

Quelle stratégie thérapeutique dans la spondylarthrite ankylosante en rémission sous anti-TNF α ?



→ J. PACCOU,
M.A. BOUTRY,
E.M. FLIPO
Service de
Rhumatologie,
Centre Hospitalier
et Universitaire,
Université, LILLE.

Comme dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), la rémission est possible dans la spondylarthrite ankylosante (SA) sous anti-TNF α . L'attitude à adopter, en cas de rémission, reste à déterminer en l'absence de recommandations.

Comment définir la rémission dans la SA sous anti-TNF α ?

1. Les critères de l'ASAS

La rémission partielle selon les critères de l'ASAS est définie par la présence de 4 paramètres avec un score $\leq 20/100$. Il s'agit d'une EVA douleur (0-100), d'une évaluation de l'activité de sa maladie par le patient (0-100), du BASFI (0-100) et de l'inflammation (0-100, questions 5 et 6 du BASDAI, soit la durée et l'intensité de la raideur matinale).

Cette définition de la rémission partielle a été établie en 2001 à partir d'essais contrôlés, randomisés, évaluant l'efficacité des AINS contre placebo dans la SA [1].

2. Les critères de l'ASDAS

Le score ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) est un score d'activité de la SA. Il regroupe différents paramètres : la douleur rachidienne globale (0-100, question 2 du BASDAI), la raideur matinale (0-100, question 6 du BASDAI), les douleurs articulaires périphériques (0-100, question 3 du BASDAI), l'évaluation de l'activité de sa maladie par le patient (0-100) et la CRP (ou la VS selon la formule choisie, mais la CRP est à privilégier).

Aucune valeur de l'ASDAS n'a été clairement définie pour la rémission, mais un score $< 1,3$ correspond à une maladie inactive (**fig. 1**).

3. Des critères "pragmatiques"

Il s'agit de l'association de critères cliniques et biologiques : BASDAI $\leq 20/100$, absence de manifestations périphériques (dactylite, synovite) et absence de syndrome inflammatoire biologique (selon la CRP et/ou la VS). Ces critères ont été récemment utilisés au cours d'études analysant l'efficacité de l'adaptation des anti-TNF α (espacement des injections et/ou réduction de la posologie) en cas de rémission dans la SA [2, 3].

4. Définition de la rémission dans la SA sous anti-TNF α : les limites actuelles

>>> Il n'y a **pas de notion de durée de la rémission** dans les définitions proposées. Un maintien de cette rémission pendant 3 à 6 mois semble nécessaire.

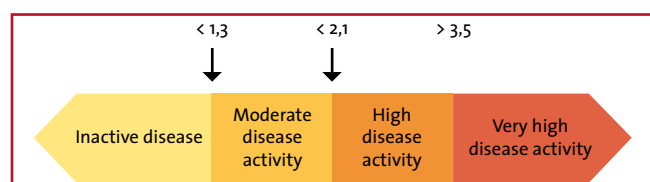


FIG. 1 : Le score ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score).

REPÈRES PRATIQUES

Spondylarthropathie

>>> Il n'y a **pas de notion d'imagerie**. Pour l'IRM, les données sont trop préliminaires et pour les radiographies, aucune preuve d'efficacité des anti-TNF α sur la progression structurale n'a été démontrée.

>>> Il n'y a **pas d'éléments concernant l'évolution des manifestations extra-articulaires** (MEA) dans la définition de la SA en rémission sous anti-TNF α . C'est tout particulièrement le cas pour les MICI et les uvéites.

>>> Enfin, il n'y a **pas d'éléments concernant le devenir des traitements associés** (AINS, antalgiques, corticoïdes, DMARDS) en cas de rémission.

La rémission dans la SA sous anti-TNF α : est-ce fréquent ?

En se référant aux critères de rémission partielle de l'ASAS, près d'un patient sur 4 (22,1 à 22,4 %) est en rémission partielle à 24 semaines dans les études pivots des anti-TNF α dans la SA. Cette proportion a été également retrouvée dans une large cohorte de SA sous adalimumab [4].

Concernant les études utilisant une définition pragmatique de la SA, près d'un patient sur 4 est également en rémission [2, 3]. L'âge jeune, la présence d'un syndrome inflammatoire initial, le typage HLA B27 positif, l'évolution récente de la maladie et la naïveté aux anti-TNF α sont fréquemment retrouvés comme des facteurs pronostiques de la rémission.

Quelle est la stratégie thérapeutique à adopter en cas de rémission dans la SA sous anti-TNF α ?

Il paraît légitime dans un premier temps d'arrêter les co-prescriptions (AINS, antalgiques, corticoïdes et DMARDS). Par la suite, trois attitudes sont envisageables :

- le maintien de l'anti-TNF α à l'identique avec le maintien du contrôle de la maladie dans la plupart des cas,
- l'adaptation thérapeutique (espacement des injections et/ou réduction de la posologie),
- et/ou l'arrêt des anti-TNF α . En cas d'arrêt des anti-TNF α , la rechute est systématiquement retrouvée selon des délais variables. Au cours de l'ACR 2010, une revue systématique de la littérature a été présentée sur ce sujet, confirmant la rechute à l'arrêt des anti-TNF α . La réintroduction du traitement dans cette situation était le plus souvent efficace.

En fonction de l'anti-TNF α employé, les adaptations possibles sont la diminution des doses administrées et/ou l'espacement progressif des injections.

>>> **Pour l'infliximab**, il s'agit du passage de 5 à 3 mg/kg et/ou du passage de 6 semaines à 8 puis 10, voire 12 semaines et au-delà.

>>> **Pour l'éta-nercept**, il s'agit du passage de 50 à 25 mg par semaine et/ou du passage d'une injection tous les 7 jours à 10, voire 14 jours et au-delà.

>>> **Pour l'adalimumab**, il s'agit d'un espacement des injections en passant d'une injection de 40 mg toutes les 2 semaines à une injection toutes les 3, voire 4 semaines et au-delà.

Ce sont des adaptations thérapeutiques réalisées en pratique. Les données de la littérature concernant les adaptations thérapeutiques sont limitées. Elles concernent l'infliximab et l'éta-nercept essentiellement. Une efficacité des adaptations thérapeutiques dans le maintien de la rémission est retrouvée [2, 3].

Dans notre expérience regroupant 189 SA traités par anti-TNF α entre 2001 et 2010, la rémission a été retrouvée 67 fois (35 % des patients) en utilisant des critères "pragmatiques" pour définir la rémission [5]. Une adaptation thérapeutique (diminution des doses administrées et/ou espacement progressif des injections) a été réalisée 49 fois (**tableau I**).

	6 mois n = 49	12 mois n = 39	24 mois n = 29	36 mois n = 20
Infliximab				
Intervalle moyen entre les injections en semaines (DS) [5 mg/kg]	n = 27 8,3 ($\pm$ 1,1)	n = 25 8,8 ($\pm$ 1,5)	n = 20 9,4 ($\pm$ 2,2)	n = 13 9,7 ($\pm$ 2,6)
Éta-nercept				
Intervalle moyen entre les SC en jours (DS) [25 mg]	n = 17 n = 14 6,6 ($\pm$ 0,5)	n = 10 n = 8 7,1 ($\pm$ 1,3)	n = 7 n = 7 9,0 ($\pm$ 4,2)	n = 7 n = 6 8,0 ($\pm$ 3,5)
Intervalle moyen entre les SC en jours (DS) [50 mg]	n = 3 12,3 ($\pm$ 2,5)	n = 2 15,0 ($\pm$ 0,0)	Pas de données	n = 1 10,0 ($\pm$ 0,0)
Adalimumab				
Intervalle moyen entre les SC en semaines (DS) [40 mg]	n = 5 3,1 ($\pm$ 0,2)	n = 4 3,6 ($\pm$ 0,5)	n = 2 3,5 ($\pm$ 0,7)	n = 0 Pas de données

TABEAU I : Adaptation thérapeutique concernant les anti-TNF α à 6, 12, 24 et 36 mois.

POINTS FORTS

- ⇒ La rémission est possible dans la SA sous anti-TNF α .
- ⇒ L'arrêt des anti-TNF α conduit à la rechute.
- ⇒ L'adaptation thérapeutique (diminution des doses administrées et/ou espacement progressif des injections) a fait la preuve de son efficacité.

Celle-ci a été efficace pour la plupart des patients sur une période de 36 mois. Le taux de maintien des anti-TNF α après adaptation thérapeutique était de 79 % à 12 mois, de 70,5 % à 24 mois et de 58,8 % à 36 mois. Il n'y avait pas de différence dans le taux de survie entre les trois anti-TNF α .

Conclusion

La rémission dans la SA sous anti-TNF α n'est pas rare. La définition de la rémission doit être déterminée. En l'absence de

recommandations, l'adaptation thérapeutique a fait la preuve de son efficacité dans quelques études de "vraie vie" avec les trois anti-TNF α alors que l'arrêt total conduit à la rechute.

Bibliographie

1. ANDERSON JJ, BARON G, VAN DER HEIJDE D *et al.* Ankylosing Spondylitis Assessment Group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 2001 ; 44 : 1 876-1 886.
2. TORRENTE V, GRATACOS J, JUANOLA X *et al.* Infliximab withdrawal in patients with spondylarthritis who presented criteria of clinical disease remission. An open study of clinical practice (REMINEA). *Arthritis Rheum*, 2009 ; 60 : 1 785.
3. NAVARRO COMPAN MV, MOREIRA NAVARRETE V, VARGAS LEBRON C *et al.* Dose reduction of TNF-alpha antagonists in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2010 ; 69 : 263.
4. RUDWALEIT M, CLAUDEPIERRE P, WORDSWORTH P *et al.* Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1 250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 2009 ; 36 : 801-808.
5. PACCOU J, BOUTRY MA, AUBRUN A *et al.* Stratégie thérapeutique en cas de rémission sous anti-TNF α dans la spondylarthrite ankylosante. *Revue du Rhumatisme*, 2010 ; 77 : A110.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.