose pulmonaire ont été rapportés.

Manifestations toxiques générales sévères : l'ensemble des signes précédemment cités peuvent se cumuler et être très intenses, mettant alors en jeu le pronostic vital. Le patient présente alors une érythrodermie généralisée, puis une ulcération cutanée ou muqueuse touchant l'ensemble du tractus digestif.

Neurotoxicité : aux faibles doses, de rares patients ont rapporté des troubles cognitifs légers et transitoires, des troubles de l'humeur ou des dysesthésies crâniennes. Les troubles neurologiques sont le plus souvent réversibles sans séquelles mais peuvent être définitifs (en particulier chez des sujets ayant préalablement reçu une irradiation du SNC).

Infections : comme pour tous les autres produits immunosuppresseurs, le méthotrexate peut augmenter la sensibilité aux infections, y compris les infections opportunistes.

Autres : hyperthermie, aménorrhée, azoospermie, perte de la libido, impuissance, nodules rhumatoïdes.

RECOMMANDATION SUSPENDUE

## Données de tolérance de la sulfasalazine issues du RCP 2007

Les événements indésirables suivants sont retrouvés :

Augmentation des enzymes hépatiques, hépatite (exceptionnellement fulminante), pancréatite.

Rarement, syndrome néphrotique, protéinurie, hématurie, cristallurie. Néphrite tubulo-interstitielle.

Rarement, alvéolite fibrosante, pneumopathie interstitielle à éosinophiles. Dyspnée, toux.

Rarement, péricardite.

Troubles neurologiques : neuropathie périphérique, méningite aseptique, encéphalopathie.

Induction d'auto-anticorps, rarement : lupus érythémateux disséminé.

Acouphènes, vertiges, troubles du goût et de l'odorat.

Troubles digestifs : douleurs abdominales, nausées, dyspepsie. Exceptionnellement, colite pseudomembraneuse.

Céphalées, fièvre, perte d'appétit.

Exanthème, urticaire, érythème et, plus rarement : cyanose, syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson, dermatite exfoliante, photosensibilité, alopecie, lichen plan.

Macrocytose pouvant être corrigée par l'administration de folates, anémie hémolytique, possibilité d'atteinte des 3 lignées avec, exceptionnellement, une atteinte médullaire.

Lymphadénopathie, maladie sérique, oedème de la face, arthralgies, myalgies.

Altérations modérées du spermogramme avec oligo-asthénospermie (troubles réversibles à l'arrêt du traitement en 3 à 6 mois).

## Données de tolérance du léflunomide issues du RCP 2007

Classification des fréquences attendues :

fréquent > 1/100, < 1/10 ; peu fréquent > 1/1 000, < 1/100 ; rare > 1/10 000, < 1/1 000 ; très rare < 1/10 000.

Les effets secondaires suivants sont rencontrés :

- Infections et infestations :

Rare : infections sévères, y compris états septiques pouvant être fatals. Comme les autres produits potentiellement immunosuppresseurs, le léflunomide peut augmenter la sensibilité aux infections, y compris aux infections opportunistes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ainsi l'incidence globale des infections peut augmenter (notamment les rhinites, bronchites et pneumonies).

- Troubles hématologiques et du système lymphatique :

Fréquent : leucopénie (avec leucocytes > 2g/l). Peu fréquent : anémie, thrombopénie modérée (plaquettes < 100g/l). Rare : éosinophilie, leucopénie (avec leucocytes < 2g/l), pancytopenie (probablement par mécanisme antiprolifératif). Très rare : agranulocytose.

L'utilisation récente, concomitante ou consécutive de produits potentiellement myélotoxiques peut être associée à un risque majoré d'effets hématologiques.

Le risque d'affections malignes, et notamment les syndromes lymphoprolifératifs, est augmenté lors de l'utilisation de certains produits immunosuppresseurs.

- Troubles du système immunitaire :

Fréquent : réactions allergiques modérées. Très rare : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves, vascularite, y compris vascularite cutanée nécrosante.

- Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquents : anorexie, amaigrissement (généralement non significatif). Peu fréquent : hypokaliémie.

- Troubles psychiatriques :

Peu fréquent : anxiété.

- Troubles du système nerveux :

Fréquent : céphalées, étourdissements, paresthésies. Très rare : neuropathie périphérique.

- Troubles cardiaques :

Fréquent : augmentation modérée de la pression artérielle. Rare : hypertension artérielle sévère.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Rare : atteinte pulmonaire interstitielle (y compris des pneumopathies interstitielles), qui peut être fatale.

- Troubles gastro-intestinaux :

Fréquent : diarrhées, nausées, vomissements, lésions de la muqueuse buccale (par exemple stomatite aphteuse ou aphtes buccaux), douleurs abdominales. Peu fréquent : perturbations du goût. Très rare : pancréatites.

- Troubles hépato-biliaires :

Fréquent : élévation des paramètres hépatiques (transaminases, en particulier ALAT, plus rarement gamma-GT, phosphatases alcalines, ou bilirubine). Rare : hépatite, ictère/cholestase et très rarement, atteintes hépatiques sévères notamment insuffisance hépatique aiguë et nécrose hépatique aiguë pouvant être d'évolution fatale.

- Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

Fréquent : accentuation de la chute naturelle des cheveux, eczéma, sécheresse cutanée, éruption (notamment éruption maculopapulaire), prurit. Peu fréquent : urticaire. Très rare : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe.

- Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :

Fréquent : ténosynovite.

Peu fréquent : rupture tendineuse.

- Troubles généraux et liés aux conditions d'administration :

Fréquent : asthénie.

Une hyperlipidémie modérée peut survenir. Les taux d'acide urique diminuent généralement. Parmi les résultats biologiques dont la pertinence clinique n'a pas pu être établie, on peut citer des élévations peu importantes de la LDH et de la CPK ainsi qu'une diminution modérée de la phosphatémie qui a été notée de manière peu fréquente. Une diminution faible et réversible de la concentration du sperme en spermatozoïdes, du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes ne peut être exclue.

Le métabolite actif du léflunomide, l'A 77 1726, a une longue demi-vie, habituellement de 1 à 4 semaines. En cas de survenue d'un effet indésirable grave du léflunomide ou s'il s'avère nécessaire, pour toute autre raison, d'éliminer rapidement l'A 77 1726 de l'organisme, il conviendra de suivre la modalité de *washout* décrite en Mises en garde/Précautions d'emploi. La procédure peut être répétée autant de fois que nécessaire. En cas de réactions immuno-allergiques graves suspectées, telles que le syndrome de Stevens-Johnson ou le syndrome de Lyell, une procédure de *washout* complète est essentielle.

## Données de tolérance des anti-TNF dans les spondylarthrites

Tableau 13. Tolérance des anti-TNF : essais cliniques randomisés (ECR) en double aveugle et leur extension en ouvert

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	N patients (anti-TNF /Placebo)	Objectif	Critère de jugement principal	Exposition	Population	Résultats (tolérance) (anti-TNF/placebo)
<b>ETANERCEPT / ENBREL®</b>								
Gorman <i>et al.</i> , 2002 (122)	ECR en double insu sur 4 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Critères NY m</li> <li>▪ Spondylite active malgré TTT usuel</li> <li>▪ ≥ 18 ans</li> <li>▪ Exclus : atcd de cancer ou infections récurrentes</li> </ul>	40 (20/20)	Efficacité de etanercept	ASAS 20	25 mg 2x etanercept /semaine ou placebo ± TTT antérieur si inchangé	Forme axiale prédominante	EIG : 0 Réaction site injection : 6 (5/1) Infection mineure VRS : 22 (12/10) Diarrhée : 4 (3/1) Fasciculations et vertiges : 1 (1/0) Auto-anticorps : 4 (2/2) SE : 3 (1/2) non liées à des EI
Gorman <i>et al.</i> , 2002 (122)	Extension sur 6 mois en ouvert de l'ECR précédent Gorman, 2002	Avoir suivi le protocole randomisé en double aveugle jusqu'à son terme (4 mois)	37 (19/18)	Idem ci-dessus	Idem ci-dessus	25 mg 2x etanercept /semaine	Idem phase aveugle	Réaction site injection : 5 Infection VRS : 9 Céphalées : 4
Brandt <i>et al.</i> , 2003 (123)	ECR en double insu 6 semaines (suivi d'un cross-over partiel, chaque patient étant 12 semaines au total sous etanercept)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Critères NY m</li> <li>▪ Spondylite active (BASDAI ≥ 4, EVA douleur ≥ 4/10)</li> <li>▪ ≥ 18 ans</li> <li>▪ Exclus : tuberculose &lt; 3 ans, infection sévère &lt; 2 mois, pathologie maligne &lt; 5 ans, SEP</li> </ul>	33 (14/16)	Efficacité de etanercept	ASAS 20	25 mg 2x etanercept /semaine ou placebo DMARDs et corticoïdes interdits	Forme axiale prédominante 5 (37,5 %) du groupe etanercept avec arthrite périphérique et 5 (37,5 %) avec enthésite	EIG : 0 Réaction site injection : 2 (2/0) Infection mineure VRS : 12 (6/6) (sans autre précision)
Brandt <i>et al.</i> , 2005 (296)	Extension sur 1 an en ouvert de l'ECR de Brandt, 2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Avoir suivi le protocole randomisé en double aveugle jusqu'à son terme</li> <li>▪ BASDAI ≥ 4 et score de douleur ≥ 4 (échelle numérique) malgré un traitement par AINS.</li> </ul>	N = 26	Efficacité et tolérance à long terme après ré-administration de etanercept	BASDAI	Etanercept 25 mg 2 fois par semaine après arrêt de traitement pendant en moyenne 26,8 semaines	Spondylarthrite ankylosante	1 arrêt de traitement dû à 1 EIG : maladie de Crohn chez une femme de 46 ans 21 semaines après le début du ttt. 4 autres EIG : 1 infection respiratoire haute, 1 diarrhée, 1 gêne thoracique et 1 colite néphrétique. Autres EI les plus fréquents : 17 infections respiratoires hautes, 5 bronchites, 4 diarrhées, 3 toux, 2 sinusites, 2 maux de tête, 2 rhinites et 2 conjonctivites.

Tableau 13. Tolérance des anti-TNF : essais cliniques randomisés (ECR) en double aveugle et leur extension en ouvert

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	N patients (anti-TNF /Placebo)	Objectif	Critère de jugement principal	Exposition	Population	Résultats (tolérance) (anti-TNF/placebo)
Davis <i>et al.</i> , 2003 (125)	ECR multicentrique international en double insu sur 24 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Critères NY m</li> <li>▪ Spondylite active (raideur matinale, évaluation globale par le patient, BASFI)</li> <li>▪ 18 à 70 ans</li> </ul> Exclus : ankylose complète du rachis, infection sévère < 4 semaines, femme enceinte	277 inclus (138/139) à S 12 : 272 (138/134) à S 24 : 246 (126/120)	Efficacité et sécurité de l'etanercept	ASAS 20 à la 12 <sup>ème</sup> semaine	25 mg etanercept 2x /semaine ou placebo  Stratification sur l'utilisation de DMARDs	Forme axiale prédominante	EIG : 18 (13/5) - Groupe etanercept : adénopathie, infection sur morsure (chat), cellulite staphylococcique (araignée), fracture sur chute, fièvre post-injection, colite ulcéreuse, occlusion intestinale sur bride, 2x fractures sur traumatisme - Groupe placebo : douleur thoracique, infection virale, 2x blessure accidentelle  EI fréquents (> 5 %) : 321 (186/135) Réaction site injection : 44 (41/13)* Ecchymose site injection : 52 (29/23) Infection VRS : 44 (28/16)* Céphalées : 35 (19/16) Blessures accidentelles : 23 (17/6)* Diarrhée : 4 (3/1) Eruption : 20 (11/9) Rhinite : 17 (8/9) Douleur abdominale : 15 (8/7) Vertiges : 11 (8/3) Syndrome grippal : 15 (5/10)
Davis <i>et al.</i> , 2005 (297)	Suivi en ouvert sur 72 semaines de l'ECR de Davis, 2003 (soit un suivi total de 96 semaines)	Spondylarthrite ankylosante selon les critères d'inclusion de l'essai de Davis, 2003.	N = 257	Evaluer la tolérance et la durée de réponse clinique sous etanercept	ASAS 20	Etanercept 25 mg 2 fois par semaine	Spondylarthrite ankylosante	- 12 arrêts pour EI, 8 en lien possible avec l'etanercept : réaction au site d'injection, vertige avec souffle court et tachycardie, dermatite et urticaire, stéatose hépatique, rash chez 2 patients, rechute d'hépatite B et otite. - 5 infections sévères toutes résolutive. - EI modérés chez ≥ 5 % des sujets : réaction au site d'injection 21 %, céphalées 15 %, hématomes au site d'injection 13 %, diarrhées 12 %, douleurs abdominales 12 %, blessures accidentelles 11 %, rash 11 %, douleur 8 %, asthénie 7 %, rhinites 7 %, conjonctivite 7 %, dépression 7 %, HTA 7 %, nausées 7 %, uvéite 6 %, arthralgie 5 % et vertiges 5 %.

Tableau 13. Tolérance des anti-TNF : essais cliniques randomisés (ECR) en double aveugle et leur extension en ouvert

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	N patients (anti-TNF /Placebo)	Objectif	Critère de jugement principal	Exposition	Population	Résultats (tolérance) (anti-TNF/placebo)
Mease <i>et al.</i> , 2004 (136)	ECR en double insu sur 24 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rhumatisme psoriasique actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations sensibles ou douloureuses)</li> <li>18 à 70 ans</li> </ul>	205 (101/104)	Efficacité, sécurité et progression radiologique de la maladie sous etanercept	ACR 20	25 mg etanercept 2x/semaine ou placebo ± TTT antérieur (corticoïdes <10 mg prednisolone, méthotrexate)	Rhumatisme psoriasique selon les critères de Moll et Wright	<p>SE : 40 (19,5 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe etanercept : 8 (3,9 %) (1 EI, 5x manque d'efficacité, 1 perdu de vue, 1 retrait de consentement)</li> <li>- groupe placebo : 32 (15,6 %) (1 décès, 1 EI, 23x manque d'efficacité, 3 perdus de vue, 4 retraits de consentement)</li> </ul> <p>EIG : 6 (4/2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe etanercept : 1 SEP, 1 douleur thoracique, 1 lithiase rénale, 1 syncope</li> <li>- groupe placebo : 1 décès sur perforation intestinale et 1 gastro-entérite</li> </ul> <p>EI fréquents &gt; 5 % : 177 (102/75)</p> <p>Réaction au site d'injection : 45 (36/9) (36 % / 9%)*</p> <p>Ecchymose au site d'injection : 23 (12/11) (12 % / 11 %)</p> <p>IVRS : 45 (21/24) (21 % / 23 %)</p> <p>Blessure accidentelle : 13 (8/5) (8 % / 5 %)</p> <p>Céphalées : 14 (6/8) (6 % / 8 %)</p> <p>Sinusite : 13 (8/5) (8 % / 5 %)</p> <p>Infection urinaire : 12 (6/6) (6 % / 6 %)</p> <p>Eruption cunatée : 14 (5/7) (5 % / 7 %)</p> <p>Autres EI, ayant motivé les 2 SE : 1 élévation des enzymes hépatiques (groupe etanercept) 1 aggravation du psoriasis (groupe placebo)</p>
Mease <i>et al.</i> , 2006 (137)	Prolongation en ouvert à 2 ans de l'ECR précédent : Mease, 2004	Complétion de la phase en double aveugle	169	Progression radiologique de la maladie sous etanercept	Plusieurs critères non hiérarchisés	25 mg etanercept 2x/semaine ou placebo ± TTT antérieur (corticoïdes <10 mg prednisolone, méthotrexate)	Idem dessus	<p>SE pour EIG : 3 (élévation sévère des transaminases, fracture d'épaule, doigts engourdis)</p> <p>EIG : 19, dont 3 infections sévères (2 pneumonies, une pharyngite)</p> <p>EI : IVRS, syndromes grippaux, pharyngites et bronchites, avec un taux comparable à ceux de la période aveugle.</p>

Tableau 13. Tolérance des anti-TNF : essais cliniques randomisés (ECR) en double aveugle et leur extension en ouvert

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	N patients (anti-TNF /Placebo)	Objectif	Critère de jugement principal	Exposition	Population	Résultats (tolérance) (anti-TNF/placebo)
Mease <i>et al.</i> , 2000 (138)	ECR en double insu sur 12 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rhumatisme psoriasique actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations sensibles ou douloureuses)</li> <li>18 à 70 ans</li> </ul>	60 (30/30)	Efficacité et sécurité de l'etanercept	PsARC	25 mg etanercept 2x/semaine ou placebo ± TTT antérieur (corticoïdes <10 mg prednisolone AINS, méthotrexate)	Rhumatisme psoriasique ± psoriasis sévère	SE : 4 (0/4 soit 0/13 %) non documentées EI : IVRS : 12 (8/4) (27 % / 13 %) Ecchymose au site d'injection : 11 (6/5) (20 % / 17 %) Réaction au site d'injection : 7 (6/1) (2 % / 3 %) Céphalées : 7 (3/4) (13 % / 10 %) Asthénie : 4 (0/4) (0/13 %)
<b>INFLIXIMAB / REMICADE®</b>								
Van den Bosch <i>et al.</i> , 2002 (142)	ECR sur 12 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Critères ESSG pour les spondylarthrites &gt; 18 ans</li> <li>Spondylarthrite active (≥ 1 articulation gonflée ou tendinite ou dactylite active et/ou douleur rachidienne inflammatoire)</li> <li>Exclus : infection sévère &lt; 2 mois, HIV, arthrite réactionnelle, maladie de Crohn, ATCD de tuberculose</li> </ul>	40 (20/20)		Évaluation globale par le médecin et par le patient (EVA 0-100)	Infliximab 5 mg/kg ou placebo (S0, S2, ± TTT antérieur par corticoïdes (<10 mg prednisolone) ou AINS	Formes axiales, périphériques et indifférenciées	SE : 2 (2/0) pour EIG EIG : 2 (1 tuberculose avec atteintes splénique et hépatique, arthrite possiblement septique après biopsie) EI : Infections : 12 (60 %) dont 8 rhumes (5/3) (25 % / 15 %), 1 cystite, 2 pharyngites, 1 abcès dentaire. Autres : palpitations (0/1), nausées (1/0) douleurs abdominales (1/0), prurit (2/2), réaction au site d'injection (0/1), céphalées (2/0), vertiges (2/0) paresthésies (1/1), uvéite (1/0), conjonctivite (1/0) et divers bénins : 7(4/3) Séroconversions : ACAN : 4 (4/0) (20 % / 0 %)
Van der Heijde <i>et al.</i> , 2005 (127)	ECR multicentrique international en double insu sur 24 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Critères NY m Spondylite active (BASDAI ≥ 4, EVA douleur ≥ 4/10)</li> <li>Adulte</li> <li>Exclus : ankylose complète du rachis, autre rhumatisme inflammatoire, fibromyalgie, tuberculose ou contage récent ou infection opportuniste &lt; 2 mois, pathologie maligne &lt; 5 ans, SEP, hépatite,</li> </ul>	279 (201/78) analyse à S 24 : efficacité 274 (199/75) sécurité : 277 (202/75)	Efficacité et sécurité de l'infliximab	ASAS 20 à S 24	Infliximab 5 mg/kg ou placebo	Forme axiale prédominante	SE : 6 (4 : 2 EI, 1 manque d'efficacité, 1 violation protocole / 2 : 1 EI, 1 retrait de consentement) EIG : 9 (7/2) (3,5 % / 2,7 %) - Groupe infliximab : vertige, cholécystite, arthrite, pneumopathie, hernie inguinale, hémiparésie, douleur abdominale+dorsale+fièvre+ganglioneurome. - Groupe placebo : arthralgie et douleur, myélite. EI fréquents (> 5 %) : 211 (159/52) Réaction à la perfusion : 29 (22/7) IVRS 39 (28/11) (13,9 % / 14,7 %) Pharyngite 23 (21/2) (10,4 % / 2,7 %) Elévation des transaminases : 35 (30/5)

**Tableau 13. Tolérance des anti-TNF : essais cliniques randomisés (ECR) en double aveugle et leur extension en ouvert**

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	N patients (anti-TNF /Placebo)	Objectif	Critère de jugement principal	Exposition	Population	Résultats (tolérance) (anti-TNF/placebo)
		insuffisance cardiaque, HIV						Céphalée : 24 (18/6) (8,9 % / 8,0 %) Rhinite : 17 (15/2) (7,4 % / 2,7 %) Diarrhée : 15 (11/4) (5,4 % / 5,3 %) Douleur : 15 (11/4) (5,4 % / 5,3 %) Arthrite : 10 (6/4) (3,0 % / 5,3 %) Nausée : 15 (7/8) (3,5 % / 10,7 %) Autres (fatigue, prurit, éruption) : 50 (30/20)  Séroconversions : ACAN : 76 (70/6) (40,7 % / 9,2 %) Ac anti-dsDNA : 24 (24/0) (8,6 % / 0 %)
Braun <i>et al.</i> , 2002 (124)	ECR multicentrique en double insu sur 12 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Critères NY m</li> <li>▪ Spondylite active (BASDAI ≥ 4, EVA douleur ≥ 4/10)</li> <li>▪ Adulte</li> </ul> Exclus : tuberculose active < 3 ans, infection sévère < 2 mois, pathologie maligne < 5 ans	70 (35/35)  analyse à S12 : 69 (34/35)	Efficacité de l'infliximab	BASDAI 50	Infliximab 5 mg/kg ou placebo  ± AINS à dose stable	Forme axiale ou prédominante	1 inclusion à tort 4 SE (4/0) : 3 EIG, 1 mauvaise compliance EIG : 3 (3/0) : 1 tuberculose systémique, 1 pneumopathie allergique granulomateuse, 1 leucopénie  EI fréquents : IVRS : 30 (12/18) (35 % / 51 %) Réaction à la perfusion : 0
Braun <i>et al.</i> , 2003 (298)	Prolongation en ouvert à 1 an de l'ECR précédent Braun, 2002	Avoir suivi le protocole randomisé en double aveugle jusqu'à son terme (12 semaines)	65	Efficacité et sécurité à long terme de l'infliximab	BASDAI 50	Infliximab 5 mg/kg	Forme axiale prédominante	SE : 15 (22 %) dont 11 (16 %) pour EI, 2 (2,9 %) pour manque d'efficacité, et 2 (2,9 %) pour compliance insuffisante. EIG : 6 (3x arthrite périphérique possiblement auto-immune/AcAN) hépatite, élévation des transaminases, éruption lupoïde.  EI : IVRS : 5 Céphalées : 6 Dysfonction hépatique dont élévation des transaminases : 8 Sinusite : 5 Rhinite, pharyngite, diarrhée, herpès : 4 chaque  Séroconversions : ACAN : 17 (69 %)
Braun <i>et al.</i> , 2005 (144)	Prolongation en ouvert à 2 ans de l'ECR précédent (ce rapport	Avoir suivi l'extension en ouvert jusqu'à la semaine 52	52	Efficacité et sécurité à long terme de	BASDAI 50	Infliximab 5 mg/kg	Forme axiale prédominante	SE : 3 (6 %) pour EIG EIG : 6 (12 %) - ostéoporose, euphorie et syncope, pancréatite, ménorragie, considérées comme non liées au

**Tableau 13. Tolérance des anti-TNF : essais cliniques randomisés (ECR) en double aveugle et leur extension en ouvert**

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	N patients (anti-TNF /Placebo)	Objectif	Critère de jugement principal	Exposition	Population	Résultats (tolérance) (anti-TNF/placebo)	
	concerne le suivi de la 2 <sup>ème</sup> année)			l'infliximab				traitement - symptômes liés à la perfusion, douleurs musculo-squelettiques. EI : 47 (90 %) IVRS : 9 (17 %) Rhinite : 7 (13 %) Herpès : 6 (12 %) ACAN, symptômes en rapport avec la perfusion, élévation des enzymes hépatiques, bronchite : chacun 4 (8 %) Céphalée, fatigue, sécheresse oculaire, allergie, blessure accidentelle, transaminases élevées : chacun 3 (6 %) Vaginite mycotique, métrorragie : 1 chaque.	
Braun <i>et al.</i> , 2005 (299)	Prolongation en ouvert à 3 ans du même ECR Braun, 2002	Avoir suivi l'extension en ouvert de la 2 <sup>ème</sup> année	46	Efficacité et sécurité à long terme de l'infliximab	BASDAI 50	Infliximab mg/kg	5	Forme axiale prédominante	SE : 3 pour désir de grossesse EIG : 3 (douleur musculaire, hospitalisation pour réadaptation, hospitalisation pour constipation opiniâtre persistante)
Antoni <i>et al.</i> , 2005 (130)	ECR en double aveugle versus placebo sur 16 semaines (IMPACT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rhumatisme psoriasique &gt; 6 mois, actif (≥ 5 articulations périphériques douloureuses et gonflées)</li> <li>▪ &gt; 18 ans</li> <li>▪ exclusion : facteurs rhumatoïdes positifs, tuberculose active ou latente .</li> </ul>	104 (52/52)  Evaluation tolérance : 103 (52/51) (1 patient du groupe placebo n'a pas reçu de perfusion)	Efficacité (articulaire et cutanée) et tolérance de l'infliximab dans le RPso	ACR 20	Infliximab mg/kg ou placebo (à S2,S4,S16)  ± DMARD, AINS à dose stable, corticoïdes <10 mg prednisolone,	5	Rhumatisme psoriasique, 25 % avec enthésites	SE : 5 (3/2) - Infliximab : 1 suspicion d'infection articulaire post-infiltration, 1 perdu de vue, 1 infection respiratoire basse avec asthme - placebo : 1 suspicion d'infection à mycobactérie atypique, 1 retrait de consentement  EIG : 2 (1/1) - Infliximab : 1 suspicion de synovite infectieuse – culture négative) - placebo : 1 rectorragie sur diverticulite  EI : 69 (37/32) 52 (28/24) ont été considérés comme liés à l'étude : EI fréquents (≥ 4 patients) : 35 (15/20) Céphalée : 7 (4/3) (7,7 % / 5,9 %) Bronchite : 7 (3/4) (5,8 % / 7,8 %) IVRS : 6 (1/5) (1,9 % / 9,8 %) Syndrome grippal : 5 (1/4) Rhinite : 5 (3/2) (5,8 % / 3,9 %) Rash cutané : 5 (3/2) (5,8 % / 3,9 %)
Antoni <i>et al.</i> , 2005 (130)	Suite de l'ECR précédent	Complétion de la phase en double aveugle de	99	Idem ci-dessus	ACR 20	Infliximab mg/kg	5	Idem ci-dessus	EIG : 16 (2x hernie inguinale, 4x intervention chirurgicale, angor, fibrillation auriculaire, rétention

Tableau 13. Tolérance des anti-TNF : essais cliniques randomisés (ECR) en double aveugle et leur extension en ouvert

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	N patients (anti-TNF /Placebo)	Objectif	Critère de jugement principal	Exposition	Population	Résultats (tolérance) (anti-TNF/placebo)
	Antoni, 2005 (IMPACT) : suivi de 34 semaines sous infliximab, sans placebo	l'étude IMPACT				8 semaines) ± DMARD, AINS à dose stable, corticoïdes <10 mg prednisolone,		urinaire, douleur thoracique, AVC, fièvre, gastro-entérite aiguë à salmonelle, pyélonéphrite, faiblesse des membres inférieurs).  EI : 69 58 ont été considérés comme liés à l'étude : IVRS : 23 (23,9 %) Céphalée : 7 (7 %) Vertiges : 6 (6 %) Toux sèche : 5 (5 %) Syndrome grippal : 5 (5 %) Rhinite : 4 (4 %) Sinusite : 4 (4 %) HTA : 4 (4 %)
Antoni <i>et al.</i> , 2005 (131)	ECR en double aveugle versus placebo stricte sur 16 semaines A partir de S16, tous les patients ayant une amélioration insuffisante (< 10 %) recevaient le traitement actif (IMPACT 2) jusqu'à la fin de l'essai (S24)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rhumatisme psoriasique &gt; 6 mois, actif (≥ 5 articulations périphériques douloureuses et gonflées)</li> <li>▪ adultes</li> <li>▪ exclusion : tuberculose active ou latente, infection sévère, affection maligne, insuffisance cardiaque congestive.</li> </ul>	200 (100/100)  Tolérance évaluée en comparant les EI déclarés chez 150 patients recevant l'infliximab à partir de SC ou de S16 vs 97 patients sous placebo.	Efficacité et tolérance de l'infliximab dans le RPso.	ACR 20	Infliximab 5 mg/kg ou placebo (à S0, S2,S4,S14, S22)  ± DMARD, AINS à dose stable, corticoïdes <10 mg prednisolone,	Rhumatisme psoriasique, 38,5 % (42 % / 35 %) avec enthésites	SE : 15 (9/6) dont 7 (6/1 soit 4 % / 1 %) pour EI ou EIG  EIG : 19 (13/6) (8,7 % / 6,2 %) non détaillés.  EI : 165 (65/100) (67,1 % / 66,6 %) IVRS : 29 (15/14) (10,0 % / 14,4 %) Pharyngite : 12 (8/4) (5,3 % / 4,1 %) Céphalée : 14 (9/5) (6,0 % / 5,2 %) Sinusite : 12 (8/4) (5,3 % / 4,1 %) Diarrhée : 8 (4/4) (2,7 % / 4,1 %) Vertiges : 11 (6/5) (4,0 % / 5,2 %)  Autres EI remarquables : Cancer basocellulaire : 1 (0/1) (1 % / 0 %) Elévation des transaminases (>2x taux initial et > 150 mg/dl) : 5 (5/1) (3,3 % / 0 %)  Séroconversions : ACAN : 9,9 % / 2,6 %
Marzo-Ortega <i>et al.</i> , 2005 (128)	Essai randomisé versus placebo en double aveugle sur 30 semaines.	- Spondylarthrite ankylosante (selon les critères modifiés de New York) avec maladie active au niveau spinal définie par douleur dorsale persistante (>3 sur échelle EVA) et	N = 42 (28/14)	Efficacité et tolérance de l'infliximab associé au MTX	BASDAI	- MTX + infliximab à la posologie de 5 mg/kg versus MTX + placebo - MTX : 7,5 mg / semaine per os, augmentation	Spondylarthrite ankylosante	- Pas de SE dû à 1 EI - 2 sujets dans le groupe MTX + infliximab avec hypersensibilité modérée à la 1 <sup>ère</sup> injection nécessitant un corticoïde pour 1 des patients. - EI modérés (13/2) : infections mineures (6/2), élévation des transaminases (2/0) (lien possible avec le MTX), zona (1/0), prurit (1/0), urticaire (1/0), iritis (1/0) et réaction à la perfusion (1/0).

Tableau 13. Tolérance des anti-TNF : essais cliniques randomisés (ECR) en double aveugle et leur extension en ouvert

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	N patients (anti-TNF /Placebo)	Objectif	Critère de jugement principal	Exposition	Population	Résultats (tolérance) (anti-TNF/placebo)
		CRP > 10 mg/l malgré un traitement par DMARDs ou AINS. - Age > 18 ans - DMARDs arrêtés au moins 4 semaines avant la <i>baseline</i> .				possible à 10 mg/semaine. - Injections d'infliximab ou placebo à S0, S2, S6, S14 et S22. - Prise d'AINS et/ou corticoïdes <i>per os</i> possible si la posologie ne change pas au cours de l'étude.		
<b>ADALIMUMAB / HUMIRA®</b>								
Mease <i>et al.</i> , 2005 (133)	ECR en double aveugle <i>versus</i> placebo sur 24 semaines (ADEPT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rhumatisme psoriasique modéré à sévère actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations sensibles ou douloureuses)</li> <li>▪ &gt; 18 ans</li> <li>▪ exclusions : SEP &lt; 30j atcd de tuberculose, listériose ou infection sévère ou antibio ttt &lt; 14 jours</li> </ul>	315 randomisés 313 traités (151/162)	Efficacité et tolérance de l'adalimumab	ACR 20	Adalimumab SC 40 mg / 2 semaines ou placebo  stratification sur Méthotrexate (seul DMARD autorisé ≤ 30 mg/semaine)	Rhumatisme psoriasique modéré à sévère sans atteinte axiale (sauf 1 patient)	<p>SE : 24 - Groupe Adalimumab : 4 (5 EI, 3 retraits de consentement, 1 manque d'efficacité, 2 motifs non médicaux) - Groupe placebo : 13 (1 perdu de vue, 1 EI, 1 violation protocole, 5 retraits de consentement, 4 manque d'efficacité, 1 motif non médical)</p> <p>EIG : 12 (5/7) - Groupe Adalimumab : aggravation de convulsions, méningite virale, lithiase rénale, arthrodèse d'orteil - Groupe placebo : AVC, péricardite et fracture de la main, faiblesse musculaire, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, cellulite, aggravation de coronaropathie.</p> <p>EI fréquents (&gt; 5 %) : 211 (85/102) IVRS: 43 (19/24) (12,6 % / 14,9 %) Réaction au site d'injection : 39 (28/11) (13,9 % / 14,7 %) Rhinopharyngite : 30 (15/15) (9,9 % / 9,3 %) Céphalée : 23 (9/14) (6,0 % / 8,6 %) HTA : 13 (8/5) (5,3 % / 3,1 %) Aggravation du rhumatisme : 16 (5/11) (3,3 % / 6,8 %) Diarrhée : 12 (3/9) (2,0 % / 5,6 %)</p>

Prise en charge thérapeutique et suivi des spondylarthrites

								Arthralgie : 12 (3/9) (2,0 % / 5,6 %) Aggravation du psoriasis : 13 (3/10) (2,0 % / 6,2 %) Autres EI signalés : Elévation des transaminases plus fréquente dans le groupe adalimumab, Thrombopénie (1) sous adalimumab.
Gladman <i>et al.</i> , 2007 (134)	Poursuite en ouvert sur 24 semaines de l'ECR ADEPT (Mease, 2005)	Avoir suivi le protocole randomisé en double aveugle jusqu'à son terme (24 semaines)	285 (138/147)	Efficacité et tolérance de l'adalimumab	Non spécifié	Adalimumab SC 40 mg / 2 semaines	Rhumatisme psoriasique modéré à sévère	SE : 12 (1 pour EI, 3 retraits de consentement, 3 manque d'efficacité, 5 non précisés)  EIG : 11 (1 infarctus du myocarde, 1 gastro-entérite, 1 diverticulite de Meckel, 1 lithiase biliaire, 1 amylose, 1 douleur abdominale sans précision, les 5 autres EI signalés étant peut-être la poursuite des EI apparus dans la phase de double aveugle)  EI les plus fréquents : IVRS (13,7 %) Rhinopharyngite (10,9 %) Réaction au site d'injection (8,4 %)  Autres EI signalés : Elévation des transaminases > 3x valeur normale : (9 soit 3,2 %) dont 2 avec rhabdomyolyse.
Van der Heijde <i>et al.</i> , 2006 (129)	Etude randomisée, multicentrique en double aveugle <i>versus</i> placebo sur 24 semaines		315	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab		Adalimumab 40 mg/2 semaines ? (n = 208) <i>versus</i> placebo (n=107)	Spondylarthrite ankylosante active	EI 75 % <i>versus</i> 59,8 % SS Réaction au site d'injection SS 10,1 % <i>versus</i> 2,8 % p<0,05 Incidence des infections > 31,7 % <i>versus</i> 21,5 % mais NS 3 cas EIS : pancréatite, appendicite et réaction d'hypersensibilité (le dernier est sorti de l'étude). S12 : augmentation moyenne d'albumine, cholestérol total, ALAT, ASAT et bilirubine et diminution lacaline phosphatase SS p<0,05 Augmentation Hb et taux de lymphocytes, diminution des cellules de la lignée blanche, neutrophiles, plaquettes SS
Genovese <i>et al.</i> , 2007 (135)	Etude multicentrique randomisée <i>versus</i> placebo en double aveugle sur 12 semaines puis suivi en ouvert avec adalimumab pendant 12 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rhumatisme psoriasique actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations sensibles ou douloureuses)</li> <li>▪ 18 à 70 ans</li> <li>▪ Exclusion : antécédent de tuberculose active ou infection sévère ou persistante, pathologie maligne &lt; 5ans, SEP,</li> </ul>	100 (51 dans le groupe adalimumab et 49 dans le groupe placebo)	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab chez les patients non répondeurs aux thérapeuti-	ACR 20	Adalimumab 40 mg/ 2 semaines ? <i>versus</i> placebo ± TTT DMARD antérieur, corticoïdes <10 mg prednisone	Rhumatisme psoriasique	Période en double aveugle : SE : 3 (1/2) (1 EIG : diverticulite - groupe adalimumab ; 2 EI : 1 abcès et 1 tumeur bénigne - groupe placebo) . EIG : 3 (1/2) (2,0 % / 4,%) EI fréquents (> 5 %) IVRS : 11 (7/4) (13,7 % / 8,2 %) Douleur au site d'injection : 12 (6/6) (11,8 % / 12,2 %) Aggravation du psoriasis : 10 (2/8) (3,9 % / 16,3 %) Diarrhée : 4 (1/3) (6,1 % / 2,0 %) Dorsalgie : 4 (1/3) (6,1 % / 2,0 %)

Prise en charge thérapeutique et suivi des spondylarthrites

		hépatite, insuffisance cardiaque, HIV		ques classiques.				Aggravation du rhumatisme : 8 (1/7) (14,3 % / 7,2 %) Céphalée : 3 (0/3) (6,1 % / 0 %)  Période en ouvert : SE : 5 (3 [6,2 %] pour EIG) EIG : 3 (3,1 %) : 1 rhabdomyolyse avec insuffisance rénale et 3 pathologies malignes : 1 lymphome non hodgkinien, 1 cancer de la prostate (respectivement 3,3 et 83 jours après le traitement par adalimumab). EI fréquents (> 5 %) : IVRS : 6 (6,2 %) Aggravation du psoriasis : 4 (4,1 %) Diarrhée : 2 (2,1 %) Dorsalgie : 2 (2,1 %) Aggravation du rhumatisme : 1 (1,0 %) Céphalée : 3 (3,1 %)
Calin <i>et al.</i> , 2004 (126)	ECR multicentrique international en double insu sur 12 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Critères NY m</li> <li>▪ Spondylite active</li> <li>▪ 18 – 70 ans</li> <li>▪ Exclus : ankylose complète du rachis</li> </ul>	84 (45/39) etanercept	Efficacité et sécurité de l'etanercept	ASAS 20	25 mg etanercept 2x/semaine ou placebo  ± TTT méthotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine, AINS, corticoïdes (<10 mg prednisone)	Forme axiale prédominante	SE : 2 (2/0) (1 : seuil activité maladie non atteint ; 1 : retrait de consentement) EIG : 1 (1/0) (infarctus myocardique) EI fréquents (> 5 %) : Réaction au site d'injection : 21 (15/6) ou (33 % / 15 %)* Ecchymose au site d'injection : 12 (8/4) (18 % / 10 %) Céphalée : 24 (18/6) Nausée : 7 (3/4) (10 % / 7 %) Fatigue : 6 (5/1) (11 % / 3 %) Vertige : 3 (0/3) (0 / 8 %) Diarrhée : 4 (2/2) (4 % / 5 %) Douleur abdomen : 3 (1/2) (2 % / 5 %) Paresthésie : 3 (1/2) (2 % / 5 %) Arthralgie = hémorragie gastro-intestinale = , blessure accidentelle = dorsalgie = maux de gorge : 2 (2/0) (5 % / 0 %)  Anticorps anti-etanercept : 0

\* différence significative (p< 0,05) ; EI(G) : événements indésirables (graves) ; (I)VRS : (infection) des voies respiratoires supérieures ; SE : sorties d'essais ; NY m : critères de New York modifiés ; Rpsa : rhumatisme psoriasique ; ACAN : anticorps antinucléaires ; ECR : essai contrôlé randomisé ; TTT : traitement ; atcd : antécédent ; SEP : sclérose en plaques ; DMARDs : *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* ; HTA : hypertension artérielle ; MTX : methotrexate ; CRP : protéine C-réactive ; SC : sécable ; AVC : accident vasculaire cérébral

Tableau 14. Tolérance des anti-TNF : autres études (hors essais contrôlés randomisés)

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	Effectif anti-tnf/ Placebo	Objectif	Critère de jugement principal	Exposition	Population	Résultats (tolérance) (anti-TNF/placebo)
<b>INFLIXIMAB / REMICADE®</b>								
<b>Breban <i>et al.</i>, 2002 (300)</b>	- Etude prospective, observationnelle, multicentrique, en ouvert sur 6 mois	- Spondylarthrite ankylosante (selon les critères modifiés de New York) de type axiale essentiellement réfractaire définie par un BASDAI $\geq 30/100$ et une concentration en CRP $\geq 15$ mg/l malgré un traitement par AINS. Pas d'arthrite périphérique, d'uvéïte ni de pathologie inflammatoire de l'intestin. Arrêt des thérapies DMARDs au moins 3 mois avant l'inclusion et pas d'injection intraarticulaire de corticoïdes, injection parentérale de $\geq 30$ mg de prednisolone ou prise $> 10$ mg de prednisone par jour dans le mois précédant l'inclusion. Posologie stable d'AINS depuis au moins 1 mois.	N = 50	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'infliximab	AG (appréciation globale) de la douleur et de l'activité de la maladie par le patient (EVA)	Infliximab à la posologie de 5 mg/kg administré 3 fois : à S0, S2 et S6. Puis suivi biologique et clinique jusqu'à la semaine 24	Spondylarthrite ankylosante	- Pas d'EIG - 80 % des patients avec EI (n = 40) - 50 % d'infections (n = 25) ont eu des épisodes infectieux présentant un lien possible ou prouvé avec l'infliximab. - Pas d'infection sévère telle que tuberculose ou autre infection opportuniste. - 2 sorties d'études non liées à des EI dus à l'infliximab - 2 EIG non liés au ttt

Tableau 14. Tolérance des anti-TNF : autres études (hors essais contrôlés randomisés)

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	Effectif anti-tnf/ Placebo	Objectif	Critère de jugement principal	Exposition	Population	Résultats (tolérance) (anti-TNF/placebo)
Gossec <i>et al.</i> , 2006 (301)	- Etude observationnelle en ouvert poursuite de l'étude de Breban, 2002 - 2 ans (6 mois de l'étude de Breban, 2002 + 18 mois)	Spondylarthrite ankylosante réfractaire (cf ci-dessus)	N = 50	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'infliximab à long terme	Analyse en ITT de tous les patients, proportion de patients poursuivant le traitement pendant 2 ans	3 administrations d'infliximab en ouvert chez des patients avec AS réfractaire, administration seulement en cas de rechute. Puis administration selon besoin (n = 18) ou administration systématique (n = 19 avec une fréquence maximale de 1 toutes les 4 semaines) ± AINS, DMARDs, corticoïdes	Spondylarthrite ankylosante	48 EI (96 % des patients) 28 % de bronchites, 24 % d'infections respiratoires hautes, 24 % de réactions à la perfusion, 24 % de réactions dermatologiques telles que prurit, rash ou infection fongique. 6 arrêts de traitement pour EI en lien possible avec le traitement : 4 réactions à la perfusion, 1 cas d'adénopathie multiple avec biopsie négative, 1 infection du bras. EI similaires à ceux reportés dans les études de courte durée. Pas de décès, pas de tuberculose ni de tumeur.
Cauza <i>et al.</i> , 2002 (302)	Série prospective non contrôlée	Polyarthrite rhumatoïde (PR) ou rhumatisme psoriasique (RPso)	15	Evaluer l'effet de l'infliximab sur les lipoprotéines et lipides du plasma		Infliximab : 3 mg/kg à S0, S2 et S6 (4/15) ± TTT antérieur Pas de DMARDs pour les 8 RPso	7 PR et 8 rhumatismes psoriasiques âge moyen 56,7 (de 30 à 81) ans	Comparaison avant/après infliximab : Pas de différence pour le taux de cholestérol total et LDL, ni pour les lipoprotéines A. Elévation significative du taux de triglycérides (112 ± 48 vs 133 ± 53 mg/dl : p < 0,01). Baisse significative du taux de HDL (56 ± 12 vs 50 ± 13 mg/dl : p < 0,006) Absence de différence H/F ou PR/global ou RPso/global.

Tableau 14. Tolérance des anti-TNF : autres études (hors essais contrôlés randomisés)

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	N patients	Objectif	Critère de jugement principal	Exposition	Population	Résultats (tolérance)
<b>Maksymowych et al., 2002 (303)</b>	- Suivi prospectif observationnel d'une cohorte - Suivi en moyenne de 47,5 semaines (10 à 77).	- Spondylarthrite ankylosante (selon les critères modifiés de New York) réfractaire aux AINS. Autres thérapies autorisées. Maladie active définie par BASDAI $\geq$ 4.	N = 21 de moyenne d'âge 42,5 ans	Efficacité et tolérance de l'infliximab	BASDAI	Infliximab à la posologie de 3 mg/kg à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines	Spondylarthrite ankylosante	4 SE dont 2 pour EIG : 1 cas d'ostéomyélite septique après la 3ème perfusion et 1 cas d'hypersensibilité sévère après la 2ème perfusion (douleurs aiguës sévères des articulations avec prurit intense).
<b>Kruithof et al., 2002 (206)</b>	Suivi en ouvert sur 1 an de la population d'une étude pilote (12 semaines) sans groupe contrôle	- Spondylarthrite (critères ASAS/EULAR) active	N = 21 de moyenne d'âge 49 ans	Efficacité et tolérance de l'infliximab au long terme	Non précisé	Infliximab à la posologie de 5 mg/kg toutes les 14 semaines	Forme axiale pure 3 ou mixte 7 ou rhumatisme psoriasique 9 et 2 indifférenciées	SE pour EI : 0 EIG : 0 EI : nausée 3, vertige 2, céphalée 2, fatigue 3, palpitations 1, épigastralgies 3, eczéma 1, lichen buccal érosif 1. Infections 12 : IVRS 8, otite 1, candidose vaginale 1, abcès dentaire 1, pyélonéphrite 1.
<b>Temekonis et al., 2003 (304)</b>	Étude en ouvert sur 12 mois	- Spondylarthrite ankylosante (critères de New-York modifiés) réfractaire : maladie active $\geq$ 3 mois et patients non répondeurs à d'autres thérapeutiques (AINS, 3 patients sous sulfasalazine, 2 sous MTX, et 4 sous prednisone). BASDAI $\geq$ 30/100 et protéine CRP $\geq$ 10 mg/l malgré un traitement adéquat. - 30 patients recrutés mais 5 exclus : 3 tests tuberculiques +, 1 insuffisance cardiaque et un syndrome restrictif pulmonaire.	N = 25 de moyenne d'âge 36 ans	Efficacité et tolérance de l'infliximab au long terme	Réduction de + de 20 % de l'AG de la douleur (EVA)	Administration d'infliximab à la posologie de 5 mg/kg, à S0, S2, S6 et toutes les 8 semaines	Spondylarthrite ankylosante	- 9 /25 patients avec EI infectieux ou allergiques : 1 réaction allergique sévère après la 3ème administration avec arrêt de traitement et 1 cas de paresthésies. - 6/25 patients ont des anticorps antinucléaires positifs (1/160 à 1/640).
<b>Baeten et al., 2003 (18)</b>	Etude de cohorte	Spondylarthropathie (selon les critères de l'ESSG <i>European Spondylarthropathy Study Group</i> ) active définie par la	- N = 107 - 3 cohortes : en tout 61	Evaluer la tolérance de l'infliximab	Pas de donnée	- infliximab à la posologie de 5 mg/kg à S0, S2 et S6. - Cohorte 1 (n = 31)	Spondylarthropathie	20 EI possiblement liés au traitement 14 EI infectieux 10 EIG :

Tableau 14. Tolérance des anti-TNF : autres études (hors essais contrôlés randomisés)

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	N patients	Objectif	Critère de jugement principal	Exposition	Population	Résultats (tolérance)
		présence de douleur inflammatoire dorsale et/ou la présence d'au moins une articulation ou enthèse gonflée	patients atteints de spondylarthrite ankylosante, 32 de rhumatisme psoriasique et 14 de spondylarthropathie indifférenciée	en particulier l'apparition d'infection bactérienne		1 <sup>ère</sup> année : 5 mg/kg toutes les 14 semaines 2 <sup>ème</sup> année : 5mg/kg toutes les 10 semaines 3 <sup>ème</sup> année : 5 mg/kg toutes les 8 semaines - Cohorte 2 (n = 40, 20 sous infliximab et 20 sous placebo) 1 <sup>ère</sup> année : 10 mg/kg toutes les 10 semaines 2 <sup>ème</sup> année : 5 mg/kg toutes les 8 semaines - Cohorte 3 (n = 36) 1 <sup>ère</sup> année : 5 mg/kg toutes les 8 semaines 191,5 PA (patient année) - Autre TTT possible (DMARDs ou corticoïdes) - Cohorte 1 : données d'efficacité /tolérance à 3 mois chez 21 patients et à 1 an chez 19 patients.		8 infections sévères, 1 carcinome cutané spinocellulaire à S82 probablement non lié au ttt 2 réactions à la perfusion dont une sévère 10 EI mineurs : infections, éruptions cutanées, pustuloses palmoplantaires (n = 3), réaction mineure à la perfusion.  Parmi les 8 infections sévères : 2 cas de tuberculose avec arrêt de traitement, 1 cas d'infection à partir d'une plaie, 1 arthrite septique avec arrêt de traitement, 1 sepsis et 3 abcès rétropharyngiens avec 2 arrêts de ttt.
Feletar et al., 2004 (305)	- Etude observationnelle - 12 mois	Rhumatisme psoriasique avec inflammation d'au moins 6 articulations (douleur et/ou gonflement) et pas de réponse ou réponse insuffisante aux AINS et à au moins 2 DMARDs (incluant MTX, azathioprine, sulfasalazine, cyclosporine, chloroquine et hydroxychloroquine).	N = 16 d'âge moyen 48 ans	Evaluer l'efficacité et la toxicité de l'infliximab	Au moins 30 % de réduction de AJC ( <i>actively inflamed joint count</i> ) et SJC ( <i>swollen joint count</i> )	- Infliximab à la posologie de 5 mg/kg à S0, S2, S6, S14 puis toutes les 5 à 8 semaines en fonction de la réponse au	Rhumatisme psoriasique	5 patients ont arrêté le traitement à cause d'EI : - toxicité hépatique chez 3 sujets dont 2 sous MTX. Patient 1 : arrêt de l'infliximab mais MTX maintenu, les transaminases sont revenues à la normale dans les mois

**Tableau 14. Tolérance des anti-TNF : autres études (hors essais contrôlés randomisés)**

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	N patients	Objectif	Critère de jugement principal	Exposition	Population	Résultats (tolérance)
						traitement - Traitement associé avec un DMARD possible si la posologie est stable depuis au moins 4 semaines.		suivants. Patient 2 : arrêt de MTX et infliximab : les transaminases sont revenues à la normale en 4 semaines, patient avec consommation élevée d'alcool. Patient 3 : pas de prise associée de MTX, transaminases normalisées après arrêt d'infliximab. - réactions allergiques : 2 dont 1 sévère.  Autres EI : urticaire 3, thrombocytopénie 1, constipation 2, diarrhées 2, infections sévères 6, augmentation des transaminases à au moins 1,5x la valeur normale chez 4 patients (dont 3 cités précédemment qui ont arrêté le traitement). Séroconversion des anticorps antinucléaires chez 8 sujets et anticorps anti-ADN chez 6 sujets.

Tableau 14. Tolérance des anti-TNF : autres études (hors essais contrôlés randomisés)

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	N patients (anti-TNF /Placebo)	Objectif	Critère de jugement principal	Exposition	Population	Résultats (tolérance) (anti-TNF/placebo)
<b>Scali et al., 2005 (306)</b>	- Etude en ouvert - 24 mois	Spondylarthropathies psoriasiques avec atteinte cutanée sévère. Patients avec réponse insuffisante avec MTX, sulfasalazine ; azathioprine et/ou ciclosporine. Maladie active définie par un score PASI ≥ 16, une CRP ≥ 10 mg/l, une score EVA ≥ 6, plus de 3 articulations gonflées ou douloureuses et une prise de MTX à 15 mg/semaine au moins pendant les 3 mois précédents l'étude sans réponse positive ou significative à ce traitement.	N = 16 de moyenne d'âge 38 ans	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'infliximab	ACR20, 50 et 70	- Infliximab 5 mg/kg à S0, S2, S6 et toutes les 8 semaines pendant 2 ans + MTX (15 mg/semaine) + acide folique (5 mg/jour 3 jours par semaine)	Spondylarthropathies psoriasiques	Pas d'infection, pas de réaction allergique. Les effets sont en règle général modérés, transitoires et résolutifs à l'arrêt du traitement. 2 cas d'élévation des transaminases à 18 et 24 mois avec retour à la normale en diminuant uniquement la posologie de MTX de moitié. 1 cas de thrombocytopénie à 16 mois avec évolution favorable. Pas de réaction allergique ou infections systémiques. EI modérés avec évolution favorable : 1 cas de paresthésie ; 2 rhinites ; 1 réactivation d'ostéomyélite. Un patient ANA+ (1/320) à la fin de l'étude.
<b>Keeling et al., 2006 (307)</b>	Etude prospective observationnelle 4 ans	Spondylarthrite ankylosante (selon les critères modifiés de New York) active malgré un traitement par AINS.	N = 34 de moyenne d'âge 44,9 ans	Efficacité et tolérance	BASDAI	Infliximab 3 mg/kg à S0, S2 et S6 puis toutes les 8 semaines - Prise d'AINS, DMARDs, prednisone ou antalgiques possible.	Spondylarthrite ankylosante	6 arrêts à cause d'EI (17,6 %) : Réactions à la perfusion (n = 4) dont 1 réaction anaphylactique Réaction d'hypersensibilité 1 Ostéomyélite septique 1

Tableau 14. Tolérance des anti-TNF : autres études (hors essais contrôlés randomisés)

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	N patients	Objectif	Critère de jugement principal	Exposition	Population	Résultats (tolérance)
<b>Baraliakos et al., 2007 (308)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sujets de l'étude de Braun, 2002 sur 3 mois : extensions sur 3 ans en tout).</li> <li>- Etude Baraliakos, 2007 : Etape 1 : les patients inclus dans l'essai de Braun, 2002 arrêtent l'infliximab au bout de 3 ans de ttt.</li> <li>Etape 2 : si rechute (BASDAI <math>\geq</math> 4 et AG par le médecin pour NRS score <math>\geq</math> 4), ré-administration d'infliximab.</li> <li>Etape 3 : S24 après la ré-administration</li> <li>Etape 4 : S48 après la ré-administration.</li> </ul>	Spondylarthrite ankylosante selon les critères d'inclusion de l'essai de Braun, 2002.	N = 42	Efficacité et tolérance de l'infliximab après arrêt de ttt et ré-administration	Tolérance 48 semaines après ré-administration	Infliximab à 5 mg/kg toutes les 6 semaines (phase de ré-administration)	Spondylarthrite ankylosante	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 patient a arrêté à la 8<sup>ème</sup> perfusion à cause d'infections locales à répétition</li> <li>- pas d'autre EIG lié au traitement</li> <li>- 43,9 % des sujets (18/41) ont eu au moins 1 EI durant les 48 semaines dont 20 EI d'origine infectieuse.</li> <li>- Incidence globale similaire aux résultats rencontrés pendant les 3 ans de traitement.</li> <li>- Pas de nouvelle réaction à la perfusion (les patients avec ATCD étaient traités par hydrocortisone avant chaque administration).</li> </ul>

Tableau 14. Tolérance des anti-TNF : autres études (hors essais contrôlés randomisés)

Etude	Méthodologie	Critères d'inclusion (et échec des ttt usuels)	N patients	Objectif	Critère de jugement principal	Exposition	Population	Résultats (tolérance)
<b>ETANERCEPT / ENBREL®</b>								
<b>Baraliakos et al., 2005 (309) Suite de Brandt et al., 2003 (123) et 2005 (296)</b>	- Etude observationnelle à partir de la population de l'ECR de Brandt, 2005 + 1 an), évolution sur le long terme.	- Suivi de la même population que Brandt, 2005	- N = 26	Evaluer les résultats cliniques et par imagerie de l'éтанercept au long cours	ASspiMRI-a (quantification de lésions vertébrales inflammatoires) STIR-MRI BASDAI ≥ 50 %	Etanercept 25 mg 2 fois par semaine	Spondylarthrite ankylosante	- 5 EIG durant la 2ème année dont 2 ont conduit à l'arrêt du ttt : 1 cas de maladie de Crohn chez une femme âgée de 28 ans. Après arrêt de l'éтанercept, récupération sous corticoïde et mésalazine. 4 autres cas non liés au traitement. - 27 autres EI modérés avec majoritairement des infections respiratoires hautes.
<b>Frankel et al., 2007 (310)</b>	- Etude multicentrique de phase 4 en ouvert (EDUCATE) - 24 semaines	Rhumatisme psoriasique actif : ≥ 2 articulations gonflées et ≥ 2 articulations douloureuses / sensibles depuis au moins 3 mois ou sacroiliite ou spondylite sur ≥ 1 articulation.	N = 1 122 de moyenne d'âge 48 ans	Efficacité et tolérance de l'éтанercept	DLQI ( <i>Dermatology Life Quality Index</i> )	Etanercept 50 mg 1 fois par semaine	Rhumatisme psoriasique	2,1 % des patients arrêtent le traitement pour EI Pas de donnée supplémentaire

TTT : traitement ; CRP : protéine C-réactive ; DMARDs : *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* ; EI(G) : effets indésirables (graves) ; ITT : intention de traiter ; SA : spondylarthrite ankylosante ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; RPso : rhumatisme psoriasique ; LDL : *low density lipoproteins* ou lipoprotéines de basse densité ; SE : sorties d'essai ; (I)VRS : (infection) des voies respiratoires supérieures ; MTX : methotrexate ; AG : amélioration globale ; ANA : anticorps antinucléaires ; NRS : *Numeric Rating Scale* ; ATCD : antécédent ; ECR : essai contrôlé randomisé.

Tableau 15 : Anti-TNF dans les spondylarthrites : données issues de registres

Etude	Méthodologie	N patients	Objectif	Critère de jugement principal	Exposition	Population	Résultats (tolérance)
<b>Carmona et Gómez-Reino, 2006 (311)</b>	- Etude de cohorte - Les données sont issues du groupe <i>BIOBADASER</i> (cohorte de patients traités par biothérapie pour rhumatisme inflammatoire en Espagne). - Le suivi de la population se situe de 2000 à 2005.	- Patients atteints de spondylarthrite N= 1 524 (2 430 patients-année traités par anti-TNF) - Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde N = 4 006 (7 865 patients-année traités par anti-TNF)	Cette étude compare le maintien du traitement par anti-TNF entre les patients atteints de spondylarthrite et ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde. L'arrêt de traitement pour EI est considéré lorsque l'injection suivant l'apparition de l'EI n'est pas reçue dans un délai de 4 fois l'intervalle habituel entre 2 doses.	Tolérance	Infliximab, étanercept ou adalimumab	Rhumatisme inflammatoire : polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite.	- L'arrêt du traitement est significativement plus faible si SpA <i>versus</i> PR (RR = 0,66 [0,57-0,76]) (après ajustement sur : âge > 60 ans, sexe féminin et ttt infliximab).  - Les EI sont moins fréquents si SpA <i>versus</i> PR : 17 % si SpA <i>versus</i> 26 % (p<0,001) y compris après ajustement sur âge > 60 ans, sexe féminin et ttt infliximab : HR = 0.80 [0,70-0,91]  - Incidence des EI : SpA / PR (pour 100 patients-année d'exposition) pour Infliximab_Etanercept_Adalimumab : ▪ Infection : 5,9/7,1_1,0/1,7_18,9/12,7 ▪ Cardiovasculaire : 0,8/1 ;3_0,6/0,5_0,0/3,0 ▪ GastroIntestinal : 1,4/0,7_0,6/0,3_0,0/4,3 ▪ Cuntané : 1 ,3/1,0_0,4/1,3_18,9/9,1 ▪ Néoplasie : 0,4/0,4_0,2/0,5_0,0/0,2
<b>Askling et al., 2006 (154)</b>	Cohorte prospective en population entière sur la base du registre suédois des cancers (1964-2000)	50 615 cas de lymphomes (registre des cancers) et 92 928 contrôles appariés (registre de la population suédoise)	Recherche d'un éventuel surrisque de lymphome chez les patients traités pour une spondylarthrite	Survenue d'un lymphome	Tous traitements pour SpA mais en 2000 les anti-TNF n'étaient pas couramment utilisés dans la SpA	Patients sortis d'un établissement hospitalier avec un diagnostic de spondylarthrite ankylosante selon la Classification internationale des maladies	23 patients (0,05 %) et 41 contrôles (0,05 %) soit un RR = 1,0 (IC 95 0,6 - 1,7).  Absence de surrisque de lymphome chez les patients hospitalisés pour une spondylarthrite, en l'absence de traitement par anti-tnf.

EI : effets indésirables ; SpA : spondylarthrite ankylosante ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; ttt : traitement ; RR : risque relatif

## Données de tolérance des anti-TNF issues des RCP (au 19 octobre 2007)

En complément de cette annexe, il est fortement recommandé de se rendre sur le site internet de l'EMA. En effet, le suivi de sécurité d'emploi des anti-TNF est un dossier en perpétuelle évolution. Ainsi, les libellés actuels des RCP sont susceptibles d'être à nouveau modifiés. Il est rappelé que ces produits sont tous enregistrés au niveau européen et que toute modification du RCP nécessite un consensus avec l'ensemble des États Membres de l'Union européenne. Enfin, les autorisations de mise sur le marché de l'ensemble des médicaments enregistrés par la voie de la procédure centralisée sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>

### ► Etanercept

#### Effets indésirables chez l'adulte

Enbrel a été étudié chez 2 680 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde lors d'essais en double aveugle et en ouvert. Cette expérience comprend deux études contrôlées contre placebo (349 patients sous Enbrel et 152 patients sous placebo) et deux essais contrôlés *versus* traitement actif, un essai contrôlé contre traitement actif comparant Enbrel au méthotrexate (415 patients sous Enbrel et 217 patients sous méthotrexate) et un autre essai contrôlé *versus* traitement actif comparant Enbrel (223 patients), méthotrexate (228 patients) et Enbrel associé au méthotrexate (231 patients). La proportion de sorties d'essais dues à des événements indésirables était la même dans les groupes traités par Enbrel et par le placebo ; au cours du premier essai contrôlé contre traitement actif, le taux d'abandon était significativement plus élevé dans le groupe méthotrexate (10 %) que dans le groupe Enbrel (5 %). Dans le second essai contrôlé *versus* traitement actif, le taux d'arrêt pour événements indésirables après 2 ans de traitement était similaire parmi les trois groupes de traitement, Enbrel (16 %), méthotrexate (21 %) et Enbrel associé au méthotrexate (17 %). De plus, Enbrel a été étudié chez 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique qui ont participé à deux études en double aveugle contrôlées contre placebo et suivies d'une étude d'extension en ouvert. Cinq cent huit (508) patients atteints de spondylarthrite ankylosante ont été traités par Enbrel dans 4 études contrôlées *versus* placebo en double aveugle. L'utilisation d'Enbrel a également été étudiée pendant une durée maximale de 6 mois dans 3 études contrôlées en double aveugle *versus* placebo chez 1 084 patients atteints de psoriasis en plaques. Dans les études cliniques en double-aveugle comparant Enbrel au placebo, des réactions au site d'injection étaient les événements indésirables les plus fréquents chez les patients traités par Enbrel.

Parmi les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dans les essais contrôlés contre placebo, les événements indésirables graves sont apparus à une fréquence de 4 % parmi les 349 patients traités par Enbrel, contre 5 % des 152 patients sous placebo. Dans le premier essai contrôlé contre traitement actif, les événements indésirables graves sont survenus à la fréquence de 6 % parmi les 415 patients traités par Enbrel, contre 8 % des 217 patients traités par le méthotrexate. Dans le second essai contrôlé *versus* traitement actif, le taux d'événements indésirables graves après 2 ans de traitement était similaire parmi les trois groupes de traitement (Enbrel 16 %, méthotrexate 15 % et Enbrel associé au méthotrexate 17 %). Parmi les patients atteints de psoriasis en plaques et traités dans les essais contrôlés *versus* placebo, la fréquence des événements indésirables graves était d'environ 1 % des 933 patients traités par Enbrel comparé à 1 % des 414 patients traités par placebo.

La liste ci-dessous des effets indésirables est issue de l'expérience des essais cliniques chez l'adulte et des données rapportées depuis la mise sur le marché.

Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence (nombre de patients susceptibles de présenter un effet donné), en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (>1/10) ; fréquent (>1/100, <1/10) ; peu fréquent (>1/1 000, <1/100) ; rare (>1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000).

- Infections :

Très fréquent : Infections (y compris infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées)\*

Peu fréquent : Infections graves (y compris pneumonies, cellulite, arthrites septiques, septicémies)\*

Rare : Tuberculose

- Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :

Peu fréquent : Thrombocytopénie

Rare : Anémie, leucopénie, neutropénie, pancytopénie\*

Très rare : Aplasie médullaire\*

- Troubles du système immunitaire :

Fréquent : Réactions allergiques (voir troubles de la peau et du tissu sous-cutané), formation d'autoanticorps\*

Rare : Réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angioedème, bronchospasme)

- Troubles du système nerveux:

Rare : Convulsions, épisodes de démyélinisation du SNC pouvant évoquer une sclérose en plaques ou un tableau de démyélinisation localisée telle qu'une névrite optique ou une myélite transverse (voir section 4.4)

- Troubles hépatobiliaires :

Rare : Elévation des enzymes hépatiques

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : Prurit

Peu fréquent : Angioedème, urticaire, éruption cutanée

Rare : Vascularite cutanée (incluant la vascularite leucocytoclastique)

Troubles de l'appareil musculo-squelettique et du tissu conjonctif :

Rare : Lupus érythémateux cutané subaigu, lupus érythémateux discoïde, syndrome lupique

Troubles généraux et réactions au site d'administration :

Très fréquent : Réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement)

\*Fréquent : Fièvre

- Troubles cardiaques :

Ont été rapportés des cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive (voir section 4.4).

\*Voir informations complémentaires

#### Événements indésirables graves rapportés lors des essais cliniques

Parmi les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques dans les essais contrôlés contre placebo, contre traitement actif et dans les essais ouverts avec Enbrel, les événements indésirables graves rapportés comportaient : tumeurs malignes (voir ci-dessous), asthme, infections (voir ci-dessous), insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, douleur thoracique, syncope, ischémie cérébrale, hypertension, hypotension, cholecystite, pancréatite, hémorragie gastro-intestinale, bursite, confusion mentale, dépression, dyspnée, cicatrisation anormale, insuffisance rénale, lithiase rénale, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, glomérulonéphropathie membraneuse, polymyosite, thrombophlébite, atteinte hépatique, leucopénie, parésie, paresthésie, vertige, alvéolite allergique, angioedème, sclérite, fracture osseuse, lymphadénopathie, colite ulcéreuse, occlusion intestinale, éosinophilie, hématurie et sarcoïdose.

Tumeurs malignes : l'apparition de cent vingt neuf nouvelles tumeurs malignes de différents types a été observée sur un total de 4 114 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel dans des essais cliniques jusqu'à 6 ans environ, incluant 231 patients traités par Enbrel associé au méthotrexate dans l'étude contrôlée *versus* traitement actif d'une durée de 2 ans. Les taux et incidences observés dans ces essais cliniques étaient similaires à ceux attendus dans la population étudiée. Un total de 2 tumeurs malignes a été rapporté au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par

Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Dans les études cliniques conduites pendant plus de 2 ans chez 351 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, 6 tumeurs malignes ont été rapportées chez des patients traités par Enbrel. Vingt-trois tumeurs malignes ont été rapportées chez les patients atteints de psoriasis en plaques et traités par Enbrel sur une durée maximale de 15 mois dans les études en double-aveugle et en ouvert, incluant 1 261 patients traités par Enbrel.

Un total de 15 lymphomes a été rapporté chez 5 966 patients traités par Enbrel au cours des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis. Divers cas de tumeurs malignes (incluant cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été également rapportés après commercialisation (voir section 4.4).

- Réactions au site d'injection

L'incidence des réactions au site de l'injection était significativement plus élevée chez les patients atteints d'affections rhumatismales traités par Enbrel comparativement au placebo (36 % vs 9 %). Les réactions au site d'injection sont survenues généralement au cours du premier mois de traitement. Leur durée moyenne était approximativement de 3 à 5 jours. La majorité des réactions au site d'injection dans les groupes traités par Enbrel n'a nécessité aucun traitement. La majorité des patients ayant reçu un traitement ont reçu des préparations topiques telles que des corticostéroïdes, ou des antihistaminiques oraux. Par ailleurs, certains patients ont développé des réactions « de rappel » caractérisées par l'apparition d'une réaction cutanée au site d'injection le plus récent accompagnée de réactions cutanées aux sites d'injections précédents. Ces réactions étaient généralement transitoires et ne sont pas réapparues lors de la poursuite du traitement. Dans les essais contrôlés chez les patients atteints de psoriasis en plaques, approximativement 14 % des patients traités par Enbrel ont développé des réactions au site d'injection comparé à 6 % des patients traités par placebo au cours des 12 premières semaines de traitement.

- Infections graves

Dans les essais contre placebo, aucune augmentation de l'incidence des infections graves (fatales, mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou une administration intraveineuse d'antibiotiques) n'a été observée. Des infections graves sont survenues chez 6,3 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel jusqu'à 48 mois. Ces infections incluaient des abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite infectieuse, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, herpès, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection urinaire, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée *versus* traitement actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel seul, soit par le méthotrexate seul, soit par Enbrel associé au méthotrexate, les taux d'infections graves étaient similaires parmi les groupes de traitement. Cependant, il ne peut être exclu que l'association d'Enbrel au méthotrexate puisse être associée à une augmentation du taux d'infections. Il n'y a pas eu de différence dans les taux d'infection parmi les patients traités avec Enbrel et ceux traités avec le placebo pour le psoriasis en plaques. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient une cellulite, gastro-entérite, pneumonie, cholécystite, ostéomyélite et abcès. Au cours des essais en double aveugle et en ouvert dans le rhumatisme psoriasique, il a été rapporté un cas d'infection grave (pneumonie). Des infections graves ou fatales ont été rapportées lors de l'utilisation d'Enbrel ; les agents pathogènes identifiés sont des bactéries, des mycobactéries (y compris le bacille de la tuberculose), des virus et des champignons. Certaines sont apparues quelques semaines après le début du traitement par Enbrel chez des patients ayant des facteurs prédisposants (par exemple diabète, insuffisance cardiaque, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (voir section 4.4). Un traitement avec Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

- Auto-anticorps

Des analyses sanguines à la recherche d'auto-anticorps ont été réalisées à différents moments. Parmi les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde pour lesquels le taux

d'anticorps anti-nucléaires a été mesuré (ANA), le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps antinucléaires ( $\geq 1:40$ ) était plus élevé chez les patients traités par Enbrel (11 %) que chez les patients traités par placebo (5 %). Le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps anti-ADN natif était aussi plus élevé par dosage radio-immunologique (15 % des patients traités par Enbrel contre 4 % des patients traités par placebo) et par recherche sur *Crithidia lucilliae* (3 % des patients traités par Enbrel contre 0 % des patients traités par placebo). La proportion de patients traités par Enbrel ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire comparativement aux patients traités par placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu. Ont été rapportés, de rares cas de patients (y compris ceux ayant un facteur rhumatoïde positif), ayant développé d'autres auto-anticorps associés à un syndrome lupique ou à des éruptions cutanées compatibles sur le plan clinique et après biopsie, avec un lupus cutané subaigu ou un lupus discoïde.

- Pancytopenie et aplasie médullaire

Après commercialisation des cas de pancytopenie et d'aplasie médullaire ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale (voir section 4.4).

- Surveillance biologique

Sur la base des résultats des études cliniques, aucun examen de laboratoire n'est normalement nécessaire en complément de la surveillance médicale attentive des patients.

- Administration concomitante d'Enbrel et de l'anakinra

Dans les études où les patients adultes ont reçu un traitement concomitant par Enbrel et l'anakinra, un taux plus élevé d'infections graves a été observé par rapport à Enbrel seul et 2 % des patients (3/139) ont présenté une neutropénie (polynucléaires neutrophiles  $< 1\ 000/\text{mm}^3$ ). Tandis qu'il présentait une neutropénie, un patient a développé une cellulite qui a guéri après hospitalisation (voir sections 4.4 et 4.5).

#### ► Adalimumab

##### Essais cliniques

Humira a été étudié chez 5 293 patients dans des essais contrôlés et en ouvert d'une durée maximale de 60 mois. Ces essais ont inclus des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente ou ancienne ou des patients souffrant de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante et de la maladie de Crohn. Les données du tableau 1 reposent sur les études contrôlées (I-IX, CLASSIC I, GAIN et CHARM) (décrites à la rubrique 5.1) portant sur 3 271 patients ayant reçu Humira et 1 809 patients ayant reçu un placebo ou un comparateur actif pendant la phase contrôlée.

Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables pendant la phase en double aveugle, contrôlée, des études I-IX, CLASSIC I, GAIN et CHARM a été de 5,7 % chez les patients traités par Humira et de 5,3 % chez les patients du groupe contrôle.

Les effets indésirables cliniques et biologiques présentant une relation de causalité au minimum possible avec l'adalimumab pour les études I-IX, CLASSIC I, GAIN et CHARM sont présentés par système-organe et par fréquence (très fréquent  $\geq 1/10$  ; fréquent  $\geq 1/100$  à  $\leq 1/10$  ; peu fréquent  $\geq 1/1\ 000$  à  $\leq 1/100$  et rare  $< 1/1\ 000$ ) dans le tableau 1 ci-dessous. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1**  
**Effets indésirables observés dans les études cliniques**

Classe (système-organe)	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infection des voies respiratoires basses (y compris pneumonie, bronchite), infections virales (y compris grippe, infections à herpès), candidose, infections bactériennes (y compris infections urinaires), infection des voies respiratoires supérieures.

- Réactions au point d'injection

Dans les douze essais contrôlés, 16 % des patients traités par Humira ont présenté des réactions au point d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) contre 10 % des patients recevant le placebo ou le comparateur actif. Les réactions au point d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du médicament

- Infections

Dans les douze essais contrôlés, la fréquence des infections a été de 1,49 par patient-année dans le groupe Humira et de 1,42 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Les infections consistaient essentiellement en infections de l'appareil respiratoire supérieur, bronchite et infections urinaires. La plupart des patients ont continué Humira après la guérison de l'infection.

L'incidence des infections graves a été de 0,03 par patient-année dans le groupe Humira et de 0,03 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle.

Dans les études contrôlées et en ouvert avec Humira des infections graves (y compris des infections à issue fatale, ce qui s'est produit rarement) ont été rapportées dont des signalements de tuberculose (y compris miliaire et à localisations extra-pulmonaires) et d'infections opportunistes invasives (par ex. histoplasmosse disséminée, pneumonie à *pneumocystis carinii*, aspergillose et listériose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus dans les huit premiers mois après le début du traitement et peuvent être le reflet d'une réactivation d'une maladie latente.

- Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Pendant les périodes contrôlées de dix essais cliniques avec Humira d'une durée d'au moins 12 semaines (I-IX et CHARM) chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante et de la maladie de Crohn, un taux (intervalle de confiance 95 %) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non mélanomes, de 5,7 (3,3 - 10,1) pour 1 000 patients-années parmi les 2 887 patients traités par Humira, a été observé contre un taux de 4,1 (1,5 - 10,9) pour 1 000 patients-années parmi les 1 570 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 5,7 mois pour les patients traités par Humira et de 5,5 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance de 95 %) de cancers de la peau non mélanomes était de 7,6 (4,7 - 12,4) pour 1 000 patients-années pour les patients traités par Humira et de 2,0 (0,5 - 8,2) pour 1 000 patients-années parmi les patients du groupe contrôle. Dans ces cancers de la peau, les carcinomes spino-cellulaires sont survenus à des taux de 2,4 (1,0 - 5,7) pour 1 000 patients-années chez les patients traités par Humira et 0 pour 1 000 patients-années chez les patients du groupe contrôle (intervalle de confiance 95 %). Le taux (intervalle de confiance 95 %) de lymphomes était de 1,0 (0,2 - 3,8) pour 1 000 patients-années chez les patients traités par Humira et 1,0 (0,1 - 7,3) pour 1 000 patients-années chez les patients du groupe contrôle. En joignant les périodes contrôlées de dix essais (I-IX et CHARM) et les essais d'extension en ouvert en cours avec une durée moyenne d'environ 2 ans incluant 4 843 patients et plus de 13 000 patients années de traitement, le taux observé de cancers, autres que lymphomes et cancers de la peau non mélanomes est d'environ 13,6 pour 1 000 patients-années. Le taux

observé de cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 9,0 pour 1 000 patients-années et le taux de lymphomes observés est d'environ 1,2 pour 1 000 patients-années.

En post-marketing depuis janvier 2003, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux rapporté de cancers autres que lymphomes et cancers de la peau non-mélanomes est approximativement de 1,7 pour 1 000 patients-années. Les taux rapportés pour les cancers de la peau non-mélanomes et les lymphomes sont respectivement d'environ 0,2 et 0,4 pour 1 000 patients-années (voir rubrique 4.4).

- Auto-anticorps

Des recherches d'auto-anticorps répétées ont été effectuées sur des échantillons de sérum des patients des essais I-V dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans ces essais, les titres d'anticorps antinucléaires initialement négatifs étaient positifs à la semaine 24 chez 11,9 % des patients traités par Humira et 8,1 % des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3 441 traités par Humira dans toutes les études dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique ont présenté des signes cliniques évoquant un syndrome pseudo-lupique d'apparition nouvelle. L'état des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a présenté de néphrite lupique ou de symptômes nerveux centraux.

Augmentations des enzymes hépatiques

Essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde : dans les essais cliniques contrôlés dans la polyarthrite rhumatoïde (études I-IV), les élévations d'ALT étaient similaires chez les patients recevant l'adalimumab ou le placebo. Chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde récente (durée de la maladie inférieure à 3 ans) (étude V) les élévations d'ALT étaient plus fréquentes dans le bras de l'association (Humira/méthotrexate) que dans le bras méthotrexate en monothérapie ou le bras Humira en monothérapie.

Essais cliniques dans le rhumatisme psoriasique : les élévations d'ALT étaient plus fréquentes chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique (études VI-VII) en comparaison des patients des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde.

Dans toutes les études (I-VII) les patients ayant des ALT augmentées étaient asymptomatiques et dans la plupart des cas les élévations étaient transitoires et se sont réduites en continuant le traitement.

Essais cliniques dans la maladie de Crohn : dans les essais cliniques contrôlés, les élévations des ALT étaient similaires chez les patients recevant l'adalimumab ou le placebo. Autres effets indésirables observés au cours de la surveillance post-marketing ou d'essais cliniques de phase IV.

Les autres effets indésirables dans le tableau 2 sont ceux notifiés au cours de la surveillance postmarketing ou des essais cliniques de phase IV.

**Tableau 2**  
**Effets indésirables lors de la surveillance post-marketing et des études cliniques de phase IV**

Classe système-organe	Événement indésirable
Troubles hépato-biliaires	Réactivation d'hépatite B
Troubles du système nerveux	Affections démyélinisantes (par ex. névrite optique)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Pneumopathie interstitielle, y compris fibrose pulmonaire
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Angéites cutanées
Troubles du système immunitaire	Réactions anaphylactiques

► **Infliximab**

**Effets indésirables**

Lors des études cliniques avec l'infliximab, les effets indésirables du médicament (EIs) ont été observés chez environ 60 % des patients traités par infliximab contre 40 % des patients traités par le placebo. Les effets indésirables listés dans le Tableau 1 sont basés sur

l'expérience des études cliniques. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables ont été listés par fréquence en utilisant la classification suivante : fréquent ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $> 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $> 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ). Les réactions liées à la perfusion constituaient les EI les plus fréquents. Les réactions liées à la perfusion (dyspnée, urticaire et céphalée) étaient les causes les plus fréquentes d'arrêt du traitement.

RECOMMANDATION SUSPENDUE

**Tableau 1**  
**Effets indésirables lors des études cliniques**

Infections et infestations Fréquent : Peu fréquent :	Infection virale (e.g. grippe, infections à herpès) Abscess, cellulite, candidose, sepsis, infection bactérienne, tuberculose, infection fongique, orgelet
Affections hématologiques et du système lymphatique Peu fréquent :	Anémie, leucopénie, lymphadénopathie, lymphocytose, lymphopénie, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire Fréquent : Peu fréquent :	Réaction de type réaction sérique Syndrome lupique, réactions allergiques du système respiratoire, réactions anaphylactiques
Affections psychiatriques Peu fréquent :	Dépression, confusion, agitation, amnésie, apathie, nervosité, somnolence, insomnie
Affections du système nerveux Fréquent : Peu fréquent : Rare :	Céphalée, vertiges/étourdissement Aggravation de maladies démyélinisantes évoquant la sclérose en plaques Méningite
Affections oculaires Peu fréquent :	Conjonctivite, endophtalmie, kératoconjonctivite, œdème périorbital
Affections cardiaques Peu fréquent : Rare :	Syncope, bradycardie, palpitations, cyanose, arythmie, aggravation d'une insuffisance cardiaque Tachycardie
Affections vasculaires Fréquent : Peu fréquent : Rare :	Bouffées de chaleur Ecchymose/hématome, rougeurs, hypertension, hypotension, pétéchie, thrombophlébite, vasospasme, ischémie périphérique Insuffisance circulatoire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent : Peu fréquent : Rare :	Infection des voies respiratoires hautes, infection des voies respiratoires basses (e.g. bronchite, pneumonie), dyspnée, sinusite Epistaxis, bronchospasme, pleurésie, œdème pulmonaire Epanchement pleural
Affections gastro-intestinales Fréquent : Peu fréquent : Rares :	Nausée, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie Constipation, reflux gastro-oesophagien, chéilite, diverticulite Perforation intestinale, sténose intestinale, hémorragie gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires Peu fréquent : Rare :	Fonction hépatique anormale, cholécystite Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent : Peu fréquent :	Rash, prurit, urticaire, sudation augmentée, sécheresse cutanée Dermatite fongique/onychomycose, eczéma/séborrhée, éruption bulleuse, furonculose, hyperkératose, rosacée, verrue, pigmentation/coloration anormale de la peau, alopecie

Affections musculo-squelettiques et systémiques Peu fréquent :	Myalgie, arthralgie, dorsalgie
Affections du rein et des voies urinaires Peu fréquent :	Infection du tractus urinaire, pyélonéphrite
Affections des organes de reproduction et du sein Peu fréquent :	Vaginite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent : Peu fréquent : Rare :	Fatigue, douleur thoracique, réactions liées à la perfusion, fièvre Réactions au site d'injection, œdème, douleur, frissons/tremblements, mauvaise cicatrisation Lésions granulomateuses
Investigations Fréquent : Peu fréquent :	Transaminases hépatiques élevées Auto-anticorps, anomalies des fractions du complément

Affections musculo-squelettiques et systémiques Peu fréquent :	Myalgie, arthralgie, dorsalgie
Affections du rein et des voies urinaires Peu fréquent :	Infection du tractus urinaire, pyélonéphrite
Affections des organes de reproduction et du sein Peu fréquent :	Vaginite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent : Peu fréquent : Rare :	Fatigue, douleur thoracique, réactions liées à la perfusion, fièvre Réactions au site d'injection, œdème, douleur, frissons/tremblements, mauvaise cicatrisation Lésions granulomateuses
Investigations Fréquent : Peu fréquent :	Transaminases hépatiques élevées Auto-anticorps, anomalies des fractions du complément

RECOMI

**Tableau 2**  
**Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation**  
(fréquent > 1/100, < 1/10 ; peu fréquent > 1/1.000, < 1/100 ; rare > 1/10.000, < 1/1.000 ;  
très rare < 1/10.000, y compris les événements isolés).

Infections et infestations Rare :  Très rare :	Infections opportunistes (telles que tuberculose, mycobactérie atypique, pneumocystose, histoplasmosse, coccidioidomycose, cryptococcose, aspergillose, listériose et candidose) Salmonellose, réactivation de l'hépatite B
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (dont des kystes et des polypes)  Rare :	Lymphome T hépatosplénique (adolescents et jeunes adultes atteints de la maladie de Crohn), lymphomes (dont le lymphome non hodgkinien et hodgkinien)
Affections hématologiques et du système lymphatique Rare : Très rare :	Pancytopénie Anémie hémolytique, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombopénique thrombotique, agranulocytose
Affections du système immunitaire Peu fréquent : Rare :	Réactions anaphylactiques Choc anaphylactique, maladie sérique, vascularite
Affections du système nerveux Rare :  Très rare :	Atteintes démyélinisantes (telles que sclérose en plaques et névrite optique), syndrome de Guillain-Barré, neuropathie, engourdissements, convulsions Myélite transverse
Affections cardiaques Rare :  Très rare :	Aggravation d'une insuffisance cardiaque, apparition d'une insuffisance cardiaque Epanchement péricardique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Rare :	Pneumopathie interstitielle/fibrose pulmonaire
Affections gastro-intestinales Rare :	Pancréatite
Affections hépatobiliaires Rare : Très rare :	Hépatite Lésions hépatocellulaires, jaunisse, insuffisance hépatique, hépatite auto-immune
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Rare : Très rare :	Vascularite (essentiellement cutanée) Psoriasis, y compris une première atteinte et atteinte pustuleuse (essentiellement palmo-plantaire)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent :	Réactions liées à la perfusion

Réactions liées à la perfusion : Une réaction liée à la perfusion était définie dans les études cliniques comme étant tout événement apparaissant pendant la perfusion ou dans les 1-2 heures suivant la perfusion. Lors des études cliniques, environ 20 % des patients traités par infliximab comparés à environ 10 % des patients traités par placebo ont présenté un effet lié à la perfusion. Environ 3 % des patients ont arrêté leur traitement en raison de réactions liées à la perfusion et tous se sont rétablis avec ou sans traitement médical. Dans une étude

clinique menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (ASPIRE), soixante-six pour cent des patients (686 sur 1 040) ont reçu au moins une perfusion d'une durée raccourcie à 90 minutes ou moins et 44 % des patients (454 sur 1 040) ont reçu au moins une perfusion d'une durée raccourcie à 60 minutes ou moins. Chez les patients traités par infliximab qui ont reçu au moins une perfusion d'une durée raccourcie, des réactions à la perfusions ont survenues chez 15 % des patients et des réaction sévères à la perfusion sont survenues chez 0,4 % des patients.

Depuis la commercialisation, des cas de réactions de type anaphylactiques, comprenant oedèmes laryngés/pharyngés et bronchospasmes sévères, et des convulsions ont été associés à l'administration de Remicade.

Hypersensibilité retardée : Lors des études cliniques, des réactions d'hypersensibilité retardée étaient peu fréquentes et sont survenues après des intervalles sans traitement de moins de 1 an. Lors des études dans le psoriasis, des réactions d'hypersensibilité retardée sont survenues précocement au cours du traitement. Les signes et symptômes comprenaient une myalgie et/ou une arthralgie accompagnée de fièvre et/ou rash, avec quelques patients qui ont connu un prurit, un oedème facial, un oedème des mains ou des lèvres, une dysphagie, une urticaire, un mal de gorge et une céphalée. Il n'y a pas suffisamment de données sur l'incidence des réactions d'hypersensibilité retardée après des intervalles sans traitement de plus de 1 an, mais des données limitées d'études cliniques suggèrent un risque accru d'hypersensibilité retardée avec un accroissement de l'intervalle sans traitement.

Lors d'une étude clinique sur une période de 1 an dans laquelle des patients atteints de la maladie de Crohn étaient traités par des perfusions répétées (étude ACCENT I), l'incidence des réactions de type réaction sérique était de 2,4 %.

Immunogénicité : Les patients qui ont développé des anticorps dirigés contre l'infliximab étaient plus susceptibles (environ 2-3 fois) de développer des réactions liées à la perfusion. Il s'est avéré que l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs a réduit la fréquence des réactions liées à la perfusion. Lors des études cliniques mettant en jeu des doses uniques et multiples d'infliximab comprises entre 1 à 20 mg/kg, les anticorps dirigés contre l'infliximab ont été détectés chez 14 % des patients sous traitement immunosuppresseur, et chez 24 % des patients sans traitement immunosuppresseur. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant les doses répétées recommandées en association avec le méthotrexate, 8 % des patients présentaient des anticorps dirigés contre l'infliximab. Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique qui ont reçu 5 mg/kg avec ou sans méthotrexate, des anticorps sont apparus en tout chez 15 % des patients (des anticorps sont apparus chez 4 % des patients ayant reçu du méthotrexate et chez 26 % des patients n'ayant pas reçu de méthotrexate à l'inclusion). Chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui ont suivi un traitement d'entretien, environ 6-13 % ont développé des anticorps anti-infliximab. L'incidence des anticorps s'est révélée 2-3 fois supérieure chez les patients traités à la demande. En raison des limites méthodologiques, un résultat de dosage négatif n'exclut pas la présence d'anticorps dirigés contre l'infliximab. Certains patients qui développent de grandes quantités d'anticorps dirigés contre l'infliximab présentent des preuves d'efficacité diminuée. Chez les patients atteints de psoriasis traités par l'infliximab en traitement d'entretien sans immunomodulateurs concomitants, environ 28 % ont développé des anticorps dirigés contre l'infliximab.

Infections : Tuberculose, infections bactériennes, y compris sepsis et pneumonie, infections fongiques invasives, et autres infections opportunistes ont été observées chez des patients ayant reçu du Remicade. Certaines de ces infections ont eu une issue fatale. Des infections opportunistes rapportées chez des patients sous Remicade ont inclus (sans être exhaustives) une pneumocystose, une histoplasmosse, une infection à cytomégalovirus, une infection mycobactérienne atypique, une listériose et une aspergillose. Lors des études cliniques, 36 % des patients sous infliximab ont été traités pour des infections contre 25 % des patients sous placebo.

Lors des études dans la PR, l'incidence d'infections sévères incluant une pneumonie était plus élevée dans le groupe de patients traités par l'infliximab plus méthotrexate que dans celui traité par méthotrexate seul, notamment aux doses de 6 mg/kg ou plus.

Dans les notifications spontanées recueillies depuis la commercialisation, les cas d'infections sont les effets indésirables graves les plus fréquents. Certains cas ont eu une issue fatale. Près de 50 % des décès rapportés étaient associés aux infections. Des cas de tuberculose, parfois fatals, comprenant des tuberculoses miliaires et des tuberculoses avec localisation extra-pulmonaire ont été rapportés.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs : Lors des études cliniques avec infliximab dans lesquelles 5 706 patients ont été traités, soit 4 990 années patient, 5 cas de lymphomes et 24 cas de tumeurs non lymphomateuses ont été détectés *versus* aucun lymphome et 1 tumeur nonlymphomateuse chez les 1 600 patients traités par le placebo soit 892 années patient. Lors du suivi à long terme sur 5 ans des études cliniques avec infliximab, soit 6 234 années patients (3 210 patients), 5 cas de lymphomes et 38 cas de tumeurs non lymphomateuses ont été reportés.

D'août 1998 à août 2005, 1 909 cas de tumeurs malignes suspectées ont été rapportés depuis la commercialisation, les études cliniques et les observatoires (321 chez des patients atteints de la maladie de Crohn, 1 302 chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et 286 chez des patients traités pour d'autres indications ou des indications inconnues). Parmi ces patients, il y a eu 347 cas de lymphomes. Pendant cette période, l'exposition était estimée à 1 909 941 années patients depuis la première exposition.

Dans une étude clinique exploratoire impliquant des patients atteints d'une BPCO modérée à sévère qui étaient soit d'actuels fumeurs soit d'ex-fumeurs, 157 patients ont été traités par REMICADE à des doses similaires à celles utilisées dans la PR et la maladie de Crohn. Neuf de ces patients ont développé des pathologies malignes, incluant 1 lymphome. La durée médiane de suivi était de 0,8 ans (incidence 5,7 % [95 % IC 2,65 % - 10,6 %]. Il a été rapporté une pathologie maligne parmi 77 patients du groupe contrôle (durée médiane du suivi 0,8 ans ; incidence 1,3 % [95 % IC 0,03 % - 7,0 %]). La majorité des tumeurs malignes se sont développées dans le poumon ou les voies aérodigestives supérieures.

Depuis la commercialisation, de rares cas de lymphome T hépatosplénique ont été rapportés chez l'adolescent et le jeune adulte atteint de la maladie de Crohn et traité par Remicade.

Insuffisance cardiaque : Dans une étude de phase II évaluant Remicade dans l'insuffisance cardiaque congestive (ICC), une mortalité plus élevée due à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque a été constatée chez les patients traités par Remicade, notamment chez ceux traités par la dose la plus élevée de 10 mg/kg (c'est-à-dire deux fois la dose maximale recommandée). Dans cette étude, 150 patients atteints d'ICC de classe III-IV selon NYHA (fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\leq$  35 %) ont été traités par 3 perfusions de Remicade à 5 mg/kg, 10 mg/kg, ou par du placebo pendant plus de 6 semaines. A la 38<sup>ème</sup> semaine, 9 des 101 patients traités par Remicade (2 à 5 mg/kg et 7 à 10 mg/kg) sont décédés, contre 1 sur 49 dans le groupe placebo.

Au cours de la surveillance post-marketing, des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez des patients sous Remicade, avec ou sans facteurs de risque identifiables. Des cas rares de nouvelle survenue d'insuffisance cardiaque chez des patients sans antécédent cardiovasculaire ont également été rapportés au cours de cette surveillance. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans.

Atteintes hépato-biliaires : Lors des études cliniques, des élévations minimales ou modérées des ALAT et ASAT ont été observées chez des patients ayant reçu Remicade, sans progression vers une atteinte hépatique sévère. Des élévations d'ALAT  $\geq$  5 x LNS (limite normale supérieure) ont été observées (voir tableau 3). Des élévations d'aminotransférases ont été observées (ALAT plus que ASAT) chez une plus grande proportion de patients ayant reçu Remicade que ceux des groupes de contrôle, qu'ils aient été traités par Remicade en monothérapie ou en association avec d'autres agents immunosuppresseurs. La plupart des valeurs anormales d'aminotransférases étaient transitoires ; cependant, un petit nombre de patients ont connu des élévations plus prolongées. En général, les patients qui développaient des élévations des ALAT et ASAT étaient asymptomatiques, et les valeurs

anormales diminuaient ou revenaient à la normale qu'ils continuaient le traitement par Remicade, l'arrêtaient ou qu'on leur changeait leurs traitements concomitants. Durant la surveillance depuis la commercialisation, de très rares cas de jaunisse et d'hépatites, dont certaines ayant les caractéristiques d'une hépatite auto-immune, ont été rapportés chez des patients sous Remicade.

**Tableau 3 : Proportion de patients avec une activité des ALAT augmentée lors des études cliniques**

Indication	Nombre de patients <sup>3</sup>		Période de suivi médiane (sem) <sup>4</sup>		≥ 3 x LNS		≥ 5 x LNS	
	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab
Polyarthrite rhumatoïde <sup>1</sup>	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Maladie de Crohn <sup>2</sup>	173	703	54,1	54,1	3,5 %	5,1 %	0,0 %	1,7 %
Maladie de Crohn pédiatrique	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4 %	N/A	1,5 %
Rectocolite hémorragique	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Spondylarthrite ankylosante	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Rhumatisme psoriasique	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Psoriasis en plaques	281	1175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

<sup>1</sup> Les patients sous placebo ont reçu du méthotrexate alors que les patients sous Remicade ont reçu en même temps de l'infiximab et du méthotrexate.

<sup>2</sup> Les patients sous placebo dans les 2 études de phase III dans la maladie de Crohn, ACCENT I et ACCENT II, ont reçu une dose initiale de 5 mg/kg d'infiximab au début de l'étude, puis ont reçu du placebo durant la phase d'entretien. Les patients randomisés dans le groupe d'entretien par placebo et par la suite transférés dans le groupe infiximab ont été inclus dans le groupe infiximab pour l'analyse des ALAT.

<sup>3</sup> Nombre de patients évalués pour les ALAT.

Anticorps antinucléaires (AAN)/anticorps anti-ADN double-brin (dbADN) : Lors des études cliniques, environ la moitié des patients traités par infiximab qui étaient AAN négatifs avant le traitement, ont développé des AAN pendant l'étude, contre environ un cinquième des patients traités par placebo. Des anticorps anti-dbADN ont été détectés chez environ 17 % des patients traités par infiximab contre 0 % des patients traités par placebo. A la dernière évaluation, 57 % des patients traités par infiximab sont restés anti-dbADN positifs. Les cas de lupus et de syndromes type lupus restent cependant peu fréquents.

Chez les patients atteints de maladie de Crohn :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus souvent chez les enfants atteints de maladie de Crohn dans l'étude REACH (voir rubrique 5.1) que chez les adultes atteints de maladie de Crohn : anémie (10,7 %), sang dans les selles (9,7 %), leucopénie (8,7 %), bouffée vasomotrice (8,7 %), infection virale (7,8 %), neutropénie (6,8 %), fracture osseuse (6,8 %), infection bactérienne (5,8 %), et réactions allergiques des voies respiratoires (5,8 %). D'autres effets spécifiques sont discutés ci-dessous.

Réactions liées à la perfusion :

Dans l'ensemble, dans l'étude REACH, 17,5 % des patients randomisés ont présenté 1 ou plusieurs réactions à la perfusion. Il n'y a pas eu de réactions sévères à la perfusion, et 2 sujets dans REACH ont eu des réactions anaphylactiques non sévères.

Immunogénicité

Infections :

Dans l'étude REACH, des infections ont été rapportées chez 56,3 % des patients randomisés traités par infiximab. Les infections ont été rapportées plus souvent chez les

patients qui ont reçu des perfusions toutes les 8 semaines par rapport à ceux les recevant toutes les 12 semaines (73,6 % et 38,0 %, respectivement), alors que des infections sévères ont été rapportées chez 3 sujets dans le groupe de traitement d'entretien toutes les 8 semaines et chez 4 sujets dans le groupe de traitement d'entretien toutes les 12 semaines. Les infections les plus couramment rapportées ont été les infections des voies aériennes respiratoires hautes et les pharyngites, et les infections sévères les plus couramment rapportées ont été des abcès. Trois cas de pneumonie (1 sévère) et 2 cas de zona (tous deux non sévères) ont été rapportés.

Depuis la commercialisation des effets indésirables spontanés sévères avec l'inflximab chez les enfants ont inclus des tumeurs malignes comprenant des lymphomes T hépatospléniques, des anomalies transitoires des enzymes hépatiques, des syndromes type lupus, et des auto-anticorps positifs.

## Données de tolérance des anti-TNF alpha dans la polyarthrite rhumatoïde

Ces données sont issues de la RPC « Polyarthrite rhumatoïde. Prise en charge en phase d'état » publiées par la HAS en 2007 (151).

### Tolérance de l'éta nercept dans la polyarthrite rhumatoïde

La posologie recommandée par le RCP pour la PR est de 25mgx2/sem en sous-cutané ou de 50mgx1/sem en sous-cutané. Dans les essais présentés ci-dessous, les posologies varient de 10 à 25 mgx2/sem.

#### Étude de van der Heijde *et al.* (312) : ETA 25x2 MTX COMBI

Les sorties d'essai observées sur les 2 ans sont : pour le groupe Combi = 29 %, pour le groupe ETA = 39 % ( $p < 0,05$  versus Combi), pour le groupe MTX = 48 % ( $p < 0,01$  versus Combi).

Les effets secondaires fréquents sont des réactions au site d'injection et une HTA dans le groupe ETA ( $p < 0,01$  versus les 2 autres groupes), des nausées dans le groupe MTX ( $p < 0,05$  versus les 2 autres groupes). Il n'y a pas de différence dans l'incidence des effets secondaires graves (y compris infectieux). Sont rapportés un cas d'aspergillose (groupe Combi), 3 décès en 2 ans (1 dans chaque groupe), 12 néoplasies (2 MTX, 5 ETA et 5 combi) aucun cas de tuberculose.

**Etude de Moreland *et al.* (313) :** ETA 10 ETA 25 PBO : mis à part les réactions au point d'injection plus fréquentes avec ETA, la tolérance est similaire entre les groupes de traitement, en particulier en ce qui concerne les infections.

**Étude de Weinblatt *et al.* (314) :** MTX+ETA 25 vv MTX : les réactions au point d'injection sont plus fréquentes dans le groupe ETA + MTX que dans le groupe MTX seul (42 % versus 7 %,  $p < 0,001$ ). Les autres effets secondaires ne sont pas significativement différents entre les groupes de traitement, en particulier concernant les infections.

#### Etude de Bathon *et al.* (315) (niveau de preuve 2).

Cette étude compare ETA 10 ou 25 mgx2/sem en sous-cutané versus MTX 7,5 à 20 mg/sem en *per os* chez des patients présentant une PR inférieure à 3 ans, sévère.

On note une plus grande fréquence des effets secondaires dans le groupe MTX versus ETA 10 ( $p = 0,04$ ) et ETA 25 ( $p = 0,02$ ). Le taux d'infections globales est similaire entre les groupes, mais les taux d'infections autres que les infections respiratoires, sont plus élevés dans le groupe MTX (1,3 versus 1,0 événements par patient-année,  $p = 0,0006$ ). Il n'est pas rapporté d'infection opportuniste, de décès dus aux infections, ni d'augmentation du taux de néoplasie (7 cas de néoplasies), le nombre de cas de néoplasies est équilibré entre les groupes de traitements).

Les patients de l'étude de Bathon *et al.* sont suivis 5 ans dans l'étude de Genovese *et al.* (316) (niveau de preuve 3) dans une extension où tous les groupes reçoivent ETA 25 mgx2/sem. Les taux d'événements indésirables, d'infections sévères et de néoplasies n'augmentent pas avec la durée d'exposition sous ETA 25mg (20,6 %, 6,8 % et 2,9 % respectivement). Ces taux sont superposables aux taux présentés dans l'étude initiale de Bathon *et al.* (315).

Van Riel *et al.* (317) (Etude ADORE, niveau de preuve 3) ont étudié l'efficacité et la tolérance de ETA associé au MTX *versus* ETA seul chez des patients présentant une PR active malgré un traitement par MTX dans une étude réalisée en ouvert. Il n'est pas mis en évidence de différence de tolérance entre les 2 groupes. 8 effets secondaires graves sont rapportés dans le groupe ETA, et 7 dans le groupe ETA + MTX, 2 infections sévères sont rapportées dans le groupe ETA, et 1 dans le groupe ETA + MTX (leur nature n'est pas précisée). 3 décès sont signalés dans le groupe ETA + MTX, considérés comme indépendants du traitement par les auteurs (une arythmie, un arrêt cardiaque et une hémorragie cérébrale massive).

#### Personnes âgées

L'efficacité et la tolérance de l'éтанercept ont été étudiées chez la personne âgée présentant une PR. Bathon *et al.* (318) (niveau de preuve 3) ont repris les résultats de 4 études randomisées (n = 1 353) et de 2 extensions à long terme (n = 1 049) en s'intéressant au sous groupe de patients d'âge supérieur à 65 ans présentant une PR récente ou établie et traitée par ETA 25 mgx2/sem. Il n'y a pas de comparaison directe entre les études.

Le taux d'effets secondaires graves est plus élevé dans le sous groupe « âge supérieur à 65 ans » (0,116 à 0,36 événements par patient/année selon les études) traité par ETA par rapport au groupe 18-65 ans (0,046 à 0,147 événements par patient/année), sans que ce taux soit supérieur à celui retrouvé dans la population du même âge recevant du MTX ou un placebo (0,24 à 0,51 événements par patient/année). La tendance est similaire pour les infections sévères et pour les néoplasies, à l'exception des lymphomes dont le nombre est plus élevé dans le sous groupe « âge supérieur à 65 ans » et plus élevé que le nombre attendu dans la population générale (2 à 4 *versus* 0,37 à 0,7 attendu dans la population générale).

Fleischmann *et al.* (319) (niveau de preuve 3) retrouvent sensiblement les mêmes résultats sur un effectif plus réduit.

#### Adaptations posologiques

Une comparaison de 2 doses d'éтанercept en monothérapie (25 et 50 mgx2/sem en sous cutané) a été effectuée par Johnsen *et al.* dans une étude randomisée en double aveugle chez 77 patients présentant une PR active naïve d'anti-TNFalpha (320) (niveau de preuve 2). Le taux d'événements indésirables non infectieux est identique dans les 2 groupes. Seule la proportion de patients présentant une infection respiratoire haute est supérieure dans le groupe 100 mg/sem (26 % *versus* 4 %, p = 0,027).

Keystone *et al.* (321) (niveau de preuve 1) ont comparé l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de l'ETA administré de façon classique (25 mgx2/sem) ou par 50 mg une fois par semaine chez 214 patients sur 16 semaines. L'évaluation de la tolérance ne révèle pas de différences entre les 2 groupes de traitement.

La méta analyse *Cochrane* de Blumenauer *et al.* (322) (niveau de preuve 2) apporte des données de tolérance. Les sorties pour effets secondaires sont de 4 % dans le groupe ETA *versus* 8 % dans le groupe témoin (MTX ou placebo). Le risque relatif de sortie pour effet secondaire est donc de 0,5 [IC 0,27, 0,94] p=0,03 en faveur de ETA. Les réactions au point d'injection sont plus fréquentes dans le groupe ETA (41 % *versus* 9 %). Les nausées et les ulcérations buccales sont plus fréquentes dans le groupe témoin 28 % et 13 % *versus* 15 %

et 5 % respectivement. Il n'est pas mis en évidence de différence entre les groupes concernant les rhinites, les sinusites et les infections des voies aéro-digestives supérieures.

#### Conclusion générale sur la tolérance de l'éta nercept dans la polyarthrite rhumatoïde

Dans les essais retenus il n'est pas mis en évidence de différence dans l'incidence des effets secondaires graves (y compris infectieux) en comparant ETA et ETA +/- MTX à 1 an (322) (niveau de preuve 2) et à 2 ans (323) (niveau de preuve 2). Il est observé une stabilité de survenue des événements indésirables jusqu'à 5 ans (316) (niveau de preuve 3). Il n'est pas mis en évidence de différence de tolérance chez la personne âgée par rapport à une population générale.

#### **Tolérance de l'infliximab dans la polyarthrite rhumatoïde**

Le RCP recommande pour la PR d'utiliser l'INF à la posologie de 3 mg/kg/8sem iv, en association au MTX. En pratique, en cas d'inefficacité, les perfusions peuvent être rapprochées toutes les 6 semaines, et/ou la posologie peut être augmentée à 5 mg/kg. Les études présentées ci-dessous ont testé des posologies différentes variant de 3 mg/kg/8sem à 10 mg/kg/4sem

Dans la méta analyse de Blumenauer *et al.* (324), il n'est pas mis en évidence de différence *versus* le groupe contrôle concernant les sorties pour toxicité, et les effets secondaires graves (infections sévères et néoplasies) avec un recul de 6 mois. Les résultats de cette méta analyse sont à pondérer par le faible nombre d'études et le poids important (en termes de nombre de patients recrutés) représentés par l'étude ATTRACT :

- toxicité à 6 mois : le RR d'infection nécessitant des antibiotiques est de 1,48 [IC 0,99, 2,23] p = 0,06. Le RR d'infection sévère est de 0,72 [IC 0,28, 1,84] p = 0,5. Le RR pour les néoplasies est de 1,78 [IC 0,09, 34,05] p = 0,7 et le RR de décès est de 0,22 [IC 0,05, 0,99] p = 0,05).
- Les sorties d'essais à 12 mois et la toxicité sont comparables aux résultats obtenus à 6 mois, pour le développement d'ANA (RR = 2,36 [IC 1,57, 3,55] quelle que soit la posologie) et pour la présence d'Ac anti-ADN double brin (RR = 16,65 [IC 1,63, 269,05] quelle que soit la posologie), sans symptomatologie clinique notée par les auteurs.

Dans l'étude de St Clair *et al.* comparant le méthotrexate seul et associé à 3 ou 6 mg/kg d'infliximab (325) les sorties d'essai pour événements indésirables sont pour le groupe MTX = 3,2 %, pour le groupe INF3 = 9,5 %, et pour le groupe INF6 = 9,6 %. Les réactions à la perfusion sont pour le groupe : MTX de 7 %, pour le groupe INF3 de 21 %, et pour le groupe INF6 de 15 %. Il y a 3 réactions anaphylactiques dans le groupe INF6. Le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable grave est : pour le groupe MTX de 11 %, pour les groupes INF de 14 % quel que soit le groupe. Il existe une majoration du risque d'infection sévère dans les 2 bras INF par rapport au MTX : pour le groupe MTX : 2,1 %, pour le groupe INF3 : 5,6 % (p = 0,02 vs MTX), pour le groupe INF6 : 5 % (p = 0,04), avec une incidence particulière des pneumopathies « communautaires ». 4 cas de tuberculoses pulmonaires sont rapportées dont deux non préalablement dépistées à l'inclusion. 4 néoplasies sont rapportées, toutes dans le groupe INF6. Concernant l'auto-immunité : le pourcentage de patients présentant des Ac anti-ADN est pour le groupe MTX de 0,4 %, pour le groupe INF3 de 23,8 %, et pour le groupe INF6 de 20,7 % (p < 0,001). Un cas de lupus induit est reporté dans les groupes INF.

Les résultats à 2 ans de l'étude ATTRACT incluse (6 mois) dans la métaanalyse de Blumenauer *et al.* (324), le nombre d'effets indésirables graves est similaire entre les groupes (INF3 ou 10 mg/kg + MTX *versus* placebo + MTX) (326).

Westhovens *et al.* (327) (niveau de preuve 2) ont étudié la tolérance de l'INF à différentes posologies, associé au MTX dans un RCT incluant 1 084 PR actives malgré le MTX dans 3 groupes : placebo, INF 3mg/kg et INF 10mg/kg, avec adaptation des posologies à 22

semaines : les patients du groupe 1 reçoivent INF 3mg/kg et les patients du groupe 2 non améliorés reçoivent une augmentation de posologie d'INF par palier de 1,5 mg/kg.

L'incidence des infections sévères est de 1,7 %, 1,7 % et 5 % respectivement dans les groupes 1, 2 et 3. L'incidence des effets secondaires graves est similaire dans les 3 groupes (7,5 % à 7,8 %).

Sur les 334 patients augmentant leur posologie d'INF, 110 le font pour inefficacité. Chez ces patients, l'efficacité est améliorée (données non disponibles) pour un taux similaire d'infections et d'infections graves, d'effets secondaires et d'effets secondaires graves par rapport aux patients du groupe 2 n'ayant pas modifié leur posologie.

A la 54<sup>ème</sup> semaine, 1, 2 et 4 cas de tuberculoses sont diagnostiqués respectivement dans les groupes 1, 2 et 3. 30 néoplasies sont répertoriées (19 cancers cutanés et 11 autres cancers, dont 8 chez des patients ayant reçu INF). 5 décès sont constatés : 2 chocs septiques (un dans le groupe placebo, et un dans le groupe INF10), un cas de tuberculose, un AVC et une luxation cervicale. Le taux global d'infections sévères (2,6 % à 3,1 %) et d'effets secondaires graves (9,9 % à 11,8 %) est similaire entre les 3 groupes à 52 semaines.

#### Conclusion générale sur la tolérance de l'infliximab dans la polyarthrite rhumatoïde

Il existe une majoration du risque d'infection sévère incluant les infections opportunistes et la tuberculose dans une étude (325) (niveau de preuve 2).

#### **Tolérance de l'adalimumab dans la polyarthrite rhumatoïde**

La posologie recommandée par le RCP pour la PR est de 40 mg/15j en injection sous cutanée, en association au MTX. Il est précisé que si l'ADA est utilisé en monothérapie et en cas de diminution de la réponse thérapeutique, la posologie peut être augmentée à 40 mg/sem en sous cutané. Dans les essais présentés ci-dessous, les posologies varient de 20 à 80 mg/15j.

Méta analyse de Navarro-Sarabia *et al.* (328) :

Comparaison A (ADA en association)

Les effets secondaires sont regroupés quelles que soient les posologies d'ADA et la durée de l'étude. Les effets secondaires les plus fréquents sont les infections des voies respiratoires hautes et les céphalées.

Les effets secondaires graves sont ceux qui nécessitent une hospitalisation ou qui laissent des séquelles. Pour les infections sévères, les données ne sont pas mises en commun car il existe une hétérogénéité statistique.

Comparaison B (ADA en monothérapie)

Le profil de tolérance est acceptable, sans différence significative avec le groupe contrôle, mais avec une apparition fréquente des anticorps anti-nucléaires dans le groupe ADA, sans traduction clinique. La fréquence des infections sévères est similaire à court terme.

A 1 an, dans une étude (329), la différence pour la fréquence des infections sévères devient significative dans le groupe ADA + MTX *versus* MTX (3,81 % *versus* 0,5 %) avec un RR de 7,64 [IC 1,02, 57,18] et un NNH de 30,2.

Conclusion sur cette méta analyse

Il n'est pas mis en évidence d'augmentation significative des effets secondaires graves, des sorties pour effets secondaires et des infections par rapport au comparateur à 6 mois. À un an, une étude (329) montre qu'il existe une différence significative sur la fréquence des infections sévères dans le groupe ADA + MTX *versus* le groupe MTX.

Dans l'étude de Breedveld *et al.* (330) (3 groupes : MTX, ADA, ADA+MTX), les sorties d'essai dues à un événement indésirable sont de 11,9 % pour le groupe Combi, de 9,5 % pour le groupe ADA et de 7,4 % (p = 0,21) pour le groupe MTX.

Sorties d'essai dues à une inefficacité : 4,9 % pour le groupe Combi, 19 % pour le groupe ADA, 17,9 % pour le groupe MTX.

Les événements indésirables pris dans leur totalité sont comparables pour les groupes de traitements : groupe Combi = 97,8 % *versus* groupe ADA = 95,6 % et groupe MTX = 95,3 % (p = 0,192).

Le nombre d'infections sévères est de 9 pour le groupe Combi (dont 1 cas de tuberculose pleurale), *versus* 3 pour le groupe ADA et 7 pour le groupe MTX. Le nombre de néoplasies dans le groupe Combi est de 2 *versus* 4 pour le groupe ADA et pour le groupe MTX qui est égal à 4. Le ratio de mortalité standardisé dans cette étude est de 0,463 [IC 0,169, 1,007].

**Schiff et al.** (331) (niveau de preuve 3) ont étudié la tolérance post marketing d'ADA à partir des RCT et des essais d'extension en ouvert. Le taux d'événements indésirables sévères est exprimé en nombre d'événements pour 100 patients années (PA). Au 15 avril 2005, 10 050 patients soient 12 506 PA ont reçu ADA dont 300 pendant au moins 5 ans. Le taux d'infections sévères est de 5,1/100 PA, taux proche de celui de la population générale de PR. Le taux de tuberculose est de 0,33/100 PA en Europe et de 0,08/100 PA en Amérique du nord. Le taux de lymphomes est de 0,12/100 PA avec un nombre de cas observés de cancers/nombre de cas attendus (SIR) de 3,19 [1,78-5,26] par rapport à la population générale. Des cas de démyélinisation centrale ou périphérique ont été rapportés avec un taux de 0,08/100 PA. Le taux de manifestations lupiques est de 0,1/100 PA et 0,3 % des patients ont souffert d'insuffisance cardiaque durant leur traitement, insuffisance cardiaque jusqu'alors méconnue.

#### Conclusion générale sur la tolérance de l'adalimumab dans la polyarthrite rhumatoïde

La tolérance de l'adalimumab dans les essais présentés montre qu'il n'est pas mis en évidence d'augmentation des effets secondaires graves, ni des sorties pour effets secondaires ni des infections par rapport au comparateur à 6 mois (328) (niveau de preuve 1), sauf dans une étude où le risque d'infections sévères est supérieur dans le groupe ADA + MTX *versus* MTX (329).

**Le Guide du National Institute for Clinical Excellence** (332) indique pour :

#### **Infliximab**

Les études post-marketing ont rapporté 115 000 patients traités dans le monde par INF et 46 décès dont 27 (58 %) d'origine infectieuse avec notamment des infections opportunistes : listériose (n=2), tuberculose (n=28), pneumocystose (n=5), aspergillose (n=6), histoplasmosse (n=3), arthrite à coccidiomycosis (n=1), septicémie à candida (n=3). Les infections tuberculeuses apparaissent en général après 4 mois de traitement et sont surtout des formes extra-pulmonaires.

#### **Étanercept**

Les études post marketing ont rapporté 84 000 patients traités dans le monde par ETA et 149 décès d'origine infectieuse dont 62 % imputables à ETA. Le taux de mortalité reste comparable à celui des PR. Les cas de tuberculose sont moins fréquents qu'avec INF. Des cas de pneumocystose, d'herpès, de candidose ont été rapportés ainsi que des désordres auto-immuns comme des polymyosites et des sclérodermies, des maladies démyélinisantes (n=13), des troubles hématologiques (anémies centrales, n=3, pancytopenies, n=7, thrombopénies profondes centrales, n=3, agranulocytose, n=1). Le taux de cancer semble comparable à celui de la PR.

## Annexe 8. Liste des abréviations

**Tableau Y. Abréviations les plus courantes**

Mots		Abréviation Sigle 1
ACR	<i>American College of Rheumatology (response criteria)</i>	
AG	Appréciation globale	
AIMS	<i>Arthritis Impact Measurement Scales</i>	
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien	
ALD	Affection de longue durée	
AMM	Autorisation de mise sur le marché	
AS ou SA	Spondylarthrite ankylosante	
ASAQ	<i>Ankylosing Spondylitis Assessment Questionnaire</i>	
ASAS	<i>Ankylosing Spondylitis Assesment Study group</i>	
ASQoL	<i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i>	
AT	Ampliation thoracique	
ATB	Antibiotique	
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>	
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Function Index</i>	
BASGI ou BAS-G	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Global Index</i>	
BASMI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>	
BASRI	<i>Bath Ankylosing Radiological Index</i>	
BK	Bacille de Koch	
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés	
COX-2	(inhibiteurs sélectifs des récepteurs de la) cyclo-oxygénase 2	
CRP	Protéine C-réactive	
DAS	<i>Disease Activity Score</i>	
DCART	<i>Disease Controlling Antirheumastismal Treatment</i>	
DDS	Distance doigts-sol	
DFI	<i>Dougados Functional Index</i>	
DLQ	<i>Dermatology Quality (Index)</i>	
DM	Durée de la maladie	
DMARD	<i>Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>	
DOM ou DMO	Distance occiput-mur	
ECR	Essai contrôlé randomisé	
EFR	Epreuve fonctionnelle respiratoire	
EI	Événement indésirable	
ES	<i>Effect Size</i> (magnitude de l'effet)	
ESSG	<i>European Spondylarthritis Study Group</i>	
ETA	Etanercept	
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>	
EVA	Echelle visuelle analogique	
FACIT-F	<i>Functionnal Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue scale</i>	
FLL ou LLF	Flexion latérale lombaire	
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>	
HAQ-S	<i>Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthopathies</i>	
IC95	Intervalle de confiance à 95 %	
IM	Intramusculaire	
IPD	Interphalangienne distale	
IRM	Imagerie par résonance magnétique nucléaire	

ISM	Indice de Schöber modifié
ITT	<i>Intend to Treat</i> (Intention de traiter)
IV	Intraveineux
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
mSASS	Score SASS modifié
MTX	Méthotrexate
NA ou ND	Non disponible
NAD	Nombre d'articulations douloureuses
NAG	Nombre d'articulations gonflées
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
NS	Non significatif
OMERACT	<i>Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis in Clinical Trials</i>
OR	<i>Odds Ratio</i> ou rapport de cotes
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PCB	Placebo
PET	<i>Problem Elicitation Technique</i> (questionnaire)
PGI	<i>Patient Generated Index</i>
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PsA	<i>Psoriatic Arthritis</i>
PsACR	<i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i>
QoL	<i>Quality of Life</i>
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RCT	<i>Randomised Controlled trials</i> - Essai contrôlé randomisé
RLDQ	<i>Revised Leeds Disability Questionnaire</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i> (courbe sensibilité-spécificité)
RP	Radiographie pulmonaire
RR	Risque relatif
SA	Spondylarthrite ankylosante
SASS	<i>Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score</i>
SF-36	Formulaire court (Short Form) avec 36 questions (qualité de vie)
SI	Sacroïliaque
SLZ	Sulfasalazine ou salazopyrine
SpA	Spondylarthrite
SR	<i>Sex Ratio</i>
SRM	<i>Standardised Response Mean</i>
TDM	Tomodensitométrie
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
UAA	Uvéite antérieure aiguë
uSPA	Spondylarthrite indifférenciée
VS	Vitesse de sédimentation

## Références

1. Haute Autorité de Santé. Diagnostic des spondylarthrites. Recommandations professionnelles. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.
2. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, *et al.* Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64(10):1431-5.
3. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies. *Rev Rhum* 1990;57(2):85-9.
4. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, *et al.* The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34(10):1218-27.
5. Collège des économistes de la santé. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. Paris: CES; 2003.
6. Ward MM. Functional disability predicts total costs in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;46(1):223-31.
7. Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, Guillemin F, Rutten-van Mölken M, Dougados M, *et al.* Direct costs of ankylosing spondylitis and its determinants: an analysis among three European countries. *Ann Rheum Dis* 2003;62(8):732-40.
8. Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, Jönsson L, Calin A, Braun J. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade®). *Rheumatology* 2004;43(9):1158-66.
9. Boonen A, van den Heuvel R, van Tubergen A, Goossens M, Severens JL, van der Heijde D, *et al.* Large differences in cost of illness and wellbeing between patients with fibromyalgia, chronic low back pain, or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(3):396-402.
10. Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych WP. Costs and quality of life of patients with ankylosing spondylitis in Canada. *J Rheumatol* 2006;33(2):289-95.
11. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 2006;65(9):1175-83.
12. Fender P, Païta M, Salanave B, Ganay D, Allemand H. Dépenses du régime général de l'assurance maladie en 1994 pour les trente affections de longue durée. *Rev Med Ass Mal* 2000;(4):37-46.
13. Weill A, Chinaud F, Vallier N, Bourrel R, Suarez C, Cayla M, *et al.* Fréquence et coûts des trente affections de longue durée de la région Midi-Pyrénées, année 2003. *Rev Méd Ass Mal* 2006;36(4):273-87.
14. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Vallier N, Salanave B, Weill A. Coût des trente affections de longue durée pour l'assurance maladie. *Points de repère* 2006;(3):1-8.
15. Haut comité médical de la sécurité sociale. Spondylarthrite ankylosante grave 2002. <[http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/spondylarthrite.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/spondylarthrite.pdf)> [consulté le 11-9-2006].
16. Javitz HS, Ward MM, Farber E, Nail L, Vallow SG. The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(6):850-60.
17. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing

spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(4):423-32.

18. Baeten D, Kruithof E, van den Bosch F, van den Bossche N, Herssens A, Mielants H, *et al.* Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):829-34.

19. Jones G, Brooks P, Crotty M. Interventions for treating psoriatic arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;Issue 3.

20. Jones G, Crotty M, Brooks P. Psoriatic arthritis: a quantitative overview of therapeutic options. *Br J Rheumatol* 1997;36(1):95-9.

21. Kavanaugh AF, Ritchlin CT. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol* 2006;33(7):1417-21.

22. National Institute for Health and Clinical Excellence. Etanercept and infliximab for the treatment of adults with psoriatic arthritis. NICE technology appraisal guidance 104 2006. <<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA104guidance.pdf>> [consulté le 6-3-2008].

23. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, *et al.* Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10(31).

24. Fisher VS. Clinical monograph for drug formulary review: systemic agents for psoriasis/psoriatic arthritis. *J Manag Care Pharm* 2005;11(1):33-55.

25. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs* 2002;62(17):2447-57.

26. Grinlinton F, Gow P. Psoriatic arthritis: the use of disease suppressing agents in its management. *N Z Med J* 1990;103(898):450-2.

27. Dougados M, Nguyen M, Caporal R, Legeais J, Bouxin-Sauzet A, Pellegrin-Guegnault B, *et al.* Ximoprofen in ankylosing spondylitis. A double blind placebo controlled dose ranging study. *Scand J Rheumatol* 1994;23(5):243-8.

28. Dougados M, Caporal R, Doury P, Thiesse A, Pattin S, Laffez B, *et al.* A double blind crossover placebo controlled trial of ximoprofen in AS [letter]. *J Rheumatol* 1989;16(8):1167-9.

29. Jajic I, Nekora A, Chadri HA. Pirprofène, indométacine et placebo dans la spondylarthrite ankylosante. Comparaison en double insu. *Nouv Presse Med* 1982;11(33):2491-3.

30. Calcraft B, Tildesley G, Evans KT, Gravelle H, Hole D, Lloyd KN. Azapropazone in the treatment of ankylosing spondylitis: a controlled clinical trial. *Rheumatol Rehabil* 1974;13(1):23-9.

31. Sturrock RD, Hart FD. Double-blind cross-over comparison of indomethacin, flurbiprofen, and placebo in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1974;33(2):129-31.

32. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Veys EM, Zeidler H, *et al.* Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology* 1999;38(3):235-44.

33. Dougados M, Béhier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, *et al.* Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis. A six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001;44(1):180-5.

34. Van der Heijde D, Baraf HSB, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, *et al.* Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis. Results of a fifty-two-

- week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1205-15.
35. Gossec L, van der Heijde D, Melian A, Krupa DA, James MK, Cavanaugh PF, *et al.* Efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(11):1563-7.
36. Ansell BM, Major G, Liyanage SP, Gumpel JM, Seifert MH, Mathews JA, *et al.* A comparative study of Butacote and Naprosyn in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1978;37(5):436-9.
37. Astorga G. Double-blind, parallel clinical trial of tenoxicam (Ro 12-0068) versus piroxicam in patients with ankylosing spondylitis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1987;9(2):70-3.
38. Battle-Gualda E, Figueroa M, Ivorra J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: a multicenter controlled clinical trial. *J Rheumatol* 1996;23(7):1200-6.
39. Bernstein RM, Calin HJ, Calin A, Ollier S. A comparison of the efficacy and tolerability of lornoxicam and indomethacin in ankylosing spondylitis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1992;12(3):6-13.
40. Bird HA, Rhind VM, Pickup ME, Wright V. A comparative study of benoxaprofen and indomethacin in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl* 1980;7(Suppl 6):139-42.
41. Calin A, Grahame R. Double-blind cross-over trial of flurbiprofen and phenylbutazone in ankylosing spondylitis. *BMJ* 1974;4(5943):496-9.
42. Carcassi C, la Nasa G, Perpignano G. A 12-week double-blind study of the efficacy, safety and tolerance of pirazolac b.i.d. compared with indomethacin t.i.d. in patients with ankylosing spondylitis. *Drugs Exp Clin Res* 1990;16(1):29-37.
43. Charlot J, Villiaume J. A comparative study of benoxaprofen and ketoprofen in ankylosing spondylitis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1982;5(2):277-81.
44. Doury P, Roux H. Isoxicam vs ketoprofen in ankylosing spondylitis. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22(Suppl 2):157-60S.
45. Franssen MJAM, Gribnau FWJ, van de Putte LBA. A comparison of diflunisal and phenylbutazone in the treatment of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1986;5(2):210-20.
46. Harkness AJL, Burry HC, Grahame R. A trial of feprazone in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehabil* 1977;16(3):158-61.
47. Jessop JD. Double-blind study of ketoprofen and phenylbutazone in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehabil* 1976;37-42.
48. Lomen PL, Turner LF, Lamborn KR, Brinn EL, Sattler LP. Flurbiprofen in the treatment of ankylosing spondylitis. A comparison with phenylbutazone. *Am J Med* 1986;80(3A):120-6.
49. Myklebust G. Naproxen sammenlignet med piroxicam ved reumatoid artritt og Bechterews syndrom. En dobbeltblind parallell multisenter studie. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1986;106(17-18):1485-7.
50. Nahir AM, Scharf Y. A comparative study of diclofenac and sulindac in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehabil* 1980;19(3):193-9.
51. Nissilä M, Kajander A. Proquazone (Biarison®) and indomethacin (Indocid®) in the treatment of ankylosing spondylitis. Two comparative, clinical, double-blind studies. *Scand J Rheumatol Suppl* 1978;(21):36-9.
52. Palferman TG, Webley M. A comparative study of nabumetone and indomethacin in ankylosing spondylitis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1991;11(2):23-9.

53. Pasero G, Ruju G, Marcolongo R, Senesi M, Serni U, Mannoni A, *et al.* Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: a double-blind, controlled study. *Curr Ther Res* 1994;55(7):833-42.
54. Renier JC, Fournier M, Loyau G, Roux H. Spondylarthrite ankylosante. Essai comparatif de deux anti-inflammatoires non stéroïdiens, le piroprofène et le kétoprofène. *Nouv Presse Med* 1982;11(33):2494-6.
55. Schwarzer AC, Cohen M, Arnold MH, Kelly D, McNaught P, Brooks PM. Tenoxicam compared with diclofenac in patients with ankylosing spondylitis. *Curr Med Res Opin* 1990;11(10):648-53.
56. Simpson MR, Simpson NRW, Scott BO, Beatty DC. A controlled study of flufenamic acid in ankylosing spondylitis. A preliminary report. *Ann Phys Med* 1966;126-8.
57. Stollenwerk R, von Criegern T, Gierend M, Schilling F. Therapie der Spondylitis ankylosans. Kurzeitanwendung von Piroxicam-Suppositorien oder Indometacin-Suppositorien und -Retardkapseln. *Fortschr Med* 1985;103(20):561-5.
58. Villa Alcázar LF, Álvarez de Buergo M, Rico Lenza H, Montull Fruitós E. Aceclofenac is as safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis: a 3 month multicenter comparative trial. *J Rheumatol* 1996;23(7):1194-9.
59. Boulos P, Dougados M, MacLeod SM, Hunsche E. Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis. A systematic review. *Drugs* 2005;65(15):2111-27.
60. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac. A reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs* 2001;61(9):1351-78.
61. Batlle-Gualda E, Pascual E. The clinical efficacy of aceclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis. *Rev Contemp Pharmacother* 1997;8(3):161-72.
62. Ritchlin CT. Therapies for psoriatic enthesopathy. A systematic review. *J Rheumatol* 2006;33(7):1435-8.
63. Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, Panni B, Caruso I. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(1 Suppl 22):S17-20.
64. Palazzi C, Olivieri I, d'Amico E, Pennese E, Petricca A. Management of reactive arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(1):61-70.
65. Carlin EM, Keat AC. European guideline for the management of sexually acquired reactive arthritis. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):94-102.
66. Abensour M, Grosshans E. Mécanismes des accidents cutanés liés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Therapie* 1988;43(6):469-73.
67. Bonner GF. Using COX-2 inhibitors in IBD: anti-inflammatories inflame a controversy [editorial]. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):783-5.
68. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mise au point sur la sécurité d'emploi des coxibs 2004. <<http://afssaps.sante.fr/htm/10/coxibs/coxib1.htm>> [consulté le 16-6-2008].
69. Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. NSAID-induced gastroduodenal damage: is prevention needed? A review and metaanalysis. *J Clin Gastroenterol* 1993;17(3):238-43.
70. Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol* 2002;55(2):157-63.
71. Leandro G, Pilotto A, Franceschi M, Bertin T, Lichino E, di Mario F. Prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage. A meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci* 2001;46(9):1924-36.

72. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Rabenda V, Bouvenot G, Audran M, *et al.* Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis* 2004;63(7):759-66.
73. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol* 2004;159(1):23-31.
74. Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000;119(2):521-35.
75. Société nationale française de gastro-entérologie. Le livre blanc de l'hépatogastroentérologie. 2001. <<http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0E-Livre-blanc/livre-blanc.asp>> [consulté le 14-3-2006].
76. Koch M, Dezi A, Ferrario F, Capurso I. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1996;156(20):2321-32.
77. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, *et al.* Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; Issue 4.
78. Dupas JL. Différences d'activité entre les inhibiteurs de la pompe à protons : quelle réalité ? *Hépatogastro* 2006;13(5):363-8.
79. Scheiman JM, Vakil N, Hawkey CJ, Yeomans N, Talley NJ, Chan F, *et al.* Esomeprazole prevents gastric and duodenal ulcers in at-risk patients on continuous non-selective or COX-2-selective NSAID therapy [abstract]. *Gastroenterology* 2004;126(Suppl 2):A82.
80. Stupnicki T, Dietrich K, González-Carro P, Straszak A, Terjung A, Thomas KB, *et al.* Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients. *Digestion* 2003;68(4):198-208.
81. Regula J, Butruk E, Dekkers CPM, de Boer SY, Raps D, Simon L, *et al.* Prevention of NSAID-associated gastrointestinal lesions: a comparison study pantoprazole *versus* omeprazole. *Am J Gastroenterol* 2006;101(8):1747-55.
82. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique 2007. <<http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/antisecretoire-gastrique-reco.pdf>> [consulté le 16-6-2008].
83. Balfour JA, Fitton A, Barradell LB. Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs* 1996;51(4):639-57.
84. Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1992;21(3):134-8.
85. Richter MB, Woo P, Panayi GS, Trull A, Unger A, Shepherd P. The effects of intravenous pulse methylprednisolone on immunological and inflammatory processes in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol* 1983;53(1):51-9.
86. Ejstrup L, Peters ND. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Dan Med Bull* 1985;32(4):231-3.
87. Luukkainen R, Nissilä M, Asikainen E, Sanila M, Lehtinen K, Alanaatu A, *et al.* Periarticular corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17(1):88-90.

88. Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, Charlier C, Prost A. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol* 1996;35(8):767-70.
89. Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, Häberle HJ, Eggens U, Mertz A, *et al.* Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and followup by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1996;23(4):659-64.
90. Toivanen A, Toivanen P. Epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects of reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7(4):279-83.
91. Toivanen A, Möttönen T. Ankylosing spondylitis. Current approaches to treatment. *Biodrugs* 1998;10(3):193-200.
92. Altan L, Bingöl Ü, Karakoç Y, Aydiner S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;30(5):255-9.
93. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? [letter]. *Rheumatology* 2002;41(11):1330-2.
94. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-del-Mercado M, Muñoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31(8):1568-74.
95. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, *et al.* Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):376-81.
96. Chen J, Liu C. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;Issue 3.
97. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;Issue 2.
98. Schmidt WA, Wierth S, Milleck D, Droste U, Gromnica-Ihle E. Sulfasalazin bei spondylitis ankylosans: eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte studie und vergleich mit anderen kontrollierten studien. *Z Rheumatol* 2002;61(2):159-67.
99. Nissilä M, Lehtinen K, Leirisalo-Repo M, Luukkainen R, Mutru O, Yli-Kerttula U. Sulfasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis. A twenty-six-week, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1988;31(9):1111-6.
100. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester GR, Grasedyck K, *et al.* Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1147-53.
101. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Blackburn WD, Cush JJ, Cannon GW, *et al.* Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1996;39(12):2004-12.
102. Dougados M, Boumier P, Amor B. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis: a double blind controlled study in 60 patients. *BMJ* 1986;293(6552):911-4.
103. Kirwan J, Edwards A, Huitfeldt B, Thompson P, Currey H. The course of established ankylosing spondylitis and the effects of sulphasalazine over 3 years. *Br J Rheumatol* 1993;32(8):729-33.
104. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 1999;42(11):2325-9.

105. Clegg DO, Reda DJ, Meijas E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, *et al.* Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39(12):2013-20.
106. Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Lioté F, Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1996;35(7):664-8.
107. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, *et al.* Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38(5):618-27.
108. Farr M, Kitas GD, Waterhouse L, Jubb R, Felix-Davies D, Bacon PA. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1990;29(1):46-9.
109. Fraser SM, Hopkins R, Hunter JA, Neumann V, Capell HA, Bird HA. Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32(10):923-5.
110. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ, *et al.* Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1995;22(5):894-8.
111. Rahman P, Gladman DD, Cook RJ, Zhou Y, Young G. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: a clinic experience. *J Rheumatol* 1998;25(10):1957-61.
112. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher HR, *et al.* Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). *Arthritis Rheum* 1996;39(12):2021-7.
113. Egsmose C, Hansen TM, Andersen LS, Beier JM, Christensen L, Ejstrup L, *et al.* Limited effect of sulphasalazine treatment in reactive arthritis. A randomised double blind placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 1997;56(1):32-6.
114. Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005;34(4):251-9.
115. Colmegna I, Espinoza LR. Recent advances in reactive arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7(3):201-7.
116. Petersel DL, Sigal LH. Reactive arthritis. *Infect Dis Clin N Am* 2005;19(4):863-83.
117. Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990;17(11):1482-6.
118. Maksymowych WP, Breban M, Braun J. Ankylosing spondylitis and current disease-controlling agents: do they work? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16(4):619-30.
119. Van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YMM, Dijkmans BAC, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(12):1761-4.
120. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):124-6.
121. 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(6):1939-50.
122. Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor  $\alpha$ . *N Engl J Med* 2002;346(18):1349-56.

123. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sørensen H, Grassnickel L, *et al.* Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1667-75.
124. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, *et al.* Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359(9313):1187-93.
125. Davis JC, van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, *et al.* Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis. A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3230-6.
126. Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, *et al.* Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(12):1594-600.
127. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, *et al.* Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52(2):582-91.
128. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensler E, O'Connor P, *et al.* Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005;64(11):1568-75.
129. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, *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):2136-46.
130. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, *et al.* Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis. Results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1227-36.
131. 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(8):1150-7.
132. Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, Yan S, Bala M, Dooley LT, *et al.* Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(4):471-7.
133. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EHS, *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(10):3279-89.
134. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EHS, 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(2):476-88.
135. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GTD, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, *et al.* Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 2007;34(5):1040-50.
136. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, *et al.* Etanercept treatment of psoriatic arthritis. Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2264-72.
137. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, *et al.* Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2006;33(4):712-21.

138. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9227):385-90.
139. Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an enthesitis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1987;46(3):197-202.
140. Meador R, Hsia E, Kitumnuaypong T, Schumacher HR. TNF involvement and anti-TNF therapy of reactive and unclassified arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6 Suppl 28):S130-S134.
141. Van der Heijde D, Landewe R, Deodar A, Baker D, Han J, Xu W, *et al.* Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment not inhibited with infliximab [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl 2):85.
142. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, de Keyser F, Mielants H, *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):755-65.
143. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R439-44.
144. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, *et al.* Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):229-34.
145. Davis JC, van der Heijde D, Dougados M, Woolley JM. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. *Arthritis Rheum* 2005;53(4):494-501.
146. 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(9):817-24.
147. 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(3):316-20.
148. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B, *et al.* ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.
149. Royal College of Nursing. Assessing, managing and monitoring biologic therapies for inflammatory arthritis. Guidance for rheumatology practitioners 2003. <[http://www.rcn.org.uk/\\_data/assets/pdf\\_file/004/78565/001984.pdf](http://www.rcn.org.uk/_data/assets/pdf_file/004/78565/001984.pdf)> [consulté le 18-4-2006].
150. Canadian Rheumatology Association. 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):1356-63.
151. Haute Autorité de Santé. Polyarthrite rhumatoïde. Prise en charge en phase d'état. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
152. Burmester G. Adalimumab is safe in global clinical trials in multiple indications and reduced mortality in rheumatoid arthritis [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl II):181-2.
153. Botsios C. Safety of tumour necrosis factor and interleukin-1 blocking agents in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2005;4(3):162-70.

154. Askling J, Klareskog L, Blomqvist P, Fored M, Feltelius N. Risk for malignant lymphoma in ankylosing spondylitis: a nationwide Swedish case-control study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(9):1184-7.
155. Winthrop KL. Update on tuberculosis and other opportunistic infections associated with drugs blocking tumour necrosis factor  $\alpha$ . *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 4):iv29-30.
156. Strangfeld A, Listing J. Bacterial and opportunistic infections during anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(6):1181-95.
157. Markenson J. Safety and efficacy of the biologic response modifiers. *Am J Orthop* 2007;36(3 Suppl):15-9.
158. Callen JP. Complications and adverse reactions in the use of newer biologic agents. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26(1):6-14.
159. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF $\alpha$ . Saint-Denis: AFSSAPS; 2005.
160. Boonen A, van der Heijde D, Severens JL, Boendermaker A, Landewé R, Braun J, *et al*. Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared with usual care in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(2):201-8.
161. Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych WP. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade®) in the treatment of ankylosing spondylitis in Canada. *J Rheumatol* 2006;33(4):732-40.
162. Kobelt G, Sobocki P, Sieper J, Braun J. Comparison of the cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom based on two different clinical trials. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23(3):368-75.
163. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, *et al*. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(28).
164. Bansback NJ, Ara R, Barkham N, Brennan A, Fraser AD, Conway P, *et al*. Estimating the cost and health status consequences of treatment with TNF antagonists in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2006;45(8):1029-38.
165. National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. NICE technology appraisal guidance 125 2007. <<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA125guidance.pdf>> [consulté le 27-8-2007].
166. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1041-5.
167. Koh WH, Pande I, Samuels A, Jones SD, Calin A. Low dose amitriptyline in ankylosing spondylitis: a short term, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 1997;24(11):2158-61.
168. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, LeClercq S, Chiu P, Yan A, *et al*. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):766-73.
169. Grover R, Shankar S, Aneja R, Marwaha V, Gupta R, Kumar A. Treatment of ankylosing spondylitis with pamidronate: an open label study [letter]. *Ann Rheum Dis* 2006;65(5):688-9.
170. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006;33(7):1422-30.

171. 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(5):589-93.
172. Fraser AD, van Kuijk AWR, 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(6):859-64.
173. 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(10):2274-82.
174. Thomson GTD, Thomson BRJ, Thomson KS, Ducharme JS. Clinical efficacy of mesalamine in the treatment of the spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 2000;27(3):714-8.
175. McKendry RJR, Kraag G, Seigel S, al-Awadhi A. Therapeutic value of colchicine in the treatment of patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(11):826-8.
176. Seideman P, Fjellner B, Johannesson A. Psoriatic arthritis treated with oral colchicine. *J Rheumatol* 1987;14(4):777-9.
177. Matucci-Cerinic M, Pignone A, Lotti T, Partsch G, Livi R, Cagnoni M. Gold salts and somatostatin: a new combined analgesic treatment for psoriatic arthritis. *Drugs Exp Clin Res* 1992;18(2):53-61.
178. Palit J, Hill J, Capell HA, Carey J, Daunt SO, Cawley MID, *et al.* A multicentre double-blind comparison of auranofin, intramuscular gold thiomalate and placebo in patients with psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1990;29(4):280-3.
179. Carette S, Calin A, McCafferty JP, Wallin BA. A double-blind placebo-controlled study of auranofin in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32(2):158-65.
180. Brückle W, Dixel T, Grasedyck K, Schattenkirchner M. Treatment of psoriatic arthritis with auranofin and gold sodium thiomalate. *Clin Rheumatol* 1994;13(2):209-16.
181. Levy J, Paulus HE, Barnett EV, Sokoloff M, Bangert R, Pearson CM. A double-blind controlled evaluation of azathioprine treatment in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 1972;15(1):116-7.
182. Calin A. A placebo controlled, crossover study of azathioprine in Reiter's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1986;45(8):653-5.
183. Steven MM, Morrison M, Sturrock RD. Penicillamine in ankylosing spondylitis: a double blind placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1985;12(4):735-7.
184. Price R, Gibson T. D-penicillamine and psoriatic arthropathy [letter]. *Br J Rheumatol* 1986;25(2):228.
185. Grundmann-Kollmann M, Mooser G, Schraeder P, Zollner T, Kaskel P, Ochsendorf F, *et al.* Treatment of chronic plaque-stage psoriasis and psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(5 Pt 1):835-7.
186. Gladman DD, Blake R, Brubacher B, Farewell VT. Chloroquine therapy in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992;19(11):1724-6.
187. Toivanen A, Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Merilahti-Palo R, Granfors K, Seppälä J. Effect of antimicrobial treatment on chronic reactive arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(3):301-7.
188. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, Möttönen T, Hakola M, Korpela M, *et al.* Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):880-4.

189. Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(7):655-8.
190. Kvien TK, Gaston JSH, Bardin T, Butrimiene I, Dijkmans BAC, Leirisalo-Repo M, *et al.* Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1113-9.
191. Astrauskiene D. Efficacy of empirically prescribed amoxicillin and amoxicillin + clavulanic acid in children's reactive arthritis: a randomised trial. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(4):515-21.
192. 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):iii40-50.
193. Toussirot E, Wendling D. Bisphosphonates as anti-inflammatory agents in ankylosing spondylitis and spondylarthropathies. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(1):35-43.
194. Belzunegui J, Intxausti JJ, de Dios JR, López-Domínguez L, Queiro R, González C, *et al.* Absence of pulmonary fibrosis in patients with psoriatic arthritis treated with weekly low-dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(6):727-30.
195. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, Long J, Gough J, Farewell VT. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol* 1995;22(2):241-5.
196. Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Subiaco S, Lamanna G, Cervini C. Methotrexate-induced pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: report of five cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1997;16(3):296-304.
197. Peeters AJ, Dijkmans BAC, van der Schroeff JG. Fumaric acid therapy for psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1992;31(7):502-4.
198. De Vlam K, Lories RJU. Efficacy, effectiveness and safety of etanercept in monotherapy for refractory psoriatic arthritis: a 26-week observational study. *Rheumatology* 2006;45(3):321-4.
199. Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MBM, Picavet DI, de Rie MA, Bos JD, *et al.* Early effects of tumour necrosis factor  $\alpha$  blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(7):769-73.
200. 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(6):234-8.
201. Fierlbeck G, Rassner G. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with interferon gamma. *J Invest Dermatol* 1990;95(6 Suppl):138S-41S.
202. Veale DJ, Torley HI, Richards IM, O'Dowd A, Fitzsimons C, Belch JJF, *et al.* A double-blind placebo controlled trial of Efamol Marine on skin and joint symptoms of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33(10):954-8.
203. De Keyser F, Baeten D, van den Bosch F, Kruithof E, Mielants H, Veys EM. Infliximab in patients who have spondyloarthropathy: clinical efficacy, safety, and biological immunomodulation. *Rheum Dis Clin N Am* 2003;29(3):463-79.
204. Schnarr S, Kuipers JG, Zeidler H. Anti-tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  therapy in undifferentiated spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6 Suppl 28):S126-9.
205. Lee RZ, Veale DJ. Management of spondyloarthropathy. New pharmacological treatment options. *Drugs* 2002;62(16):2349-59.

206. Kruithof E, van den Bosch F, Baeten D, Herssens A, de Keyser F, Mielants H, *et al.* Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthropathy: one year follow up. *Ann Rheum Dis* 2002;61(3):207-12.
207. Collantes-Estevez E, Muñoz-Villanueva MC, Zarco P, Torre-Alonso JC, Gratacós J, González C, *et al.* Effectiveness of reducing infliximab dose interval in non-responder patients with refractory spondyloarthropathies. An open extension of a multicentre study. *Rheumatology* 2005;44(12):1555-8.
208. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Doxycycline versus doxycycline and rifampin in undifferentiated spondyloarthropathy, with special reference to *chlamydia*-induced arthritis. A prospective, randomized 9-month comparison. *J Rheumatol* 2004;31(10):1973-80.
209. Collantes-Estévez E, Muñoz-Villanueva MC, Cañete-Crespillo JD, Sanmartí-Sala R, Gratacós-Masmitjà J, Zarco-Montejo P, *et al.* Infliximab in refractory spondyloarthropathies: a multicentre 38 week open study [letter]. *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1239-40.
210. Van der Linden S, van der Heijde D. Clinical aspects, outcome assessment, and management of ankylosing spondylitis and postenteric reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(4):263-8.
211. Sieper J, Fendler C, Laitko S, Sørensen H, Gripenberg-Lerche C, Hiepe F, *et al.* No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. A three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1999;42(7):1386-96.
212. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, Möttönen T, Hakola M, Korpela M, *et al.* Effect of a three month course of ciprofloxacin on the outcome of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59(7):565-70.
213. Wakefield D, McCluskey P, Verma M, Aziz K, Gatus B, Carr G. Ciprofloxacin treatment does not influence course or relapse rate of reactive arthritis and anterior uveitis. *Arthritis Rheum* 1999;42(9):1894-7.
214. Hoogkamp-Korstanje JAA, Moesker H, Bruyn GAW. Ciprofloxacin v placebo for treatment of *Yersinia enterocolitica* triggered reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59(11):914-7.
215. Dagfinrud H, Hagen KB, Kvien TK. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;Issue 4.
216. Fernández-de-las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Águila-Maturana AM, Isabel-de-la-Llave-Rincón A, Molero-Sánchez A, Miangolarra-Page JC. Exercise and ankylosing spondylitis: which exercises are appropriate? A critical review. *Crit Rev Phys Rehabil Med* 2006;18(1):39-61.
217. Sweeney S, Taylor G, Calin A. The effect of a home based exercise intervention package on outcome in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2002;29(4):763-6.
218. Kraag G, Stokes B, Groh J, Helewa A, Goldsmith C. The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis--a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 1990;17(2):228-33.
219. Lim HJ, Moon YI, Lee MS. Effects of home-based daily exercise therapy on joint mobility, daily activity, pain, and depression in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2005;25(3):225-9.
220. Ince G, Sarpel T, Durgun B, Erdogan S. Effects of a multimodal exercise program for people with ankylosing spondylitis. *Phys Ther* 2006;86(7):924-35.
221. Kraag G, Stokes B, Groh J, Helewa A, Goldsmith CH. The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis--an 8-

- month followup. *J Rheumatol* 1994;21(2):261-3.
222. Analay Y, Ozcan E, Karan A, Diracoglu D, Aydin R. The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rehabil* 2003;17(6):631-6.
223. Helliwell PS, Abbott CA, Chamberlain MA. A randomised trial of three different physiotherapy regimes in ankylosing spondylitis. *Physiotherapy* 1996;82(2):85-90.
224. Hidding A, van der Linden S, Boers M, Gielen X, de Witte L, Kester A, *et al.* Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 1993;6(3):117-25.
225. Bakker C, Hidding A, van der Linden S, van Doorslaer E. Cost effectiveness of group physical therapy compared to individualized therapy for ankylosing spondylitis. A randomized controlled trial. *J Rheumatol* 1994;21(2):264-8.
226. Hidding A, van der Linden S, Gielen X, de Witte L, Dijkmans B, Moolenburgh D. Continuation of group physical therapy is necessary in ankylosing spondylitis. Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 1994;7(2):90-6.
227. Van Tubergen A, Landewé R, van der Heijde D, Hidding A, Wolter N, Asscher M, *et al.* Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 2001;45(5):430-8.
228. Altan L, Bingöl Ü, Aslan M, Yurtkuran M. The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2006;35(4):283-9.
229. Yurtkuran M, Ay A, Karakoç Y. Improvement of the clinical outcome in ankylosing spondylitis by balneotherapy. *Joint Bone Spine* 2005;72(4):303-8.
230. Fernández-de-las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Morales-Cabezas M, Miangolarra-Page JC. Two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis. A randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84(6):407-19.
231. Bulstrode SJ, Barefoot J, Harrison RA, Clarke AK. The role of passive stretching in the treatment of ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1987;26(1):40-2.
232. Van Tubergen A, Hidding A. Spa and exercise treatment in ankylosing spondylitis: fact or fancy? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16(4):653-66.
233. Van Tubergen A, Boonen A, Landewé R, Rutten-van Mölken M, van der Heijde D, Hidding A, *et al.* Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;47(5):459-67.
234. Braun J, Baraliakos X, Godolias G, Böhm H. Therapy of ankylosing spondylitis - a review. Part I: conventional medical treatment and surgical therapy. *Scand J Rheumatol* 2005;34(2):97-108.
235. Viitanen JV, Lehtinen K, Suni J, Kautiainen H. Fifteen months' follow-up of intensive inpatient physiotherapy and exercise in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1995;14(4):413-9.
236. Tugwell P, Boers M. Developing consensus on preliminary core efficacy endpoints for rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 1993;20(3):555-6.
237. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Outcome variables in ankylosing spondylitis: evaluation of their relevance and discriminant capacity. *J Rheumatol* 1999;26(4):975-9.
238. Dernis-Labous E, Messow M, Dougados M. Assessment of fatigue in the management of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2003;42(12):1523-8.

239. Auleley GR, Benbouazza K, Spoorenberg A, Collantes E, Hajjaj-Hassouni N, van der Heijde D, *et al.* Evaluation of the smallest detectable difference in outcome or process variables in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;47(6):582-7.
240. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, 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):2286-91.
241. Claudepierre P, Sibilia J, Goupille P, Flipo RM, Wendling D, Eulry F, *et al.* Evaluation of a French version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with spondyloarthritis. *J Rheumatol* 1997;24(10):1954-8.
242. Jones SD, Calin A, Steiner A. An update on the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity and Functional Indices (BASDAI, BASFI): excellent Cronbach's alpha scores [letter]. *J Rheumatol* 1996;23(2):407.
243. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology* 1999;38(9):878-82.
244. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21(9):1694-8.
245. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, *et al.* A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2281-5.
246. Haywood KL, Garratt AM, Dawes PT. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. *Rheumatology* 2005;44(5):577-86.
247. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, *et al.* Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(1):20-6.
248. Doward LC, McKenna SP, Meads DM, Twiss J, Revicki D, Wong RL, *et al.* Translation and validation of non-English versions of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5(7).
249. Swinkels A, Dolan P. Spinal position sense and disease progression in ankylosing spondylitis. A longitudinal study. *Spine* 2004;29(11):1240-5.
250. Jauregui E, Conner-Spady B, Russell AS, Maksymowycz WP. Clinimetric evaluation of the bath ankylosing spondylitis metrology index in a controlled trial of pamidronate therapy. *J Rheumatol* 2004;31(12):2422-8.
251. Viitanen JV, Kautiainen H, Suni J, Kokko ML, Lehtinen K. The relative value of spinal and thoracic mobility measurements in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1995;24(2):94-7.
252. Viitanen JV, Kautiainen H, Kokko ML, Ala-Peijari S. Age and spinal mobility in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1995;24(5):314-5.
253. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Amor B. Evaluation of a functional index for patients with ankylosing spondylitis [editorial]. *J Rheumatol* 1990;17(9):1254-5.
254. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, *et al.* Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(2):127-32.
255. Viitanen JV, Kokko ML, Heikkilä S, Kautiainen H. Neck mobility assessment in ankylosing spondylitis: a clinical study of nine measurements including new tape methods for cervical rotation and lateral flexion. *Br J Rheumatol* 1998;37(4):377-81.

256. Rahali-Khachlouf H, Poirauveau S, Fermanian J, Ben Salah FZ, Dziri C, Revel M. Validité et reproductibilité des mesures cliniques rachidiennes dans la spondylarthrite ankylosante. *Ann Réadapt Méd Phys* 2001;44(4):205-12.
257. Dougados M, Gaudouen Y, Blan M, Boumier P, Raichvarg D, Amor B. Vitesse de sédimentation globulaire et immunoglobulines sériques au cours de la pelvispondylite rhumatismale. *Rev Rhum* 1987;54(3):273-8.
258. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, *et al.* Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26(4):980-4.
259. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeidler H, Veys E, *et al.* Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26(4):971-4.
260. Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, *et al.* Measuring disease activity in ankylosing spondylitis: patient and physician have different perspectives. *Rheumatology* 2005;44(6):789-95.
261. Wanders AJB, Landewé RBM, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, *et al.* What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum* 2004;50(8):2622-32.
262. Spoorenberg A, de Vlam K, van der Linden S, Dougados M, Mielants H, van de Tempel H, *et al.* Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis. Reliability and change over 1 and 2 years. *J Rheumatol* 2004;31(1):125-32.
263. 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. *J Rheumatol* 1999;26(4):951-4.
264. Van der Heijde D, Braun J, McGonagle D, Siegel J. Treatment trials in ankylosing spondylitis: current and future considerations. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 3):iii24-32.
265. Zochling J, Braun J. Management and treatment of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(4):418-25.
266. Van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1997;24(11):2225-9.
267. British Society for Rheumatology, Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, *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* 2005;44(7):939-47.
268. NHS Clinical Knowledge Summaries. Ankylosing spondylitis - management 2008. <[http://cks.library.nhs.uk/ankylosing\\_spondylitis/#323617002](http://cks.library.nhs.uk/ankylosing_spondylitis/#323617002)> [consulté le 17-9-2008].
269. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor  $\alpha$  blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(6):665-70.
270. Groupe technique national de définition des objectifs. Spondylarthropathies 2003. <[http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/losp/58\\_spa.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/losp/58_spa.pdf)> [consulté le 18-4-2006].
271. Haute Autorité de Santé. Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
272. Khan MA, Khan MK, Kushner I. Survival among patients with ankylosing spondylitis: a

- life-table analysis. *J Rheumatol* 1981;8(1):86-90.
273. Lehtinen K. The mortality and causes of death of patients with "hypergamma type" of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1983;12(1):3-4.
274. Carette S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983;26(2):186-90.
275. Haywood KL, Garratt AM, Dziedzic K, Dawes PT. Generic measures of health-related quality of life in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology* 2002;41(12):1380-7.
276. Ward MM, Weisman MH, Davis JC, Reveille JD. Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;53(5):710-7.
277. Doran MF, Brophy S, Mackay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003;30(2):316-20.
278. Ward MM. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002;29(7):1420-5.
279. Vosse D, van der Heijde D, Landewé R, Geusens P, Mielants H, Dougados M, *et al.* Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(6):770-4.
280. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994;21(10):1883-7.
281. Falkenbach A. Which factors really influence the course of ankylosing spondylitis? [letter]. *Arthritis Care Res* 2000;13(1):66.
282. Amor B. Le concept de spondylarthropathie. Pronostic et traitement. *Ann Med Int* 1998;149(3):137-8.
283. Claudepierre P, Gueguen A, Ladjouze A, Hajjaj-Hassouni N, Sellami S, Amor B, *et al.* Predictive factors of severity of spondyloarthropathy in North Africa. *Br J Rheumatol* 1995;34(12):1139-45.
284. Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A, Taylor G, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol* 2002;29(6):1236-43.
285. Calin A, Elswood J. The relationship between pelvic, spinal and hip involvement in ankylosing spondylitis--one disease process or several? *Br J Rheumatol* 1988;27(5):393-5.
286. Hajjaj-Hassouni N, Maetzel A, Dougados M, Amor B. Comparaison des malades examinés pour spondylarthropathie en France et au Maroc. *Rev Rhum [Ed Fr]* 1993;60(6):420-5.
287. Van der Heijde DMFM, Wanders A, Mielants H, Dougados M, Landewé RBM. Prediction of progression of radiographic damage over 4 years in patients with ankylosing spondylitis [abstract]. *EULAR 2004*. Berlin, Germany, 9-12 june 2004.
288. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol* 2005;50(4):364-88.
289. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36(7):766-71.
290. Bañares A, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin N Am* 1998;24(4):771-84.
291. Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995;54(2):128-30.

292. Kennedy LG, Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Garrett SL, Calin A. Ankylosing spondylitis: the correlation between a new metrology score and radiology. *Br J Rheumatol* 1995;34(8):767-70.
293. Mackay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI). A new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;41(12):2263-70.
294. Creemers MCW, Franssen MJAM, van't Hof MA, Gribnau FWJ, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):127-9.
295. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Service recommandations professionnelles. Paris: ANAES; 2000.
296. Brandt J, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Schwebig A, Rudwaleit M, *et al.* Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2005;44(3):342-8.
297. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, *et al.* Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64(11):1557-62.
298. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, *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):2224-33.
299. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, *et al.* Persistent clinical response to the anti-TNF- $\alpha$  antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology* 2005;44(5):670-6.
300. Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle V, Wendling D, Lespessailles E, *et al.* Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. *Rheumatology* 2002;41(11):1280-5.
301. Gossec L, le Henanff A, Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle V, *et al.* Continuation of treatment with infliximab in ankylosing spondylitis: 2-yr open follow-up. *Rheumatology* 2006;45(7):859-62.
302. Cauza E, Cauza K, Hanusch-Enserer U, Etemad M, Dunky A, Kostner K. Intravenous anti TNF- $\alpha$  antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDL-cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114(23-24):1004-7.
303. 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(5):959-65.
304. Temekonidis TI, Alamanos Y, Nikas SN, Bougias DV, Georgiadis AN, Voulgari PV, *et al.* Infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis: an open label 12 month study. *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1218-20.
305. Feletar M, Brockbank JE, Schentag CT, Lapp V, Gladman DD. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients. *Ann Rheum Dis* 2004;63(2):156-61.
306. Scali JJ, Kaminsky A, Salomón J, Visentini S, Dancziger E. Open-label 24-month study evaluating infliximab therapy in patients with psoriatic spondyloarthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2005;6(1051):543-50.
307. Keeling S, Oswald A, Mallon C, Russell AS, Maksymowych WP. Prospective observational analysis of the efficacy and safety of low-dose (3 mg/kg) infliximab in ankylosing spondylitis: 4-year followup. *J Rheumatol* 2006;33(3):558-61.

308. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Alten R, Burmester G, *et al.* Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2007;34(3):510-5.
309. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Rudwaleit M, *et al.* Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005;53(6):856-63.
310. Frankel EH, Strober BE, Crowley JJ, Fivenson DP, Woolley JM, Yu EB, *et al.* Etanercept improves psoriatic arthritis patient-reported outcomes: results from EDUCATE. *Cutis* 2007;79(4):322-6.
311. Carmona L, Gómez-Reino JJ. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3):R72.
312. Van der Heijde D, Klareskog L, Boers M, Landewé R, Codreanu C, Bolosiu HD, *et al.* Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann Rheum Dis* 2005;64(11):1582-7.
313. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, *et al.* Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130(6):478-86.
314. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, *et al.* A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340(4):253-9.
315. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, *et al.* A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343(22):1586-93.
316. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martin RW, Whitmore JB, *et al.* Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(7):1232-42.
317. Van Riel PLCM, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, *et al.* Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(11):1478-83.
318. Bathon JM, Fleischmann RM, van der Heijde DM, Tesser JR, Peloso PM, Chon Y, *et al.* Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(2):234-43.
319. Fleischmann RM, Baumgartner SW, Tindall EA, Weaver AL, Moreland LW, Schiff MH, *et al.* Response to etanercept (Enbrel®) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol* 2003;30(4):691-6.
320. Johnsen AK, Schiff MH, Mease PJ, Moreland LW, Maier AL, Coblyn JS, *et al.* Comparison of 2 doses of etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: a randomized double blind study. *J Rheumatol* 2006;33(4):659-64.
321. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, *et al.* Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):353-63.
322. Blumenauer B, Judd M, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg M, *et al.* Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;Issue 3.
323. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, *et al.* Comparison of etanercept and methotrexate, alone and

- combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(4):1063-74.
324. Blumenauer B, Judd M, Wells G, Burls A, Cranney A, Hochberg M, *et al.* Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;Issue 3.
325. St Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, *et al.* Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3432-43.
326. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, *et al.* Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1051-65.
327. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, *et al.* The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities. A large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(4):1075-86.
328. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;Issue 3.
329. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, *et al.* Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. A randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):1400-11.
330. Breedveld FC, Han C, Bala M, van der Heijde D, Baker D, Kavanaugh AF, *et al.* Association between baseline radiographic damage and improvement in physical function after treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):52-5.
331. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB, *et al.* Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(7):889-94.
332. National Institute for Clinical Excellence, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Burls A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of new drug treatments for rheumatoid arthritis: etanercept and infliximab. London: NICE; 2001.

# Participants

**Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :**

- Société française de rhumatologie (SFR)
- Collège français des enseignants de rhumatologie (COFER)
- Société nationale française de médecine interne (SNFMI)
- Société française de radiologie et imagerie médicale (SFRIM)
- Société française de biochimie et d'immunochimie (SFBC)
- Société française d'immunologie (SFI)
- Société française de médecine générale (SFMG)
- Société française de thérapeutique du généraliste (SFTG)
- Société française de médecine physique et de réadaptation (SOFMER)
- Société française de kinésithérapie (SFK)
- Association française pour la recherche et l'évaluation en kinésithérapie (AFREK)
- Association nationale des kinésithérapeutes salariés (ANKS)
- Association française de lutte anti-rhumatismale (AFLAR)
- Association de patients
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)
- Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique (APNET)
- Société d'étude et de traitement de la douleur (SETD)
- Conseil national de l'ordre des pharmaciens (CESPHARM)
- Société française de santé publique (SFSP)
- Fédération nationale des podologues (FNP)

## Comité d'organisation

Pr Philippe Bertin, algologue, Limoges  
Dr Sylvain Bouquet, généraliste, Villepinte  
Mme Christine Cheyron, masseur-kinésithérapeute, Paris  
Pr Pascal Claudepierre, rhumatologue, Créteil  
Dr Richard Damade, médecine interne, Chartres  
Dr Catherine Deguines, chef de projet Afssaps, Saint-Denis  
Pr Jean-Luc Drape, radiologue, Paris  
Pr Claude Dreux, Cespharm, ordre des pharmaciens, Paris  
Dr Nathalie Dumarcet, chef de projet Afssaps, Saint-Denis  
Mr Martin-Philippe Durafourg, masseur-kinésithérapeute, Courbevoie

Pr Jean-François Eliaou, immunologiste, Montpellier  
Dr Laurence Fond-Harmant, médecine de santé publique, Luxembourg  
M. Jean-Pierre Godard, masseur-kinésithérapeute, Vitry-sur-Seine  
Pr Christian Jorgensen, immunologiste, rhumatologue, Montpellier  
Dr Lucile Musset, immunochimiste, Paris  
Mr Louis Olié, pédicure-podologue, Montpellier  
Dr François Rannou, médecine physique et réadaptation, Paris  
Dr Pascale Santana, médecin généraliste, Paris  
Pr Alain Saraux, rhumatologue, Brest  
Pr Daniel Wendling, rhumatologue, Besançon

## Groupe de travail des recommandations sur la prise en charge thérapeutique et le suivi

Pr Bernard Banwarth, rhumatologue, Bordeaux – Président du groupe de travail  
Dr Emmanuelle Darnis-Labous, rhumatologue, Le Mans – Chargée de projet  
Dr Gérald Streit, rhumatologue, Besançon – Chargé de projet  
Dr Philippe Blanchard, chef de projet, HAS, Saint-Denis La Plaine

Dr Nathalie Boutry, radiologue, Lille

Mme Chantal Buadès, masseur-kinésithérapeute, Paris

Pr Maxime Breban, rhumatologue, Boulogne-Billancourt  
Dr Emmanuel Coudeyre, médecin de médecine physique et réadaptation, Chamalières  
Mme Laurence Carton, représentante des malades, Créteil  
Dr Guillaume Dantin, médecin généraliste, Villenave d'Ornon  
Dr Christian De Gennes, médecine interne, Paris

M. Philippe Labarthe, masseur-kinésithérapeute, Cahors  
Dr Jean-Marie Laroche, rhumatologue, Saint-Maur-dès-Fosses  
Mme Odile Lesage, assistante sociale, Paris  
Dr Pascale Nicaise-Roland, biologiste, Paris  
Dr Stephan Pavy, rhumatologue, Paris  
Dr Véronique Wilthien, médecin généraliste, Aubervilliers  
Dr Isabelle Yoldjian, afssaps, Saint-Denis

## Groupe de lecture des recommandations sur la prise en charge thérapeutique et le suivi

Pr Louis Auquier, rhumatologue, Paris  
Pr Martine Bagot, dermatologue, Créteil  
Dr Sophie Caillat-Zucman, immunologiste, Paris  
Dr Bernard Carcone, médecine interne, Antony  
M. Sylvain Célérier, masseur-kinésithérapeute, Maxéville-Nancy  
Dr Karine Champion, médecine interne, Paris  
Pr Isabelle Chary-Valckenaere, rhumatologue, Vandœuvre-lès-Nancy  
M. Georges Chyderiotis, biologiste, Lyon  
Pr Bernard Combe, rhumatologue, Montpellier  
Dr Maria-Antonieta d'Agostino, rhumatologue, Boulogne-Billancourt  
M. Patrick Danesi, podologue, Trouville-sur-mer  
Dr Sylvie Fabre, rhumatologue, Montpellier  
Pr Bruno Fautrel, rhumatologue, Paris  
Pr René-Marc Flipo, rhumatologue, Lille  
Dr Romain Forestier, rhumatologue, Aix-les-Bains  
Dr Gaetan Gentile, médecin généraliste, Puyricard  
Dr Pascale Givron, médecine physique et réadaptation, Clermont-Ferrand  
Pr Philippe Goupille, rhumatologue, Tours  
Dr Jean-Claude Guiraud, médecin du travail, Ramonville-Saint-Agne  
Mme Sarah Koné, chef de projet, HAS, Saint-Denis  
Dr Jean-Pierre Larrumbe, médecin généraliste, Velaux  
Dr Yves Le Noc, médecine générale, Nantes  
M. Dominique Leroux, kinésithérapeute, Pontoise  
Dr Michel Leveque, médecine générale, Thann  
M. Pierre Lévy, économiste, Paris  
M. René Mazars, usager, La Primaube  
Dr Philippe Lore, médecine interne, Tulle  
Dr Albane Mainguy, chef de projet, HAS, Saint-Denis  
Dr Marie-Pascale Manet, rhumatologue, Paris  
Dr Antoine Martin, rhumatologue, Saint-Brieuc  
Pr Olivier Meyer, rhumatologue, Paris  
Dr Gilles Morlock, rhumatologue, Carcassonne  
Dr Gaël Mouterde, rhumatologue, Montpellier  
Mme Emmanuelle Orru-Bravo, pharmacienne, Paris

Dr Jean-François Perrocheau, médecin généraliste, Cherbourg  
Dr Thao Pham, rhumatologue, Marseille  
Mme Célia Primus, chef de projet HAS, Saint-Denis  
Mme Martine Roch, représentante des malades, Vezin le coquet  
Mlle Sandrine Rollot, assistante sociale, Paris  
Pr Thierry Schaeverbeke, rhumatologue, Bordeaux  
M. Eric Savignat, masseur-kinésithérapeute, Lamentin  
Mme Karine Tilly, ergothérapeute, Rennes  
Mme Christiane Wachter, ergothérapeute, Montpellier