

Spondyloarthropathies: traitements conventionnels et anti-TNF

Dr ALEXANDRE DUMUSC^a et Pr ALEXANDER SO^a

Rev Med Suisse 2016; 12: 507-11

Les AINS sont le traitement de première ligne des spondyloarthropathies (SpA) car ils ont démontré leur efficacité dans leur utilisation à court et long termes, en utilisation à la demande ou continue. La prévention de la progression radiologique reste débattue. Le prescripteur doit toutefois prendre en compte les effets secondaires cardiovasculaires, gastro-intestinaux et rénaux des AINS.

Les immunosuppresseurs comme le méthotrexate ou la corticothérapie systémique occupent une place marginale dans la prise en charge des SpA.

En cas d'échec des traitements par AINS, un des cinq anti-TNF disponibles en Suisse peut être indiqué, tous ayant démontré leur efficacité dans les SpA. Leur prescription par le rhumatologue nécessite un bilan prétraitement et un suivi du patient au long cours.

Spondyloarthropathies: conventional treatments and anti-TNF

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are the first line treatment for spondylarthritis. NSAIDs are effective when used continuously or on demand, in short or long term use. An effect on radiologic progression of the spine is still controversial. However, physicians have to be aware of potential cardiovascular, renal or gastro-intestinal secondary effects when prescribing NSAIDs.

DMARDs like methotrexate or systemic corticosteroids are generally not recommended for the treatment of spondylarthritis.

After NSAIDs failure, a TNF inhibitor can be used. 5 anti-TNF are available in Switzerland and they are all effective in this disease. Before starting an anti-TNF treatment, a screening is mandatory. Patients treated with an anti-TNF must be followed regularly.

INTRODUCTION

Les patients souffrant de spondyloarthropathies (SpA) peuvent présenter des rachialgies (atteinte axiale), des arthrites (atteinte périphérique) ou des douleurs des insertions tendineuses (atteinte enthésitique). Les SpA regroupent plusieurs entités cliniques (par exemple, spondylarthrite ankylosante (SA), spondyloarthropathie axiale non radiologique (nr-axSpA), voir article du Dr Nissen dans ce numéro) dont les manifestations cliniques ostéoarticulaires se ressemblent. Le diagnostic est généralement posé par un rhumatologue en se basant sur la présentation clinique, des paramètres de laboratoire et des

signes radiologiques (clichés standards ou IRM). L'atteinte axiale est probablement la plus reconnue et la mieux étudiée sur le plan thérapeutique, et les études les plus récentes ont inclus des patients qui présentaient une atteinte axiale diagnostiquée par IRM, en l'absence des altérations radiologiques classiques (voir article du Dr Omoumi dans ce numéro).

Cet article a pour but de faire une mise au point sur les données récentes cliniquement pertinentes, si possible suisses quand disponibles, concernant les AINS, les immunosuppresseurs (DMARD) et les anti-TNF dans le traitement des SpA. Les arthrites réactionnelles et les traitements futurs font l'objet d'un autre article dans ce numéro. Le rhumatisme psoriasique et les SpA liées aux maladies intestinales inflammatoires ne sont pas traités.

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

Une méta-analyse et revue systématique *Cochrane* récente a évalué l'efficacité et la sécurité des AINS dans la SA et la nr-axSpA. 39 études randomisées contrôlées incluant plus de 4000 patients ont été retenues dans l'analyse. Les auteurs ont conclu à l'efficacité des AINS (incluant les COX2) dans l'amélioration de la douleur, de l'activité de la maladie et des limitations fonctionnelles, sans différence entre les différents AINS dans une utilisation à court terme. Il n'a pas été constaté plus d'effets secondaires ou d'interruptions de traitement chez les patients traités par AINS par rapport au placebo.¹

Une autre méta-analyse publiée en 2015, incluant 26 études contrôlées, avec plus de 3400 patients traités par vingt différents AINS pour une SA, parvient à des conclusions globalement similaires avec une évaluation après trois mois de traitement.²

Une étude randomisée contrôlée, publiée en 2005, évaluant la progression radiologique des patients souffrant de SA, traités pendant deux ans par célécoxib de manière continue vs à la demande, avait montré une diminution de la progression radiologique chez les patients traités de manière continue, influençant la pratique clinique.³ Cependant, lors du congrès américain de rhumatologie de 2015, les résultats préliminaires d'une étude randomisée contrôlée multicentrique (pas encore publiée) évaluant cette fois-ci le diclofénac n'ont pas montré de réduction de la progression radiologique chez les patients traités de manière continue après deux ans par rapport à un traitement à la demande.⁴

^aService de rhumatologie, Département de l'appareil locomoteur, CHUV, 1011 Lausanne
alexandre.dumusc@chuv.ch | alexanderkai-lik.so@chuv.ch

TABLEAU 1		Posologies des AINS utilisés dans les spondyloarthropathies⁵
Molécules	Posologie maximale quotidienne (mg)	
Acémétacine	180	
Acide méfénamique	2000	
Célécoxib	400	
Diclofénac	150	
Etodolac	600-1200	
Etoricoxib	60-90	
Flurbiprofène	200-300	
Ibuprofène	2400	
Indométacine	150	
Lornoxicam	16	
Méloxicam	15	
Naproxène	1000	
Piroxicam	20	
Ténoxycam	20	

La plupart des études contrôlées n'ont cependant évalué l'utilisation des AINS qu'à court terme. Les données sur leur utilisation à long terme dans les SpA, maladies chroniques, sont encore insuffisantes et proviennent généralement de cohortes observationnelles, de registres de patients ou d'études concernant d'autres maladies rhumatologiques.

En conclusion, l'efficacité des AINS dans les SpA a été démontrée. Dans cette indication, ils doivent être prescrits à une posologie suffisante (**tableau 1**). Plusieurs AINS doivent être utilisés pendant une durée adéquate (au moins deux semaines) avant de conclure à leur inefficacité. Lorsqu'ils sont utilisés au long cours, le médecin prescripteur doit prendre en compte les effets secondaires potentiels cardiovasculaires, rénaux et gastro-intestinaux.

DMARD

Les DMARD, disponibles sur le marché bien avant les anti-TNF, ont été utilisés dans le traitement des SpA. Il existe ce-

pendant peu de preuves scientifiques soutenant leur utilisation. Par exemple, la revue systématique ayant conduit à la rédaction des recommandations américaines 2015 sur la prise en charge des SpA n'a retenu que huit études contrôlées concernant la sulfasalazine, trois concernant le méthotrexate et une pour le léflunomide. La sulfasalazine a montré un petit effet bénéfique sur les rachialgies et sur une mesure composite de l'atteinte périphérique au prix d'une augmentation des effets secondaires par rapport au placebo. Les autres études étaient non concluantes.⁶

Ainsi, l'utilisation des DMARD dans les SpA n'est généralement pas recommandée. Elle peut être envisagée en cas d'échec des traitements par AINS et de contre-indication aux anti-TNF ou d'atteinte périphérique prédominante concernant la sulfasalazine.

La question de la coprescription d'un DMARD avec un anti-TNF pour en diminuer l'immunogénicité et en prolonger la durée d'efficacité est encore sujette à controverse et dépasse le cadre de cet article.

ANTI-TNF

Les anti-TNF sont disponibles depuis une dizaine d'années pour le traitement de la SA. Au contraire des AINS, il existe de nombreuses publications sur leur utilisation dans les SpA. Nous avons sélectionné quelques études pertinentes pour la pratique du rhumatologue et du médecin de famille. Les différents scores cliniques et indicateurs de réponse aux traitements utiles pour la compréhension des résultats sont résumés dans le **tableau 2**.

Une méta-analyse et revue systématique *Cochrane* récente a analysé 21 études randomisées ou contrôlées, incluant plus de 3300 patients traités pour une SA pendant six mois par anti-TNF. Tous les anti-TNF ont montré une efficacité vs placebo concernant les différents paramètres d'activité de la maladie comme la douleur ou les limitations fonctionnelles. Concernant les critères de réponse au traitement, les patients traités par anti-TNF ont présenté une réponse ASAS 40 chez 38-53% des patients vs 13% pour les patients traités par placebo et une rémission partielle ASAS de 13-47% chez les patients traités

TABLEAU 2		Scores cliniques et critères de réponse aux traitements utilisés dans les études cliniques sur les spondyloarthropathies	
Scores cliniques	Domaines	Contenus	Valeurs
BASDAI	Mesure de l'activité de la maladie	6 questions sur: douleurs axiales, périphériques, enthésitiques, raideur matinale	0 à 10 points
BASFI	Mesure de l'impact fonctionnel de la maladie	10 questions sur la réalisation de différents gestes et mouvements	0 à 10 points
BASMI	Mesure de la mobilité rachidienne	5 mesures standardisées	Plusieurs cotations existantes
ASDAS	Mesure de l'activité de la maladie	5 éléments dont 3 questions du BASDAI et 1 élément comprenant la VS ou la CRP	0 à >3,5
Critères de réponse	Domaines	Descriptions	
ASAS 40	Evaluation de la réponse au traitement	Amélioration de 40% ou de $\geq 2/10$ de 3 paramètres (cf. ci-dessous) et pas d'aggravation dans ceux restant Paramètres: évaluation globale du patient, douleur, fonction, inflammation	
ASAS rémission partielle	Evaluation de la réponse au traitement	Les 4 paramètres (cf. ci-dessus) sont tous $\leq 2/10$	

TABLEAU 3**Bilan à effectuer avant de débiter un traitement par anti-TNF****Bilan**

- Formule sanguine complète
- Créatinine, transaminases, VS, CRP
- Sérologies hépatites B, C et dépistage VIH
- Test de Mantoux ou IGRA (IFN gamma release assay, p. ex. QuantiFERON TB Gold ou T SPOT TB)
- Radiographie thorax

Vaccinations et traitement par anti-TNF**Avant traitement**

- Rappels et vaccins de base selon programme fédéral de l'Office fédéral de la santé publique
- Vaccin contre le pneumocoque

Chaque année

- Grippe saisonnière

Vaccins vivants contre-indiqués dont

- BCG, choléra, polio oral, varicelle, fièvre jaune, rougeole-oreillons-rubéole, typhus oral

(Adapté de réf.¹⁵).

par anti-TNF vs 3% sous placebo. En l'absence d'étude comparant directement les anti-TNF entre eux, seules des comparaisons indirectes sont possibles, méthodologiquement plus faibles, qui ne mettent pas en évidence de différence d'efficacité entre les anti-TNF.⁷

Une autre méta-analyse publiée en 2015, incluant 24 études réunissant 1930 patients traités pour une SA ou une nr-axSpA par anti-TNF, a mesuré une diminution moyenne du BASDAI de 1,5 point pour la SA et de 1,1 point pour la nr-axSpA par rapport aux patients contrôles.⁸

Concernant la problématique de la nr-axSpA, entité nosologique récemment reconnue, et de son traitement, une étude italienne rétrospective multicentrique de 321 patients a mesuré que le critère de rémission partielle ASAS était atteint chez 51% des patients souffrant de SA et chez 53% de ceux souffrant de nr-axSpA traités par anti-TNF, montrant que des objectifs comparables peuvent être attendus. La durée médiane de traitement pour atteindre ce critère était de quatre mois pour la SA et de six pour la nr-axSpA, soulignant qu'il faut parfois être patient avant d'atteindre la pleine efficacité de l'anti-TNF.⁹

En Suisse, la cohorte suisse SCQM (Swiss Clinical Quality Management) des spondylarthrites avec atteinte axiale existe depuis 2005 et a permis la publication de plusieurs études concernant les pratiques suisses dont certaines sont résumées

ci-après. Cette cohorte réunit tous les hôpitaux universitaires, plusieurs hôpitaux cantonaux et régionaux ainsi que de très nombreux rhumatologues installés en pratique privée.

Une étude portant sur plus de 700 patients a montré des différences démographiques entre les patients souffrant de SA, en majorité des hommes, et ceux souffrant de nr-axSpA, en majorité des femmes. Dans cette étude, on constate une meilleure réponse aux anti-TNF des patients souffrant de SA par rapport à ceux souffrant de nr-axSpA, à l'exception des patients avec un syndrome inflammatoire associé qui ont montré une réponse comparable à ceux souffrant de SA.¹⁰

Une étude portant sur la même cohorte a évalué l'effet du tabagisme sur la réponse aux anti-TNF dans les SpA. Parmi ce collectif de 700 patients débutant un anti-TNF, 38% étaient non fumeurs, 24% anciens fumeurs et 38% tabagiques actifs. Il a été mesuré une diminution significative de la réponse aux anti-TNF chez les patients tabagiques actifs présentant un syndrome inflammatoire, ce qui n'était pas le cas des patients anciens fumeurs. Plusieurs hypothèses sont évoquées, dépassant le cadre de cet article. Ces données doivent encourager le rhumatologue et le médecin traitant à aborder l'arrêt du tabagisme en consultation.¹¹

Dans cette cohorte, une étude a comparé les patients suivis en cabinet privé (80%) et ceux suivis dans un centre universitaire (20%). Les patients suivis dans un centre universitaire ont une activité de la maladie légèrement plus importante et le taux de nr-axSpA y est plus élevé, probablement en relation avec leur rôle de centre tertiaire où les patients sont souvent référés pour un deuxième avis. Le taux de réponses aux anti-TNF est cependant similaire dans les deux groupes de patients, tout comme la répartition entre traitements intraveineux et sous-cutané, ainsi que l'adhérence aux recommandations internationales (tous les patients ont été traités par AINS, BASDAI >4 chez 75% des patients avant anti-TNF).¹²

Concernant la sécurité d'emploi, l'anti-TNF augmente le risque infectieux, notamment de réactivation de la tuberculose, ce dont le médecin traitant doit être conscient. Il n'a pas été constaté d'augmentation du risque de néoplasies à l'exception du risque légèrement augmenté de cancers cutanés non mélanocytaires. Les patients souffrant de SpA traités par anti-TNF semblent cependant présenter moins de complications infectieuses que les patients traités par anti-TNF pour une polyarthrite rhumatoïde ou un rhumatisme psoriasique. Cela est probablement dû au fait qu'ils souffrent de moins de comorbidités.^{13,14}

TABLEAU 4**Anti-TNF disponibles en Suisse pour le traitement des spondyloarthropathies**

Noms	Types	Modes d'administration	Posologies
Infliximab	Anticorps monoclonal chimérique	Intraveineux	5 mg/kg semaines 0-2-6 puis toutes les 4 à 8 semaines
Adalimumab	Anticorps monoclonal d'origine humaine	Sous-cutané	40 mg toutes les 2 semaines
Certolizumab pegol	Fragment Fab d'anticorps humanisé pégylé	Sous-cutané	400 mg semaines 0-2-4 puis 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines
Etanercept	Récepteur soluble	Sous-cutané	50 mg toutes les semaines ou 25 mg 2x/semaine
Golimumab	Anticorps monoclonal d'origine humaine	Sous-cutané	50 mg toutes les 4 semaines

(Adapté de réf.¹⁵).

TABLEAU 5

Prise en charge des spondyloarthropathies chez l'adulte

Extrait des recommandations 2015 du Collège américain de rhumatologie (ACR). SpA: spondyloarthropathie; nr-axSpA: spondyloarthropathie axiale non radiologique.

- En cas de SpA active, un traitement par AINS est fortement recommandé
- En cas de SpA active malgré un traitement par AINS, un traitement par anti-TNF est fortement recommandé
- En cas de nr-axSpA active malgré un traitement par AINS, un traitement par anti-TNF est recommandé conditionnellement
- Aucun anti-TNF particulier n'est recommandé sauf en cas de maladie inflammatoire intestinale ou d'atteinte ophtalmique concomitante
- En cas de SpA associée à une maladie intestinale inflammatoire, un traitement anti-TNF par anticorps monoclonal est fortement recommandé par rapport à l'étaanercept
- En cas de SpA active, une corticothérapie systémique est fortement déconseillée
- En cas de SpA active, une prise en charge de médecine physique (physiothérapie) est fortement recommandée

(Adapté de réf.16).

Dans la pratique, dans les SpA, les anti-TNF ne peuvent être prescrits en Suisse que par les rhumatologues, après accord préalable de l'assurance-maladie, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel selon la Liste des spécialités de l'Office fédéral de la santé publique. Avant de débiter un traitement par anti-TNF, un bilan doit être effectué et le statut vaccinal mis à jour (tableau 3). Les anti-TNF disponibles en Suisse et leurs posologies sont résumés dans le tableau 4.

RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT

Il n'existe pas de recommandations suisses concernant la prise en charge des SpA. Il faut ainsi se référer aux recommandations européennes publiées en 2006 et révisées en 2010 ou aux recommandations américaines révisées en 2015, résumées dans le tableau 5.^{6,16}

L'examen détaillé de ces recommandations dépasse le cadre de cet article. Concernant les traitements, elles s'accordent sur le fait que les AINS sont le traitement de première ligne chez les patients souffrant de douleurs et qu'ils peuvent être prescrits de manière chronique, tout en prenant en compte les effets secondaires potentiels. Les anti-TNF devraient être utilisés

chez les patients présentant une activité élevée de la maladie chronique malgré les traitements conventionnels, l'utilisation préalable d'un DMARD n'étant pas nécessaire au contraire de la polyarthrite rhumatoïde. L'utilisation d'un deuxième anti-TNF est possible, surtout en cas de perte d'efficacité du premier anti-TNF. Les corticostéroïdes systémiques ne sont globalement pas recommandés.

CONCLUSION

La prise en charge actuelle des SpA consiste en premier lieu en l'utilisation des AINS dont la posologie et la fréquence d'administration doivent être adaptées à l'activité de la maladie et au patient. En cas d'échec de plusieurs AINS, un traitement par anti-TNF est alors indiqué. Ces deux classes thérapeutiques peuvent induire des effets secondaires que le rhumatologue et le médecin traitant doivent connaître et traiter en conséquence. La physiothérapie à sec ou en piscine reste un élément essentiel dans la prise en charge des patients, complémentaire au traitement médicamenteux.

Conflit d'intérêts: Alexandre Dumusc a bénéficié du soutien de UCB, Pfizer, BMS et MSD pour la participation à des congrès de formation continue. Alexander So a bénéficié du soutien de Pfizer et IBSA pour la participation à des congrès de formation continue.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les AINS sont le traitement de première ligne des spondyloarthropathies
- Essayer plusieurs AINS à dose maximale et pendant une durée adéquate avant de retenir un échec de traitement aux AINS
- En cas d'échec de traitement par AINS, les anti-TNF sont le traitement de deuxième ligne des spondyloarthropathies avec atteinte axiale
- En cas d'échec d'un premier traitement par anti-TNF, surtout en cas de résistance secondaire, il peut être utile d'essayer un second anti-TNF

1 * Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). Cochrane Database Syst Rev 2015;7:CD010952.

2 Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: A Bayesian network meta-analysis of clinical trials. Ann Rheum Dis 2015; epub ahead of print.

3 Wanders A, Heijde D van der, Landewé R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. Arthritis Rheum 2005;52:1756-65.

4 Sieper J, Listing J, Podubny D, et al. Effect of continuous versus on demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years does not prevent radiographic progression of the spine: Results from a randomized prospective

multi-center trial (abstract). Ann Rheum Dis 2015; epub ahead of print.

5 Swissmedic. Information sur le médicament. (Internet). Lien: www.swissmedic.ch/. Accédé le 28.12.2015.

6 ** Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol 2015; epub ahead of print.

7 * Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev 2015;4:CD005468.

8 Callhoff J, Sieper J, Weiß A, et al. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: A meta-analysis. Ann Rheum Dis 2015;74:1241-8.

9 Lubrano E, Perrotta FM, Marchesoni A, et al. Remission in nonradiographic axial

spondyloarthritis treated with anti-tumor necrosis factor- α drugs: An Italian multi-center study. J Rheumatol 2015;42:258-63.

10 Ciurea A, Scherer A, Exer P, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: Results from a large observational cohort. Arthritis Rheum 2013;65:3096-106.

11 Ciurea A, Scherer A, Weber U, et al. Impaired response to treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors in smokers with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2015; epub ahead of print.

12 Ciurea A, Weber U, Stekhoven D, et al. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis: Comparison between private rheumatology practices and academic centers in a large observational cohort. J Rheumatol 2014;42:1-5.

13 Pereira R, Lago P, Faria R, et al. Safety of anti-TNF therapies in immune-mediated

inflammatory diseases: Focus on infections and malignancy. Drug Dev Res 2015; epub ahead of print.

14 Germano V, Cattaruzza M, Osborn J, et al. Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF- α antagonists. J Transl Med 2014; 12:77.

15 Société suisse de rhumatologie. Recommandations de traitement. (Internet). www.rheuma-net.ch/Richtlinien, accédé le 28.12.2015.

16 * Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011;70:896-904.

* à lire

** à lire absolu