

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2014

Thèse n°

### **THESE**

POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
**(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 5 septembre 2014 à Poitiers  
par **Melle Timothée Grange**

#### Titre

Adaptation thérapeutique dans les spondyloarthrites.  
Intérêt des dosages sanguins des anti-TNF $\alpha$ .

#### COMPOSITION DU JURY

**Président** : Madame le Professeur Françoise Debais

**Membres** : Madame le Professeur Elisabeth Solau-Gervais

Monsieur le Professeur Pascal Roblot

Monsieur le Professeur Denis Mulleman

**Directeur de thèse** : Madame le Professeur Elisabeth Solau-Gervais



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2013 - 2014

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie (**urnombre**)
15. DROUOT Xavier, physiologie
16. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
17. EUGENE Michel, physiologie (**urnombre**)
18. FAURE Jean-Pierre, anatomie
19. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
30. HERPIN Daniel, cardiologie
31. HOUETO Jean-Luc, neurologie
32. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
33. IRANI Jacques, urologie
34. JABER Mohamed, cytologie et histologie
35. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
36. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation  
(**de septembre à décembre**)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino- Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
44. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
45. MACCHI Laurent, hématologie
46. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (**urnombre**)
47. MARECHAUD Richard, médecine interne
48. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
49. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
50. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
51. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
52. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
53. NEAU Jean-Philippe, neurologie
54. ORIOT Denis, pédiatrie
55. PACCALIN Marc, gériatrie
56. PAQUEREAU Joël, physiologie
57. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
58. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
59. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
60. POURRAT Olivier, médecine interne
61. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
62. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
63. RICHER Jean-Pierre, anatomie
64. ROBERT René, réanimation
65. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
66. ROBLOT Pascal, médecine interne
67. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
68. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
69. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
70. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
71. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
72. TOUCHARD Guy, néphrologie
73. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
74. WAGER Michel, neurochirurgie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. HURET Jean-Loup, génétique
13. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
14. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
15. MIGEOT Virginie, santé publique
16. ROY Lydia, hématologie
17. SAPANET Michel, médecine légale
18. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
19. THILLE Arnaud, réanimation
20. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

**Professeur des universités de médecine générale**

GOMES DA CUNHA José

**Professeur associé des disciplines médicales**

MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique

**Professeur associé de médecine générale**

VALETTE Thierry

**Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

BINDER Philippe  
BIRAULT François  
FRECHE Bernard  
GIRARDEAU Stéphane  
GRANDCOLIN Stéphanie  
PARTHENAY Pascal  
VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

DEBAIL Didier, professeur certifié  
LILWALL Amy, maître de langues étrangères

**Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine**

MAGNET Sophie, microbiologie, bactériologie

**Professeurs émérites**

1. DABAN Alain, oncologie radiothérapie
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
3. GIL Roger, neurologie
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONToux Daniel, rhumatologie (ex émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
16. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
17. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
18. GOMBERT Jacques, biochimie
19. GRIGNON Bernadette, bactériologie
20. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
21. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
22. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex émérite)
23. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
24. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
25. MARILLAUD Albert, physiologie
26. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## REMERCIEMENTS

**A MON JURY,**

A Madame le Professeur Françoise Debiais,

---

Qui me fait l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie de m'avoir accompagné tout au long de mon internat, de m'avoir soutenue pour la suite et de m'avoir enrichie de votre humanité.

C'est avec un très grand plaisir que je poursuivrais ma formation à vos côtés.

Je profite de l'occasion pour vous faire part de mon profond respect.

A Madame le Professeur Elisabeth Solau-Gervais,

---

Tu m'as fait l'honneur de diriger ce travail avec toute la simplicité qui te caractérise.

Je te remercie de m'avoir fait bénéficier de ton expérience, de ta vision de la vie et de ton dynamisme quotidien durant ces années.

Je te fais part de mon respect sincère et de mon réel plaisir de poursuivre mon apprentissage avec toi.

A Monsieur le Professeur Pascal Roblot,

---

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse.

Je vous remercie pour votre présence en ce jour important et votre soutien à toute heure lors de mon passage dans votre service. Vous m'avez permis de profiter de votre enseignement dans une ambiance agréable, pour ne pas dire conviviale. Votre humanité à mon égard a été d'un réel réconfort dans les moments difficiles.

Je vous fais part de mon profond respect

A monsieur le Professeur Denis Mulleman,

---

Je vous remercie pour votre participation à mon jury de thèse et pour vos enseignements tout au long de mon internat, mais également, sur les bancs de la faculté de Médecine de Tours durant mon externat.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Isabelle Azais,

---

Merci de m'avoir permis de profiter de vos connaissances et de votre bienveillance durant mon internat.

Vous m'avez appris la rigueur nécessaire à un travail bien fait.

Pour tout ce que vous m'avez apporté, vous avez mon profond respect.

A Madame le Docteur Rachel Brault,

---

Merci pour ta disponibilité et ton énergie dans le service ... et dans les salles de danse.

Je sais pouvoir compter sur toi si besoin.

Avec toute mon amitié.

A Madame le Docteur Géraldine Durand,

---

Merci pour ta gentillesse, ton aide, ton temps et tes connaissances distillés chaque jour dans le service, en échographie ... et en dehors. Merci d'avoir été un réel soutien et d'avoir rendu mes stages plus souriants.

Avec toute mon amitié.

A Julien Girodon,

---

Notre « coq », chef de bande de toutes ses filles...

Merci pour ta présence, ta disponibilité, ta bonne humeur (souvent) et ton enseignement quotidien. Notre réussite est un peu grâce à toi.

Avec toute mon amitié.

A Anne-Lise et Aurélie,

---

Chefs mais pas trop, avant tout amies.

Nous formons une équipe soudée depuis le début, en stage, aux SRO, en DU ... et pour tout le reste (sauf les trajets en voiture, question de goûts musicaux).

Merci pour votre enthousiasme, votre bonne humeur, votre gentillesse et votre soutien.

Avec vous cela a été plus simple.

Avec toute mon amitié.

A Anne (difficile de ne pas préciser Fradin mais pour l'occasion, exceptionnellement),

Mon binôme et bien plus.

Quelle chance de s'être trouvées là. Merci d'avoir chanté, rigolé, râlé et travaillé avec moi. Merci d'avoir rendu joyeuses toutes mes journées studieuses et fastidieuses.

Merci d'être aussi et surtout une amie.

A mes co-internes de Rhumatologie,

Edith, Antoine, Chloé et Justine avec qui j'ai partagé des staffs, de nombreux « bons à signer », des ponction-infiltrations en tout genre et surtout des bons moments de complicité.

A l'ensemble du service de Rhumatologie,

Marie-Isabelle, infirmières, aide-soignantes et secrétaires, merci pour votre aide et pour ces moments partagés avec le sourire.

Au service de Médecine et Rhumatologie de la Rochelle,

Armel, Bruno et Claire, je vous remercie pour votre disponibilité, votre simplicité, vos connaissances et tous les excellents moments passés ensemble dans votre service.

Merci de m'avoir permis de travailler avec votre trio indescriptible.

Avec toute mon amitié.

Au service de médecine physique et réadaptation,

A toute l'équipe médecin, internes, kiné et infirmières, merci de m'avoir soutenue (et supportée) avec le sourire pendant l'écriture de ma thèse.

Au Docteur David Ternant,

Pour son aide précieuse.

## A MES AMIS,

Aux Tourangeaux,

---

A Jacqueline, Alexandre, Jonathan, Gabrièle, Alexandra, Joséphine, François, Lucie, Benjamin et Margaux qui m'ont fait rire souvent, fait travailler quand il le fallait (vraiment) et soutenue à chaque instant.

Merci pour ces merveilleuses années avec vous, ma réussite est un peu grâce à chacun d'entre vous. Merci pour tous ces souvenirs et les nombreux à créer.

Aux Pictaviens,

---

A Olivier, Matthias, Karine et les autres... l'équipe de neurologie avec laquelle tout à commencer. Une bande soudée dans la difficulté, grâce à votre soutien, vos imitations et nos chansons les obstacles paraissaient surmontables.

A Bettina, Sophie, Anne, Vincent, Val et Jim. Merci pour votre amitié sans limite, pour les fous rires, les régates, les soirées et le réconfort de chaque instant que vous m'avez apportés pendant ces années. Merci d'avoir fait de Poitiers, une ville agréable.

A la famille Brossard,

---

Merci pour votre compréhension et votre soutien sans faille.

## A MA FAMILLE,

A mes Parents,

---

Je ne peux énumérer ici tout ce pourquoi j'aimerais vous remercier, pudeur oblige. Alors merci pour toutes ces innombrables choses, petites et grandes, qui font ce que je suis aujourd'hui. Merci de toujours avoir eu confiance. Merci pour votre amour infailible. Merci pour tout ce que vous êtes, vous êtes mes parents adorés.

A Candice,

---

Ma sœur... si forte, si drôle, si « folle », si génialement parfaite. Merci pour ces cicatrices, preuves indélébiles de notre merveilleuse enfance. Merci d'être là.

A Granny,

---

C'est une chance de t'avoir près de moi aujourd'hui. Merci d'être encore dynamique, râleuse et pleine d'histoires à partager. J'espère, malgré ma voie scientifique, te rendre fière.

A mon Paul,

---

Merci pour ton implication dans ce travail et pour ton soutien quotidien. Merci de me faire rire, de m'écouter (chanter), de me faire danser et de me faire rêver.

Merci pour la vie précieuse que nous vivons.

Merci pour ton amour.

## Table des matières

<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<b>1.1 Définition des spondyloarthrites</b>	<b>13</b>
<b>1.2 Epidémiologie</b>	<b>14</b>
<b>1.3 Etiologie</b>	<b>15</b>
1.3.1 Facteurs génétiques	15
1.3.2 Facteurs environnementaux	16
<b>1.4 Physiopathologie</b>	<b>16</b>
<b>1.5 Manifestations cliniques</b>	<b>18</b>
<b>1.6 Critères de classification</b>	<b>19</b>
<b>1.7 Critères d'évaluation</b>	<b>21</b>
<b>1.8 Traitement</b>	<b>24</b>
1.7.1 Non pharmacologiques	24
1.7.2 Pharmacologiques	24
<b>1.9 Concentrations sériques d'anti-TNF et anti-corps anti-médicament</b>	<b>29</b>
<b>2. PATIENTS ET METHODES</b>	<b>33</b>
<b>3. RESULTATS</b>	<b>35</b>
<b>3.1 Cohorte</b>	<b>35</b>
<b>3.2 Dosages</b>	<b>36</b>
<b>3.3 L'utilisation des dosages</b>	<b>38</b>
<b>3.4 Les dosages réalisés chez les patients en rémission</b>	<b>40</b>
3.4.1 Attitudes thérapeutiques (comparaison des groupes 1 et 2)	40
3.4.2 Comparaison de l'évolution à 1 an du groupe 1 et du groupe 2	42
3.4.3 Caractéristiques cliniques en fonction des concentrations sériques du médicament	45
<b>3.5 Les dosages réalisés chez les patients en échec</b>	<b>47</b>
3.5.1 Attitudes thérapeutiques (comparaison des groupes 3 et 4)	47
3.5.2 Attitudes thérapeutiques et concentrations sériques	49
3.5.3 Influence de la concentration sérique sur le maintien de la majoration de traitement	51
<b>4. DISCUSSION</b>	<b>57</b>
<b>5. CONCLUSION</b>	<b>65</b>
Annexes	66
Bibliographie	69

## **ABREVIATIONS**

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARN : Acide ribonucléique

ARTS : Aminopeptidase regulator of TNFR1 shedding

ASAS : Assessment of spondyloarthritis society

ASDAS : Ankylosing spondylitis disease activity score

BASDAI : Bath ankylosing spondylarthritis disease activity index

BASFI : Bath ankylosing spondylarthritis functional index

CHU : Centre hospitalier universitaire

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CD 163 : Cluster de différenciation 163

CRP : C-reactive protein

CRI : Club Rhumatismes et Inflammation

ELISA : The enzyme-linked immunosorbent assay

ERAP : Endoplasmic réticulum associated amino peptidase

EVA : Evaluation visuelle analogique

HLA : Human leucocyte antigène

IL-1, IL-6 : Interleukine 1, Interleukine 6

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MICI : Maladie inflammatoire chronique intestinale

PR : Polyarthrite rhumatoïde

SA : Spondyloarthrite

TDM : Tomodensitométrie

TNF $\alpha$  : Tumor necrosis factor  $\alpha$

## **1. INTRODUCTION**

### ***1.1 Définition des spondyloarthrites***

En 2012, la Société Française de Rhumatologie (SFR) a revu la nomenclature des spondyloarthrites (SA) faisant disparaître les termes « spondylarthrite ankylosante » et « spondyloarthropathie » pour ne retenir que celui de spondyloarthrite.

Les spondyloarthrites correspondent à un groupe de rhumatismes inflammatoires présentant des caractéristiques communes sur le plan clinique, immunogénétique et radiologique. Elles incluent également les arthrites réactionnelles, les rhumatismes psoriasiques, les atteintes articulaires associées aux entéropathies inflammatoires et les formes indifférenciées (1). Ces différentes atteintes sont maintenant classées de la façon suivante : spondyloarthrites axiales avec ou sans signes radiographiques, spondyloarthrites périphériques articulaires érosives ou non et les spondyloarthrites périphériques enthésitiques ; en précisant, pour chacune, les éventuels signes extra-articulaires associés (tableau 1)(2).

Cette nouvelle nomenclature a été proposée en France pour être en accord avec les nouveaux critères de classification élaborés par le groupe ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) en 2011 (Figure 1&2), afin de permettre un diagnostic plus facile et précoce des SA (3)(4).

---

## Terminologie permettant de décrire le phénotype clinique d'un patient atteint de spondyloarthrite

---

### *Spondyloarthrites axiales*

- Non radiographiques\*
- Radiographiques\*

### *Spondyloarthrites périphériques articulaires*

- Erosives\*
- Non érosives\*

### *Spondyloarthrites périphériques enthésitiques\**

---

\*ajouter ici les éventuelles manifestations extra-articulaires concomitantes pour mieux caractériser le phénotype de l'atteinte (avec : psoriasis, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, uvéite antérieure)

---

Tableau 1 : terminologie permettant de décrire le phénotype clinique d'un patient atteint de spondyloarthrite (2)

## **1.2 Epidémiologie**

La prévalence des spondyloarthrites est liée à celle du HLA B27 et est variable selon les populations étudiées. En France, la prévalence des spondyloarthrites est évaluée à 0,30% (5). Ce chiffre diminue avec l'âge. L'âge moyen de survenue de la maladie est de 26 ans et dans 80% des cas les premiers symptômes apparaissent avant 30 ans (6). La prévalence de la maladie semble identique actuellement dans les 2 sexes en France (7), mais reste prédominante chez les hommes au niveau mondial (sex ratio moyen 2 hommes pour 1 femme) (8).

## ***1.3 Etiologie***

Les mécanismes déclenchants de la maladie ne sont pas, à ce jour, complètement élucidés mais certains facteurs génétiques et environnementaux prédisposent au développement des SA.

### ***1.3.1 Facteurs génétiques***

Le caractère familial des SA a été affirmé par un fort taux de concordance entre jumeaux monozygotes et par l'héritabilité élevée chez les personnes apparentées à des sujets atteints (9). Ce caractère familial est fortement en faveur du rôle de facteurs génétiques dans la susceptibilité à la maladie. Le facteur génétique majeur dans les SA, est l'antigène humain leucocytaire B27 (HLA B27), appartenant au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I, mais sa présence à lui seul ne suffit pas à développer la maladie. En France, 7 à 8 % de la population est porteuse du HLA B27 et seulement 6% des porteurs développeront la maladie. L'antigène HLA B27 est présent chez 60% des patients atteints de SA et chez 90 à 95% des patients atteints d'une SA axiale (5).

Néanmoins les SA se présentent comme des maladies polygéniques. Le rôle spécifique du HLA B27 dans la pathogénèse de la maladie est encore mal connu (10) et cet allèle contribue à moins de 50% de la prédisposition génétique dans les SA (11)(12). Plusieurs gènes de susceptibilité sont actuellement pressentis. Pour 2 d'entre eux leurs rôles dans les SA ont été démontrés :

- Le gène codant pour le récepteur de l'interleukine 23 (IL23R). A l'état physiologique, l'IL23R a une action anti-inflammatoire en empêchant l'activation des cellules Th17,

sécrétrices d'interleukines 17 (cytokine pro-inflammatoire). La mutation de ce gène, par la perte d'un acide aminé, entraîne une perte de ces fonctions et favorise donc l'inflammation.

- Et le gène ERAP 1 (ou ARTS1) qui code pour une aminopeptidase du réticulum endoplasmique. Cette enzyme permet à l'état physiologique de cliver les récepteurs cellulaires de certaines cytokines pro-inflammatoires, les rendant ainsi non fonctionnelles. Lorsque l'enzyme est modifiée, les récepteurs ne sont plus clivés favorisant le mécanisme pro-inflammatoire (13)(14)(15).

### 1.3.2 Facteurs environnementaux

Les souris transgéniques pour le HLA B27 ne développent pas de SA lorsqu'elles sont élevées en milieu stérile. Des facteurs environnementaux sont suspectés, notamment les microbiotes (16). Les microbiotes intestinaux, dans le modèle murin, semblent actuellement indispensables à l'apparition des symptômes de SA car en fonction de l'ambiance bactérienne, les souris transgéniques vont plus ou moins développer les symptômes de la maladie (17)(18).

## **1.4 Physiopathologie**

Les processus inflammatoires surviennent principalement au niveau de 2 tissus : l'enthèse et le tissu synovial. L'enthèse correspond à la zone d'insertion dans l'os, des ligaments, des tendons et de la capsule articulaire. L'inflammation locale, la destruction osseuse, la réparation osseuse puis l'ankylose sont les 4 stades successifs décrits sur les enthèses dans les SA.

L'infiltrat inflammatoire composé principalement de lymphocytes et de macrophages, provoque au contact de l'os une ostéite qui subira dans un second temps un processus de cicatrisation excessive conduisant à une fibrose puis à une ossification. Cette dernière phase est finalement responsable des enthésophytes (syndesmophytes au niveau du rachis). L'inflammation chronique se développe plus facilement dans les tissus proches et au contact des enthèses car ils sont plus accessibles à l'infiltration cellulaire et à l'angiogénèse. L'atteinte du tissu synovial (synovite) débute donc par une inflammation de la capsule articulaire qui s'étend secondairement à l'ensemble du tissu synovial (6)(19).

Dans ces synovites, un taux élevé de facteur pro-angiogénique (VEGF) est retrouvé, ainsi qu'un fort taux de macrophages CD163+ dans l'infiltrat cellulaire. Ces macrophages CD163+ produisent une quantité plus importante de TNF $\alpha$ , cytokine pro inflammatoire (20). Le TNF $\alpha$  a également été retrouvé sous forme ARNm dans les articulations sacro-iliaques chez les patients atteints de SA active (21)(22). Le taux sanguin de TNF $\alpha$  est aussi plus élevé lors de poussée de leur rhumatisme inflammatoire (23).

Plus récemment une nouvelle cytokine pro-inflammatoire a été découverte intervenant dans la physiopathologie des SA : l'interleukine 23 (IL-23). Produite par les cellules dendritiques et les macrophages, stimulée par certaines infections, elle a un rôle central dans la régulation des mécanismes cellulaires de l'inflammation. L'IL-23 induit la polarisation de cellules CD4+ (lymphocyte T auxiliaires) naïves en cellules Th17 (lymphocyte T auxiliaire ayant acquis la capacité de produire de l'interleukine 17). Ces dernières sécrètent alors de l'interleukine 17 (IL-17), cytokine pro-inflammatoire qui

facilite la production d'autres cytokines pro-inflammatoires comme IL-6, l'IL-1 et le TNF $\alpha$  (13)(15)(24). Le taux sérique d'IL-17 et le nombre de cellules Th17 circulantes se sont révélés être plus élevés chez les patients atteints de SA (25)(26).

### ***1.5 Manifestations cliniques***

Les manifestations cliniques des SA regroupent principalement des atteintes axiales (rachialgies lombaires ou dorso-lombaires, sacroiliites) et des atteintes articulaires périphériques (mono ou oligo-arthrites, talalgies, dactylites) pouvant s'associer entre elles ou non. Ces manifestations articulaires sont d'horaire inflammatoire comprenant des réveils nocturnes (en seconde partie de nuit) et une raideur articulaire matinale. Le plus souvent ces atteintes sont sensibles aux AINS. Les atteintes articulaires peuvent être accompagnées d'atteintes extra-articulaires (uvéite antérieure, psoriasis, entéropathies inflammatoires et atteintes génito-urinaires pour les plus fréquentes) et plus rarement de signes généraux (asthénie, anorexie et fièvre). Des manifestations cardiaques (insuffisance aortique et trouble de la conduction) et respiratoires (syndrome restrictif) peuvent grever le pronostic (19).

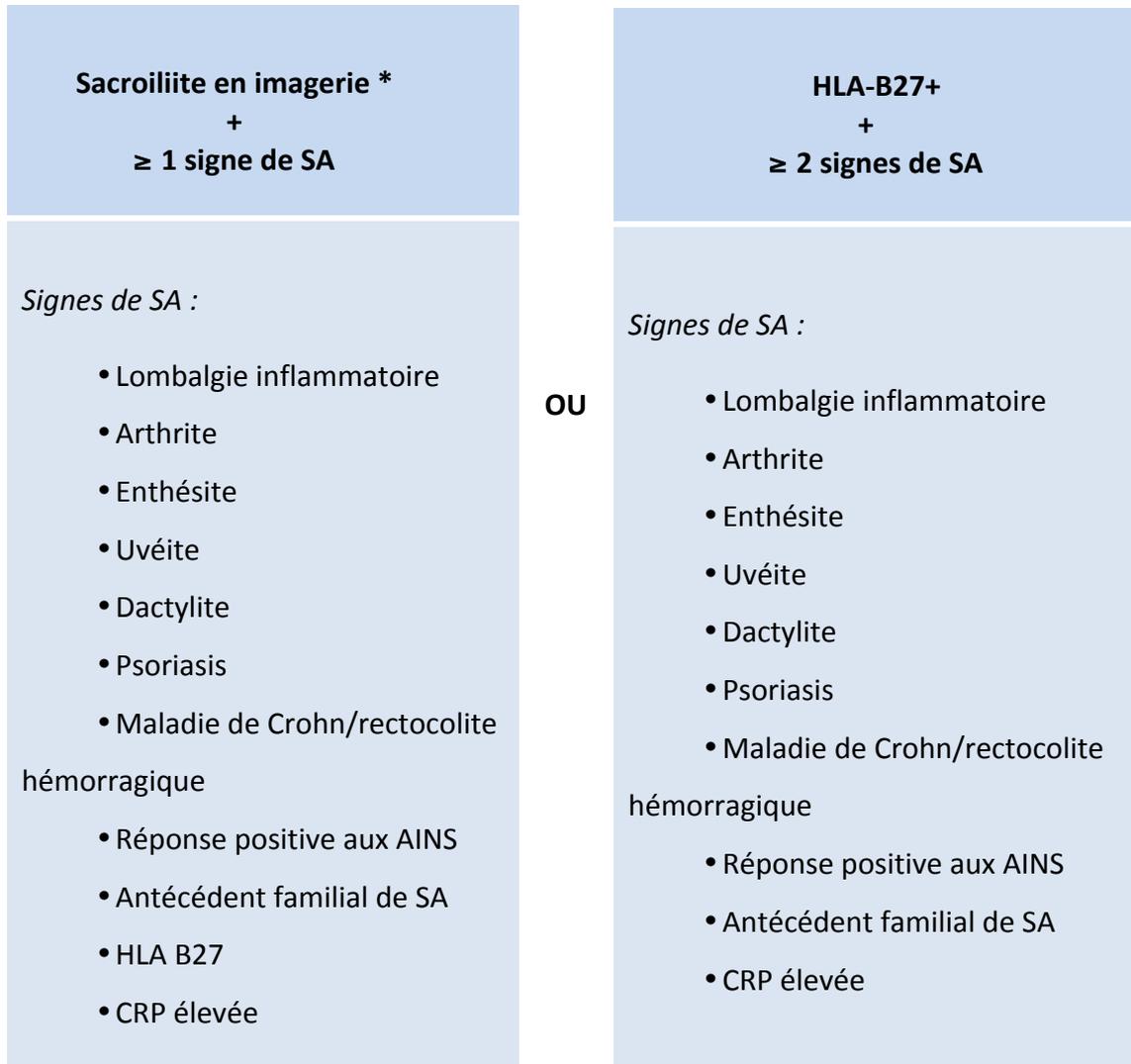
Par ailleurs, dans les rhumatismes inflammatoires chroniques les risques cardiovasculaires sont augmentés. Les cardiopathies ischémiques sont multipliées par 1,2, l'athérosclérose est multipliée par 1,5 et les facteurs de risque cardiovasculaires sont multipliés par 1,3 à 1,7 par rapport à la population générale (27)(28). Le risque de développer des complications osseuses, comme l'ostéoporose est également majoré chez les atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques (5)(29)(30)(31).

## ***1.6 Critères de classification***

Les derniers critères de classification retenus sont les critères ASAS. Ces critères élaborés en 2011 ont permis de prendre en compte les formes radiologiques et pré-radiologiques, décrites grâce à l'IRM, dans les formes axiales et ont modifié l'approche diagnostique de ces dernières. Dorénavant la présence de sacroiliite à l'imagerie n'est plus indispensable au diagnostic de spondyloarthrite axiale. Il se fait, grâce à ces nouveaux critères, soit par la voie de l'imagerie (sacroiliite radiologique ou IRM) soit par la voie du HLA B27 qui est maintenant considéré comme un critère de classification principal.

Ces nouveaux critères permettent aussi un diagnostic plus facile des formes périphériques en retenant peu de signes, mais des signes typiques (Figures 1&2) (4).

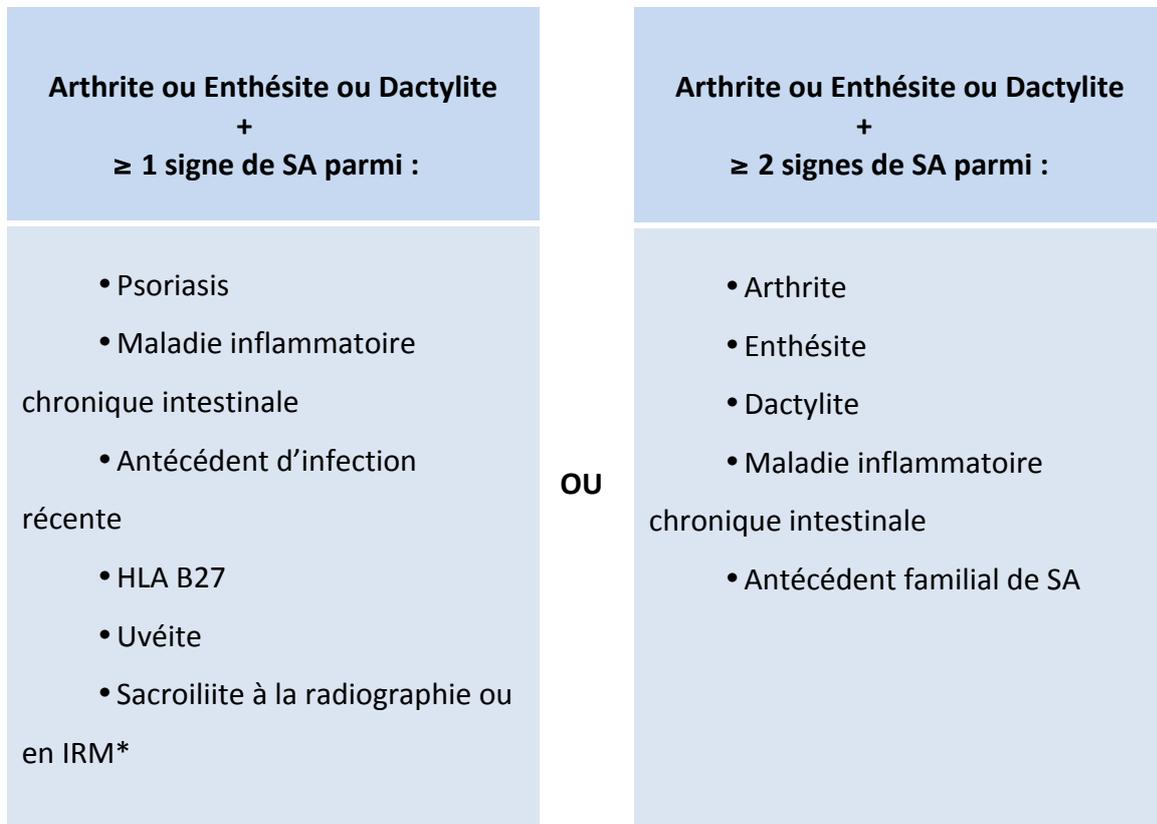
Chez les patients ayant des rachialgies depuis 3 mois et avec début des symptômes < 45 ans :



\*Inflammation active visible à l'IRM, suggérant une sacroiliite associée à une SA ou sacroiliite radiologique selon les critères de New York modifiés (32)

Figure 1 : critères ASAS de spondyloarthrite axiale (4)

*Chez les patients avec des symptômes périphériques dont l'âge au diagnostic est < 45 ans*



\*Inflammation active visible à l'IRM, suggérant une sacroiliite associée à une SA ou sacroiliite radiologique selon les critères de New York modifiés (32)

Figure 2 : critères ASAS de spondyloarthrite périphérique (4)

### **1.7 Critères d'évaluation**

Plusieurs outils d'évaluation des SA sont actuellement disponibles. Pour les formes de SA périphériques, l'activité de la maladie est évaluée principalement sur l'EVA douleur et le nombre d'articulations gonflées et douloureuses (33). La réponse aux traitements est elle définie par l'amélioration d'au moins 30% du nombre d'articulations gonflées et du nombre d'articulations douloureuses (34).

Les principaux utilisés dans les formes axiales sont, pour les indices d'activité, le BASDAI (annexe 1) et l'ASDAS (annexe 2) et, pour les indices fonctionnels, le BASFI (annexe 3) (35)(36). Le BASDAI est un indice composite d'activité de la maladie mais est d'une grande subjectivité ne prenant pas en compte les paramètres biologiques (CRP) contrairement à l'ASDAS qui combine les données cliniques et biologiques.

Un score BASDAI  $\geq 4$  et/ou un score ASDAS  $\geq 3,5$  signe une activité élevée de la maladie (37)(38). Actuellement pour définir la rémission dans les SA, il peut être fait appel à 2 options : soit considérer un score ASDAS bas puisqu'un score  $< 1,3$  définit une maladie inactive (38) soit considérer la définition de rémission partielle proposée par l'ASAS. Cette dernière est définie par un état de faible niveau d'activité qui correspond à des valeurs inférieures à 20mm dans chacun des 4 items suivants :

- la fonction physique (mesurée par l'indice BASFI),
- la douleur axiale (mesurée sur une échelle EVA de 0 à 100mm),
- la raideur matinale (évaluée par la moyenne des 2 dernières questions de l'indice BASDAI)
- l'appréciation globale de la maladie par le patient (évaluée sur une échelle variant de 0 à 100mm) (39).

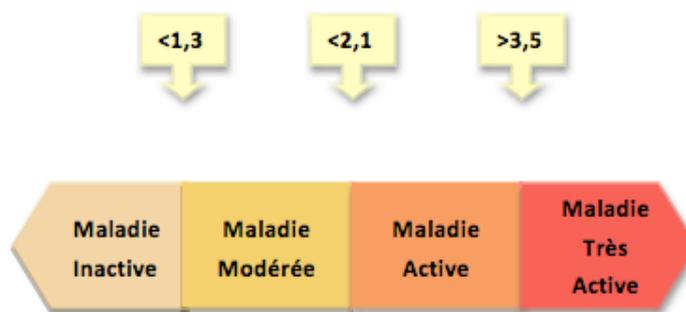
Pour les formes axiales, la réponse aux traitements est définie dans les études par la réponse ASAS 20 correspondant à une amélioration  $\geq 20\%$  d'au moins 3 des 4 items cités ci-dessus avec une amélioration de 10mm sur EVA et sans dégradation  $\geq 20\%$  du 4<sup>ième</sup> item (40).

Mais actuellement les sociétés savantes nationales et internationales s'appuient pour définir une réponse aux traitements :

- pour l'indice BASDAI, sur l'obtention d'une diminution de l'indice de 50% ou d'une diminution d'au moins 20 points sur une échelle de 100 (34)(41)

- pour le score ASDAS, sur une différence de 1,1 point au minimum, une différence de 2 correspondant à une réponse majeure au traitement (Figure 3) (38).

1. valeurs seuils de l'activité de la maladie



2. seuils d'amélioration de la maladie

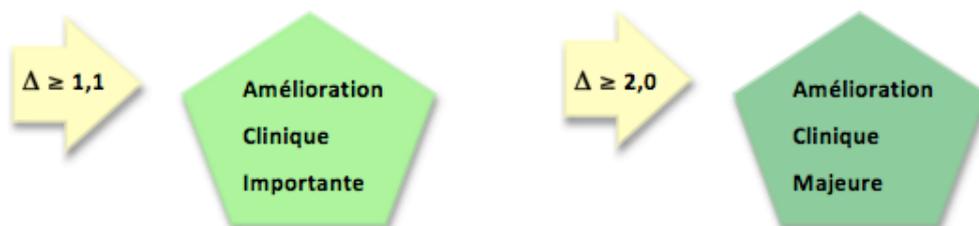


Figure 3 : valeurs limites du score ASDAS (38)

## ***1.8 Traitement***

L'objectif idéal du traitement des SA est de contrôler les symptômes, l'inflammation et de prévenir l'apparition de dommages structuraux. Il doit améliorer la qualité de vie en préservant ou en restaurant les capacités fonctionnelles et l'autonomie des patients.

La prise en charge du patient doit être globale et la plus précoce possible ; elle s'appuie sur des modalités pharmacologiques et non pharmacologiques (42)(43).

### ***1.7.1 Non pharmacologiques***

L'arrêt du tabac doit être encouragé pour chaque patient atteint de SA, sa consommation étant associée à une augmentation de l'activité et de la sévérité de la maladie (44)(45). Par ailleurs, une prise en charge rééducative et les programmes d'éducation thérapeutique semblent avoir un effet favorable sur les indices d'activité et fonctionnel (BASDAI et BASFI) (42)(46).

### ***1.7.2 Pharmacologiques***

Le traitement de première intention dans les SA sont les AINS. Ils permettent un contrôle efficace de la maladie et possèdent, en plus, un effet structural dans les formes axiales (47)(48)(49).

Les traitements de fond conventionnels synthétiques (méthotrexate, leflunomide et sulfasalazine) n'ont aucune indication dans les atteintes axiales ou

enthésitiques isolées (50). Dans les formes périphériques insuffisamment contrôlées par les AINS, bien que les arguments scientifiques soient faibles (42) et que le MTX ait vu son efficacité remise en cause dans le rhumatisme psoriasique, les recommandations 2014 de la SFR les comptent toujours dans le traitement de référence des SA périphériques (51)(52)(53).

Enfin les anti-TNF $\alpha$  peuvent être proposés, en l'absence de contre-indication, aux patients ayant une activité persistante de la maladie, malgré un traitement conventionnel bien conduit. Les indications pour débiter un traitement par anti-TNF $\alpha$  ont fait l'objet de recommandations par la SFR en 2014 (Figure 4) (34)(42). Dans les formes axiales, l'échec au traitement conventionnel est défini par l'échec de 3 AINS, à la dose optimale tolérée, utilisée sur une période totale d'au moins 3 mois. Dans les formes périphériques, celui-ci est défini par la persistance d'une maladie active, malgré au moins 4 mois d'un traitement de fond conventionnel synthétique (34)(54).

SA axiale	SA périphérique articulaire	SA périphérique enthésitique
Réponse AINS insuffisante + BASDAI $\geq 4^*$ Ou ASADAS $\geq 2,1^*$	Réponse AINS insuffisante ET $\geq 1$ DMARD + NAG et NAD $\geq 3^{**}$	Réponse AINS insuffisante ET +/- 2 infiltrations locales + signes objectifs d'inflammation et douleur $\geq 5$ (item 4 du BASDAI)

ET

#### Signes objectifs d'inflammation (synovites, CRP, imagerie)

***En leur absence* : avis d'experts, prenant en compte également les manifestations extra articulaires et leur évolutivité (uvéite, MICI, psoriasis), l'évolution structurale et le retentissement fonctionnel**

\* valeur plus basse, en cas de prise quotidienne de dose maximale d'AINS

\*\* nombre inférieur si coxite ou arthrite réfractaire aux infiltrations ou progression radiographique

BASDAI, ASDAS, NAD, NAG, CRP : constatés à 2 visites à 1 mois d'intervalle

Figure 4 : indication d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  dans les spondyloarthrites (recommandations SFR 2014)

A ce jour, 5 molécules anti-TNF $\alpha$  sont disponibles dans les SA :

- l'Infliximab (REMICADE®) anticorps monoclonal chimérique (murin-humain), administré par voie intraveineuse à la dose de 5mg/kg/6 à 8 semaines (55)(56)
- l'Adalimumab (HUMIRA®) anticorps monoclonal humanisé, administré par voie sous cutanée à la dose de 40 mg/2 semaines (57)(58)
- l'Etanercept (ENBREL®) récepteur soluble, administré par voie sous cutanée à la dose de 50mg/semaine (59)(60)
- le Golimumab (SIMPONI®) anticorps monoclonal humain, administré par voie sous cutanée à la dose de 50mg/mois (61)(62)
- le Certolizumab pegol (CIMZIA®) fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant, administré par voie sous cutanée à la dose de 200mg/2 semaines (alternative de 400mg/4 semaines) qui a obtenu très récemment son AMM dans les spondyloarthrites (fin 2013) mais qui n'a actuellement pas de remboursement (63)(64).

Les contre-indications sont vérifiées pour chaque molécule avant l'introduction du traitement grâce à un bilan pré-thérapeutique (65). Ce bilan pré-thérapeutique recommandé est disponible dans les fiches pratiques sur le site du CRI (<http://www.cri-net/com/>). Les principales contre-indications sont les infections aiguës ou chroniques, les situations à haut risque infectieux, les néoplasies et hémopathies (avant 5 ans de rémission), l'insuffisance cardiaque sévère, les pathologies neurologiques démyélinisantes ainsi que la grossesse et l'allaitement.

Une rotation d'anti-TNF $\alpha$  est possible en cas d'échec à l'une des molécules (66)(67)(68).

Deux nouvelles molécules sont en cours d'évaluation et pourraient augmenter nos possibilités thérapeutiques : l'anti-IL17 (SECUKINUMAB®) et l'anti-IL23 (USTEKINUMAB®) (69)(70)(71)(72).

L'utilisation des anti-TNF $\alpha$  a changé la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques dont les spondyloarthrites (SA). Avant leur arrivée, seuls les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avaient prouvé leur efficacité dans les formes axiales (47) ; et le traitement des atteintes périphériques était limité aux traitements de fond conventionnels synthétiques qui ont peu de preuves scientifiques (50)(73).

Différentes études randomisées ont démontré l'efficacité clinique et biologique des anti-TNF $\alpha$  dans les SA (55)(57)(59)(61)(63), en améliorant les manifestations cliniques [BASDAI, échelle visuelle analogique douleur (EVA)] mais aussi les paramètres inflammatoires intégrés dans le score ASAS. Cependant 40% des malades ne répondent pas de manière satisfaisante à un premier anti-TNF $\alpha$  (74). Une rotation entre les différents anti-TNF $\alpha$  est alors possible et permet une amélioration du nombre de répondeurs (66)(75).

Contrairement à la polyarthrite rhumatoïde (PR), aucun autre bio-médicament n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des SA (76)(77)(78)(79). Les possibilités thérapeutiques sont donc restreintes à la seule classe des anti-TNF $\alpha$  qui comprend 5 molécules (infliximab, adalimumab, étanercept, golimumab et certolizumab pegol). Il apparaît donc important d'optimiser chacun des traitements dans les SA.

## ***1.9 Concentrations sériques d'anti-TNF et anti-corps anti-médicament***

Pour l'optimisation, un suivi thérapeutique pharmacologique a été proposé depuis 2002 (80). Ce suivi thérapeutique pharmacologique peut être fait soit par le dosage de la concentration sérique d'anti-TNF $\alpha$  soit par celui des anticorps (Ac) anti-médicament. Même si initialement les études se sont davantage intéressées au dosage des Ac anti-médicament dans le cadre d'une allergie ou d'un échappement à l'infliximab, l'intérêt se porte actuellement plus sur le dosage sanguin des concentrations sériques.

En effet, le dosage des anticorps est difficile et est souvent perturbé par des faux négatifs lorsque les concentrations sériques de médicament sont élevées. De plus, la présence d'anticorps anti-médicament abaisse les concentrations sériques, hors ce sont bien ces dernières qui nous intéressent et qui influencent la réponse clinico-biologique (81)(82)(83). Par ailleurs, certains patients ont vu leurs anticorps disparaître ou diminuer après majoration du traitement (84)(83)(85). Et chez d'autres, les anticorps anti-médicaments ont disparu entre 2 prélèvements successifs, la notion d'une immunogénicité transitoire est alors évoquée (86). Ces données compliquent d'autant plus leur interprétation.

Par contre, certaines données de la littérature ont permis de faire une corrélation entre concentration sérique d'anti-TNF $\alpha$  et réponse clinique dans les SA. Une concentration sérique élevée serait corrélée à une bonne réponse clinico-biologique, et inversement, une concentration sérique faible serait corrélée à une moins bonne réponse (81)(82)(87).

Les données pharmacocinétiques de ces mêmes études ont aussi montrées une grande variabilité interindividuelle des concentrations sériques de médicaments malgré des molécules et des quantités administrées identiques. Cette variabilité est en partie expliquée par l'apparition d'anticorps (Ac) anti-médicaments (anti-infliximab et anti-adalimumab) pouvant augmenter sa clairance et neutraliser son effet (88)(84)(83)(89)(90).

Actuellement, les possibilités de réaliser ces dosages sériques sont restreintes. De tels dosages sont possibles soit en envoyant les sérums à certains laboratoires, comme celui de pharmacologie - toxicologie de Tours (91) soit en utilisant des Kit ELISA, commercialisés par l'industrie pharmaceutique, mais pour lesquels il n'existe pas de validation scientifique à notre connaissance.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, la littérature actuelle propose d'effectuer un monitoring des concentrations sériques des bio-médicaments afin de réaliser une adaptation thérapeutique personnalisée. Cette attitude permet de prendre en compte la variabilité interindividuelle pharmacocinétique et l'immunisation contre les bio-médicaments (83)(92). Une telle démarche n'a pour autant pas fait la preuve d'un intérêt en pratique courante. Plusieurs algorithmes décisionnels ont été proposés (83)(92). Celui proposé en 2012 par l'équipe française de D. Mulleman et al., décrit dans le tableau ci-dessous (tableau 2), ne prend pas en compte la présence d'anticorps anti-médicaments (92).

Contrôle de la maladie Concentration sérique	Optimal	Acceptable	Insuffisant
Elevée	Diminution de la posologie	Même posologie *	Switch (=rotation)
Cible	Même posologie	Discuter l'augmentation de la posologie **	Discuter l'augmentation de la posologie**
Faible	Même posologie ***	Augmenter la posologie	Augmenter la posologie

\*une autre intervention thérapeutique (pharmacologique ou non) peut être proposée

\*\*la posologie peut être augmentée si la posologie maximale n'est pas atteinte et selon la tolérance

\*\*\* la posologie devra être ajustée de telle sorte que la concentration résiduelle soit au dessus du seuil immunologique

Tableau 2 : algorithme décisionnel pour le suivi thérapeutique pharmacologique des patients atteints de PR traités par anti-TNF $\alpha$  (92)

Il n'y a pas de consensus propre pour la prise en charge des SA, mais l'algorithme proposé pour la PR semble pouvoir leur être appliqué. Néanmoins la revue de F. Vincent (83) parue en 2012 propose un algorithme commun aux maladies inflammatoires chroniques traitées par anti-TNF $\alpha$  et l'éditorial de D. Wendling (93), paru en 2011 explique l'intérêt d'une optimisation du traitement par anti-TNF $\alpha$  dans les SA avec une possibilité de diminuer les posologies chez les patients en rémission et, à l'inverse, d'augmenter les posologies chez les patients en échec.

De telles adaptations thérapeutiques sont encouragées par différents travaux. J.Paccou et al. (94) ont montré chez les patients atteints de SA en rémission,

qu'un espacement des injections d'infliximab était efficace et permettait un maintien de la rémission. En cas d'absence d'efficacité du traitement D. Van der Heije et al. (95) et E. Collantes-Estevez et al. (96) ont montré qu'une augmentation des doses d'infliximab et d'adalimumab permettait d'augmenter le nombre de répondeurs. En revanche l'efficacité d'une telle augmentation de posologie n'a pas été démontrée pour l'étanercept (97).

Les dosages sériques de l'infliximab et de l'adalimumab (dosages disponibles au laboratoire de TOURS) apparaissent alors comme un outil permettant, en théorie, d'optimiser l'utilisation de ces traitements dans les SA, domaine où les traitements sont actuellement restreints. Dans le cadre de la rémission, l'intérêt de ces dosages serait d'éviter un allègement de traitement pour des patients à risque d'échappement secondaire. Dans le cadre de l'échec l'intérêt serait de ne pas changer trop tôt de traitement alors qu'une optimisation pourrait permettre de maintenir la même molécule.

Le but de notre étude a été d'évaluer l'intérêt en pratique courante des dosages sériques de l'infliximab et de l'adalimumab pour optimiser l'adaptation thérapeutique des SA.

## **2. PATIENTS ET METHODES**

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle chez les patients atteints de SA suivis dans le service de Rhumatologie du CHU de Poitiers et ayant bénéficié d'un dosage de concentration sérique d'infliximab ou d'adalimumab de janvier 2009 à avril 2014.

Concernant notre cohorte, les différentes caractéristiques relevées ont été l'âge des patients, le sexe, l'âge au diagnostic, la forme clinique (axiale, périphérique, mixte), les signes extra articulaires associés (psoriasis, uvéite, entéropathies intestinales chroniques, Fiessinger-Leroy-Reiter), la présence de signes radiologiques (IRM ou radiographie des sacro-iliaques), la présence du HLA B27, l'existence d'un syndrome inflammatoire au diagnostic (considéré par une CRP >10mg/l), la prise d'AINS antérieure, la prise de traitement de fond conventionnel synthétique avant la mise sous anti-TNF $\alpha$ , la prise de méthotrexate (MTX) au moment du dosage, le temps d'évolution de la maladie au moment du dosage, le temps d'exposition à l'anti-TNF $\alpha$  au moment du dosage, le nombre de dosages par patient.

Les dosages sériques des médicaments ont été réalisés au laboratoire de pharmacologie - toxicologie du CHU de Tours, selon une technique ELISA validée (91), avec un coût de 40,50 euro par dosage (BHN150). Nous ne nous sommes pas intéressés à la présence d'anti-corps (Ac) anti-médicaments dans notre étude.

Chaque résultat a été interprété par le laboratoire, en le comparant à la concentration attendue en fonction d'un modèle établi au préalable. La concentration attendue a été modélisée selon une stratégie LIS (Limited Information Strategy) utilisant comme données la dernière dose injectée et le délai écoulé depuis la dernière injection pour

l'Infliximab (98) et selon un modèle plus conventionnel de pharmacocinétique pour l'Adalimumab, cette dernière étant moins bien connue.

Trois interprétations étaient possibles pour chaque résultat :

- une concentration dans les normes attendues (C=cible)
- une concentration inférieure au seuil attendu (F=faible)
- une concentration supérieure aux valeurs attendues (E=élevée).

Les patients sont distingués en 2 groupes les patients en rémission lorsque la question d'un espacement des injections se posait et les patients en échec lorsqu'une modification de traitement (augmentation des posologies ou changement de molécule) était envisagée.

Les dosages faits n'ayant pas toujours été utilisés pour l'adaptation thérapeutique, l'impact du dosage a été évalué chez chaque patient, constituant ainsi 4 situations :

- les patients en rémission pour lesquels le dosage a été utilisé (groupe 1)
- les patients en rémission pour lesquels le dosage n'a pas été utilisé (groupe 2)
- les patients en échec pour lesquels le dosage a été utilisé (groupe 3)
- les patients en échec pour lesquels le dosage n'a pas été utilisé (groupe 4)

Pour que l'on considère que l'adaptation thérapeutique ait été faite en fonction du dosage, il fallait que le résultat du dosage soit mentionné dans le courrier ainsi que la conduite à tenir qui en découlait.

Nous avons ensuite comparé l'évolution des groupes à 1 an, afin de connaître le maintien de l'adaptation thérapeutique et l'influence des concentrations sériques sur cette évolution.

### **3. RESULTATS**

#### ***3.1 Cohorte***

Cent neuf dosages ont été réalisés chez 69 patients comptant respectivement 35 hommes (50,7%) et 34 femmes (49,3%). L'âge moyen est de 43,8 ans (+/- 11,7). L'âge moyen au diagnostic est de 33,2 ans (+/- 10,6). Trente quatre patients avaient une SA à prédominance axiale (49,3%), 28 avaient une forme mixte (40,6%) et 7 avaient une forme périphérique (10,1%). Concernant les atteintes extra-articulaires associées : 16 avaient un psoriasis cutané (23,2%), 13 avaient une uvéite (18,8%), 13 avaient une entéropathie inflammatoire chronique (18,8%) et 3 avaient un Fiesseinger-Leroy-Reiter (4,3%).

Quarante cinq patients, sur 64 ayant eu la recherche, étaient porteurs de l'antigène HLA B27 (70,3%).

Sur le plan paraclinique, 46 patients (66,7%) avaient un syndrome inflammatoire biologique (CRP>10mg/l) au diagnostic avec une CRP moyenne de 33,1mg/l (+/- 23,5) et 46 patients (66,7%) avaient des signes à l'imagerie (IRM, radiographique ou TDM des sacroiliaques).

Sur le plan thérapeutique, 61 patients (88,4%) avaient déjà pris des AINS et 46 (66,7%) avaient déjà pris au moins 1 traitement de fond conventionnel synthétique. En moyenne 5,8 ans (+/- 6,7) se sont écoulés avant l'introduction d'un anti-TNF $\alpha$ . (Tableau 3)

Les patients en échec avaient un ASDAS moyen à 3,08 (+/- 1,07) et les patients en rémission avaient un ASDAS moyen à 0,98 (+/- 0,58).

<u>Clinique :</u>	<b>Nombre de SA</b>	<b>69 patients</b>
	<b>Nombre dosages</b>	<b>109</b>
	Homme/Femme	35/34
	Age (ans)	43,8 ans (+/- 11 ,7)
	Age au diagnostic	33,2 (+/-10,6)
<u>Diagnostic :</u>	Forme axiale	34 (49,3%)
	Forme mixte	28 (40,6%)
	Forme périphérique	7 (10,1%)
<u>Atteintes extra-articulaires :</u>	Psoriasis	16 (23,2%)
	Uvéite	13 (18,8%)
	MICI	13 (18,8%)
	Fiessinger-Leroy-Reiter	3 (4,3%)
<u>Paraclinique :</u>	HLA B27 +	45 (70,3%) /64
	Syndrome inflammatoire	46 (66,7%)
	CRP moyenne (mg/l)	33,1 (+/- 23,5)
	Imagerie +	46 (66,7%)
<u>Traitement :</u>	AINS +	61 (88,4%)
	DMARDS (≥1)	46 (66,7%)
	Evolution avant mise sous anti-TNFα (années)	5,8 (+/-6,7)

Tableau 3 : Caractéristiques des patients

### ***3.2 Dosages***

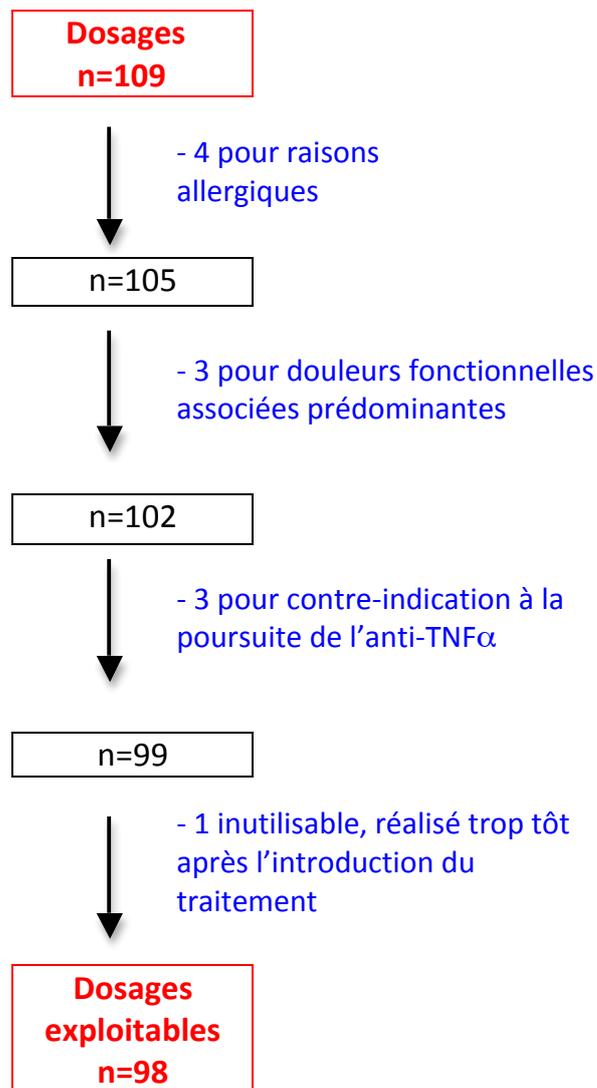
Cent neuf dosages ont été réalisés chez 69 patients, ce qui correspond à 1,57 dosages/patient en moyenne. Vingt-huit patients (40,6%) ont bénéficié de plusieurs dosages, allant de 2 à 5 dosages. La répartition des dosages entre les 2 traitements était de 44 (40,4%) dosages d'Adalimumab et 65 (59,6%) dosages d'Infliximab.

En moyenne, les patients ont reçu 1,78 anti-TNF $\alpha$  (+/- 0,87) au moment des dosages. Trente cinq patients (50,7%) n'avaient reçu qu'un seul d'anti-TNF $\alpha$ . Les patients étaient exposés en moyenne depuis 2,74 ans (+/- 2,55) aux anti-TNF $\alpha$  lors des dosages. Neuf dosages (8,3%) ont été réalisés alors que le MTX était associé au traitement par anti-TNF $\alpha$ . Le premier dosage était réalisé en moyenne à 24,2 mois (+/- 27,5) de l'introduction du traitement.

Le délai moyen entre le prélèvement et l'obtention des résultats est de 1,57 mois (minimum : 0,35 – maximum : 4,9).

Onze dosages n'ayant pas, pour des raisons différentes de celles de la prise en charge habituelle, eu d'influence sur notre attitude thérapeutique ont été retirés de notre étude : 4 pour raisons allergiques, 3 à cause de douleurs fonctionnelles associées prédominantes sur la symptomatologie de SA, 3 pour l'apparition, juste après la réalisation du dosage, d'atteintes contre-indiquant la poursuite d'un anti-TNF $\alpha$  (syndrome inflammatoire biologique à explorer, neuropathie et syndrome dépressif majoré sous anti-TNF $\alpha$ ) et 1 non utilisé car réalisé à moins d'un mois de l'introduction du traitement (Figure 5).

Concernant les 4 dosages réalisés dans un contexte allergique, 100% des patients étaient satisfaits du traitement et aucun n'avait de traitement concomitant type MTX ou corticoïdes au moment du dosage. Tous ces dosages (100%) avaient une valeur supérieure ou dans les normes attendues, et donc aucun n'a pu bénéficier de la recherche d'anticorps (AC) anti-médicament, celle-ci ne pouvant être réalisée que pour des concentrations sériques basses.



---

Figure 5 : diagramme de flux des dosages

### ***3.3 L'utilisation des dosages***

Sur les 98 dosages, 72 (73,5%) ont été réalisés chez les patients en échec dans le but d'évaluer la possibilité d'augmenter les posologies et 26 (26,5%) chez des patients en rémission dans le but de diminuer les posologies, donc d'espacer les injections.

Sur les 72 dosages réalisés dans le cadre d'un échec thérapeutique, 48 (66,7%) ont été utilisés et parmi les 26 dosages chez les patients en rémission, 6 (23,1%) ont été utilisés (Figure 6). Ce qui correspond à 54 dosages utilisés sur 98 soit 55,1%.

L'utilisation des dosages signifie que l'adaptation thérapeutique a tenu compte du résultat du dosage (dosage utilisé : résultat du dosage vu et pris en compte pour la décision thérapeutique ; dosage non utilisé : résultat du dosage non vu et non pris en compte pour la décision thérapeutique).

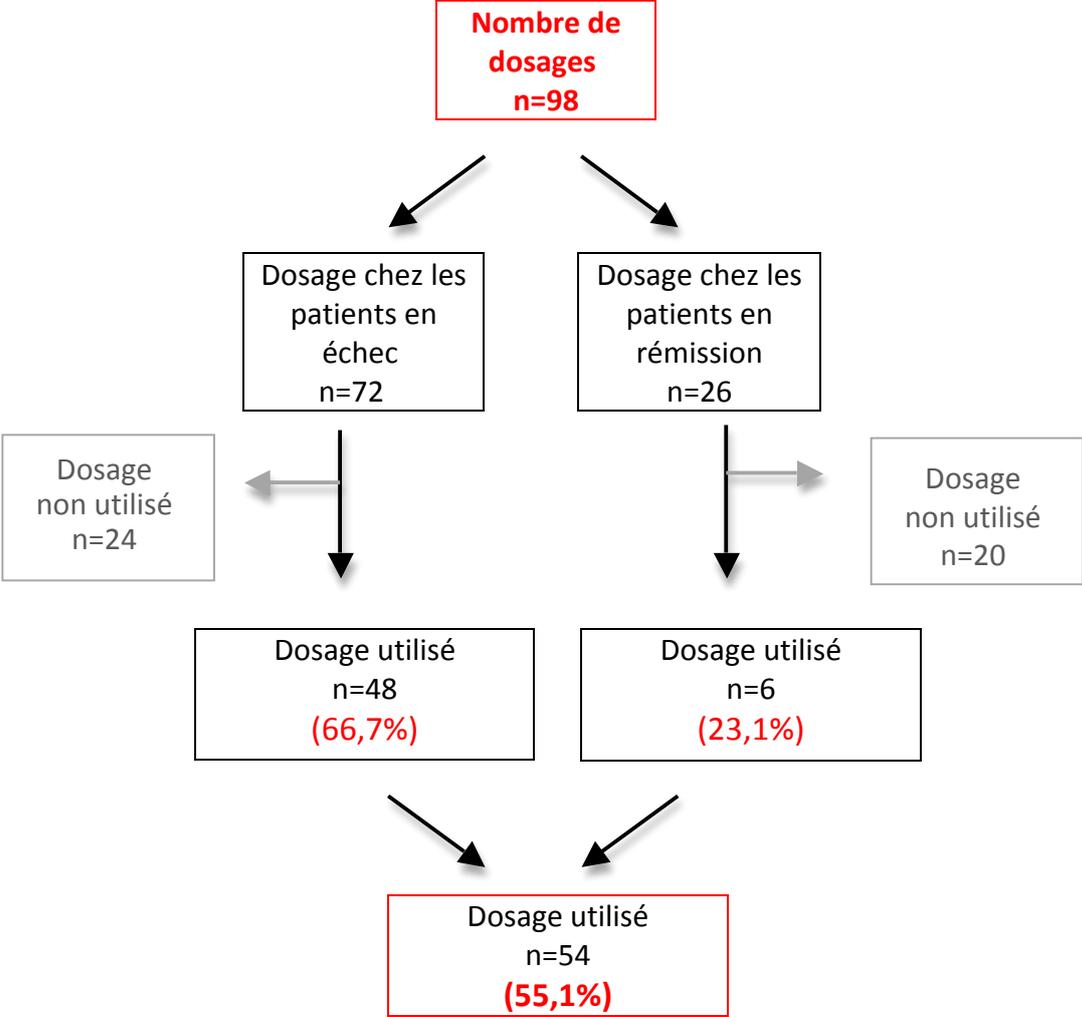


Figure 6 : répartition des dosages utilisés

Ces premiers résultats mettent en évidence une sous-utilisation des dosages qui est d'autant plus marquée chez les patients en rémission.

### ***3.4 Les dosages réalisés chez les patients en rémission***

#### ***3.4.1 Attitudes thérapeutiques (comparaison des groupes 1 et 2)***

Nous avons comparé nos attitudes thérapeutiques chez les patients en rémission et vu si celles-ci étaient différentes selon que le résultat du dosage était connu (groupe 1) ou non (groupe2).

Sur les 26 dosages réalisés chez les patients en rémission, 1 dosage n'a pu être exploité car l'adaptation thérapeutique n'a pu être faite, le résultat du dosage étant toujours en attente.

Sur les 25 dosages restants, seuls 5 ont été utilisés : 3 (60%) n'ont pas été suivis de modification thérapeutique, 2 (40%) ont permis un espacement des injections. Les 20 autres dosages n'ont pas été utilisés : pour 7 d'entre eux (35%) il n'y a pas eu de modification thérapeutique et pour 13 (65%) un espacement a été effectué (Tableau 4).

Utilisation des dosages	OUI (n=5) (groupe 1)	NON (n=20) (groupe 2)
Adaptation thérapeutique		
Absence de modification thérapeutique (n=10)	3 (60%)	7 (35%)
<b>Espacement des injections (n=15)</b>	<b>2 (40%)</b>	<b>13 (65%)</b>

Tableau 4 : attitudes thérapeutiques, chez les patients en rémission, en fonction de la connaissance ou non du résultat

En cas de rémission clinique l'espacement des injections est plus fréquent en l'absence de connaissance du résultat du dosage (diagramme 1).

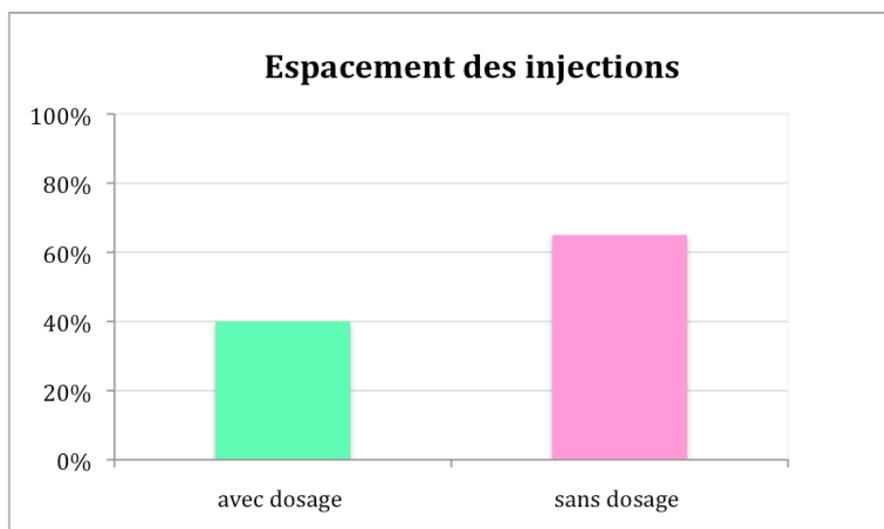


Diagramme 1 : espacement des injections en fonction de la connaissance ou non des concentrations sériques chez les patients en rémission

### 3.4.2 Comparaison de l'évolution à 1 an du groupe 1 et du groupe 2

Une évaluation à 1 an a été effectuée afin de savoir si cet espacement a pu être maintenu. Nous avons comparé le groupe 1 et 2, pour déterminer si ce maintien a été influencé par la concentration sérique initiale.

**Dans le groupe 1** : les 2 dosages pour lesquels les concentrations sériques ont été utilisées, 1 était élevé (E) et 1 était dans les valeurs cibles (C).

A 1 an, l'espacement était maintenu dans les suites des 2 dosages (100%) (Figure 7).

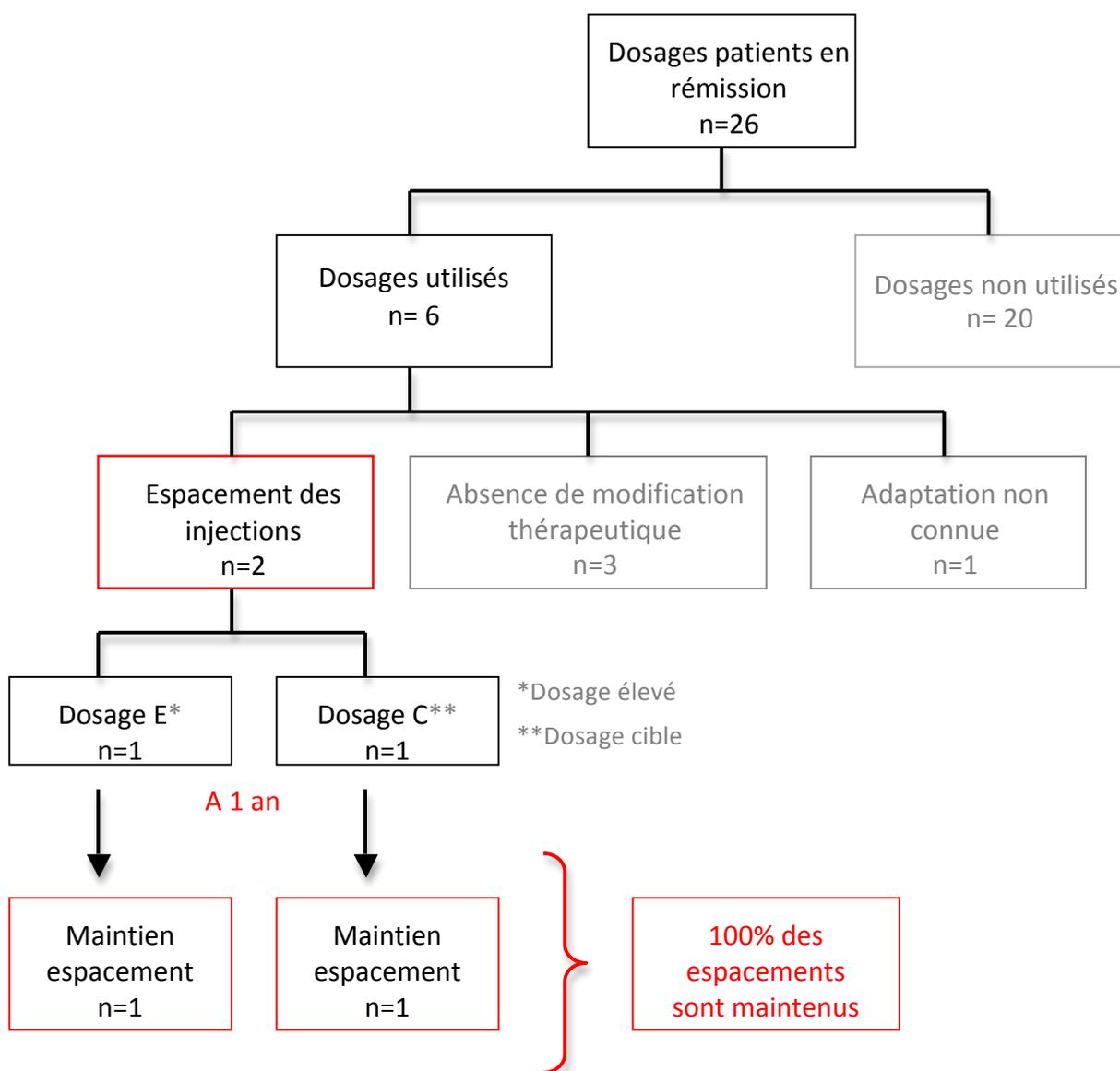


Figure 7 : dosage utilisé et maintien de l'espacement à 1 an chez les patients en rémission

***Dans le groupe 2*** : Sur les 13 dosages non utilisés, 3 étaient faibles (F), 1 était dans les valeurs cibles (C) et 8 étaient élevés (E), 1 résultat en cours.

Suite aux 3 dosages F, 2 espacements ont pu être maintenus à 1 an (ASDAS moyen à 1 an : 1,5 (+/- 0,4), CRP : 6,5mg/l (+/- 4,5), BASDAI : 13 (+/- 5,6)), 1 non revu à 1 an.

Suite au dosage C, il n'y a pas de recul disponible à 1 an (perdu de vue).

Suite aux 8 dosages E, 6 espacements ont pu être maintenus à 1 an (ASDAS moyen à 1 an : 0,78 (+/-0,32), CRP : 3,35 mg/l (+/-2,68), BASDAI : 6,76 (+/-3,46)) et 2 n'ont pas eu de suivi à 1 an.

A 1 an, l'espacement a pu être maintenu à la suite de 8 dosages sur 13. Mais seuls 8 ont un suivi à 1 an, soit 100% des espacements avec un suivi à 1 an ont pu être maintenus (Figure 8).

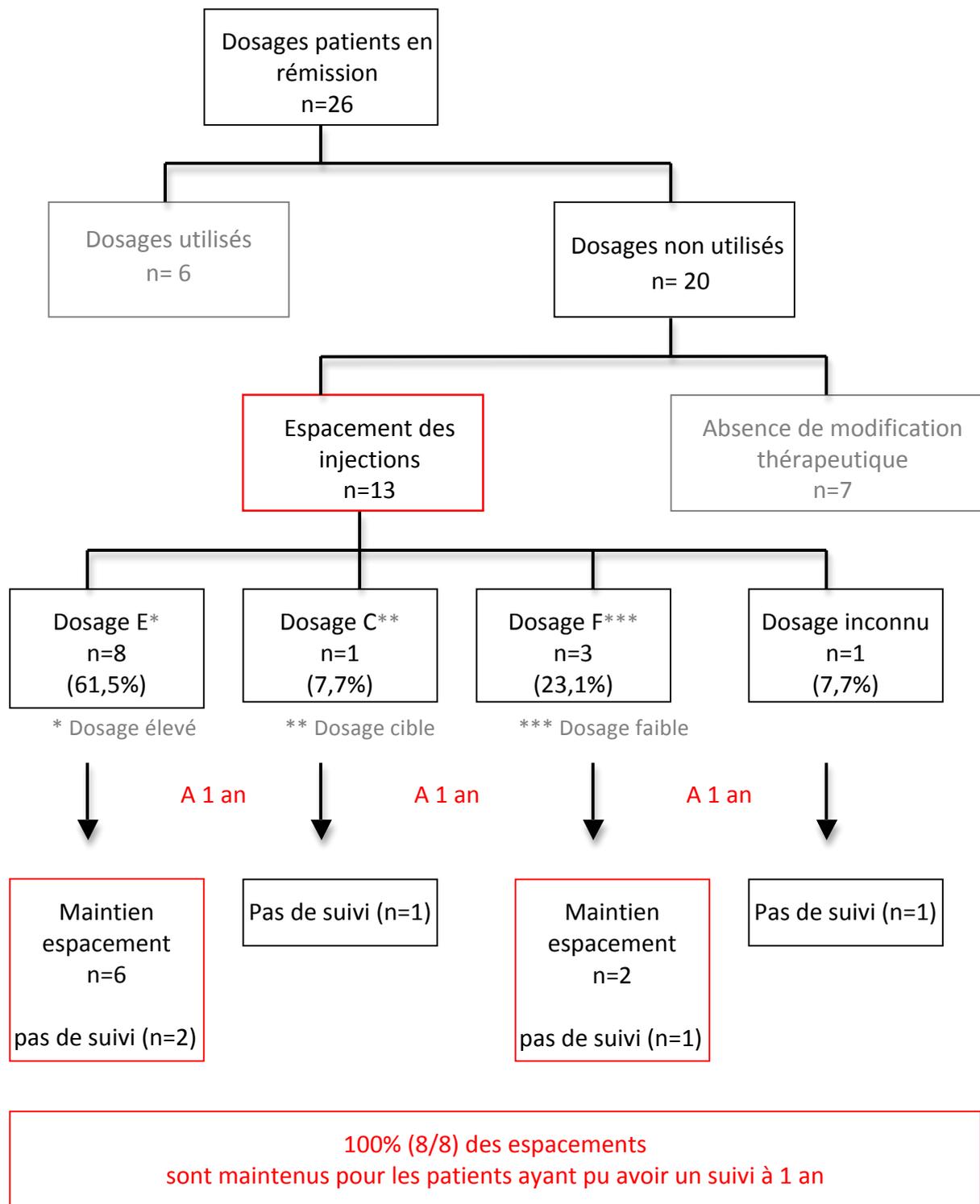


Figure 8 : dosage non utilisé et maintien de l'espacement à 1 an chez les patients en rémission

Finally, the maintenance rates are very good and identical in the 2 groups. The knowledge of the initial concentration does not influence the maintenance of the spacing at 1 year.

### 3.4.3 Caractéristiques cliniques en fonction des concentrations sériques du

#### médicament

Dans notre étude, la majorité (58,3%) des patients en rémission ont une concentration élevée ou cible et l'inverse est observé chez les patients en échec avec 71,8% des patients qui ont une concentration faible (diagramme 2).

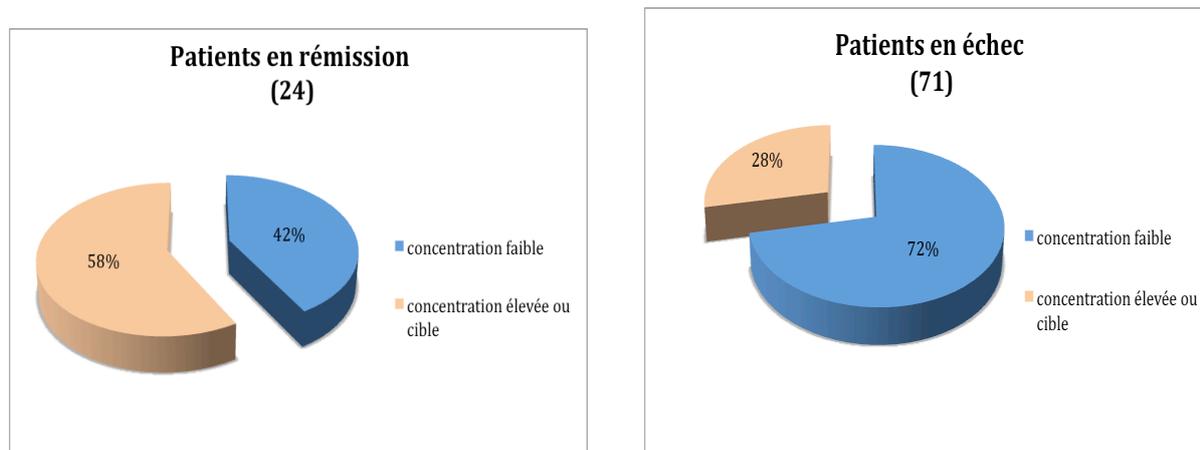


Diagramme 2 : concentrations sériques observées en fonction de la réponse clinique

Soixante dix neuf pour cent des patients en rémission ayant bénéficiés d'un espacement de traitement ont une concentration élevée ou cible. Soixante dix pour cent des patients en rémission qui n'ont pas eu de modification thérapeutique ont des concentrations faibles. Notre attitude thérapeutique semble avoir été influencée par les concentrations faibles. Notre attitude thérapeutique semble avoir été influencée par les concentrations sériques (pas toujours connues). Nous avons voulu savoir si il existait une corrélation clinique à cela.

Il nous a donc semblé intéressant d'étudier dans notre cohorte de patients en rémission, l'influence de la concentration sérique sur la réponse clinique (Tableau 1).

Concentration sérique	FAIBLE (n=10)	ELEVÉE (n=11)	CIBLE (n=3)
Caractéristiques			
CRP (mg/l)	5,06 (+/- 3,32)	1,84 (+/-1,5)	2,5 (+/-1,55)
BASDAI	11,45 (+/-20,6)	5,04 (+/- 25,6)	23,3 (+/- 13,3)
ASDAS	1,22 (+/-0,87)	0,7 (+/-1)	1,4 (+/-0,46)

Tableau 5 : influence de la concentration sérique d'anti-TNF $\alpha$  sur la réponse clinico-biologique des patients en rémission

Les scores d'activités sont plus faibles lorsque la concentration sérique est élevée. Il est difficile d'affirmer une différence significative puisqu'il s'agit de patient en rémission, avec par définition des scores faibles (diagramme 3).

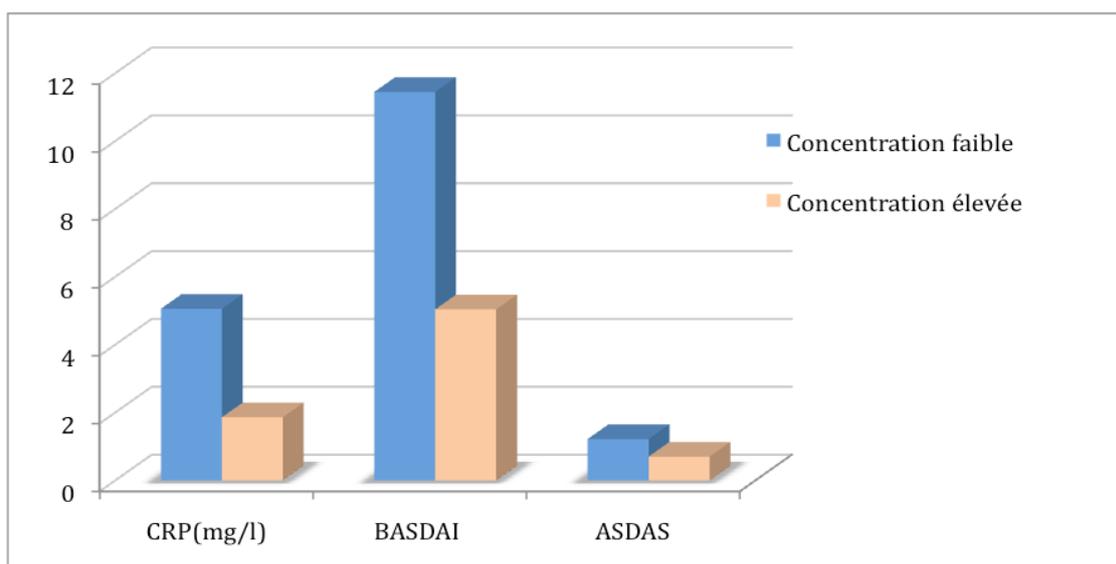


Diagramme 3 : influence de la concentration sérique sur les moyennes des indices de réponse clinico-biologique chez les patients en rémission

### ***3.5 Les dosages réalisés chez les patients en échec***

#### ***3.5.1 Attitudes thérapeutiques (comparaison des groupes 3 et 4)***

Comme pour les patients en rémission, nous avons comparé nos attitudes thérapeutiques chez les patients en échec et vu si celles-ci étaient différentes selon que le résultat du dosage était connu (groupe 3) ou non (groupe 4).

Sur les 72 dosages réalisés dans un contexte d'échec, 1 dosage n'a pu être exploité car l'adaptation thérapeutique réalisée n'est pas connue du fait de son suivi en ville.

Sur les 71 dosages restants, 45 ont été utilisés : 11 (24,4%) n'ont pas été suivis de modification thérapeutique, 18 (40%) ont été suivis d'une augmentation de traitement, 14 (31,1%) ont été suivis d'une rotation de traitement et 2 (4,5%) ont été suivis d'une diminution de traitement pour des raisons cliniques (un pour une réaction paradoxale associée et un pour reprise d'un espacement conventionnel suite à un rapprochement des injections n'ayant pas apporté d'amélioration).

Les 26 autres dosages n'ont pas été utilisés : pour 7 d'entre eux (26,9%) il n'y a pas eu de modification thérapeutique, pour 9 (34,6%) il y a eu une majoration du traitement, pour 8 (30,8%) il y a eu une rotation de traitement. Deux patients (7,7%) ont eu une diminution de traitement pour des raisons cliniques : pour l'un, une augmentation préalable des doses avait été inefficace et source d'infections et pour le second, le dosage avait été réalisé chez un patient en impasse thérapeutique malgré un rapprochement des injections chez lequel la dose minimale acceptable était recherchée dans un souci de bénéfice-coût.

Avant d'effectuer une rotation de traitement chez les patients en échec, il peut-être intéressant d'utiliser les concentrations sériques pour éventuellement augmenter le traitement si ces dernières sont basses. Nous nous sommes donc principalement intéressés aux dosages réalisés chez les patients qui ont bénéficié d'une majoration ou d'une rotation de biomédicaments.

Dans ces conditions, sur les 49 dosages suivis d'une majoration ou d'une rotation de biomédicament. Trente deux ont été utilisés, 18 (56,2%) ont été suivis d'une majoration de traitement et 14 (43,8%) ont été suivis d'une rotation de thérapeutique. Les 17 autres n'ont pas été utilisés, pour 9 d'entre eux (52,9%) il y a eu une majoration du traitement et pour 8 (47,1%) il y a eu une rotation de biomédicament (Tableau 6).

Utilisation des dosages	OUI (n=32) <i>(groupe 3)</i>	NON (n=17) <i>(groupe 4)</i>
Adaptation thérapeutique		
<b>Majoration du traitement (n=27)</b>	<b>18</b> <b>(56,2%)</b>	<b>9</b> <b>(52,9%)</b>
<b>Rotation de biomédicament (n=22)</b>	<b>14</b> <b>(43,8%)</b>	<b>8</b> <b>(47,1%)</b>

Tableau 6 : attitudes thérapeutiques ciblées sur la majoration ou la rotation de traitement, chez les patients en échec, en fonction de la connaissance ou non du résultat

Il n'y a pas de différence de prise en charge du patient que l'on tienne compte ou pas du résultat des dosages (diagramme 4).

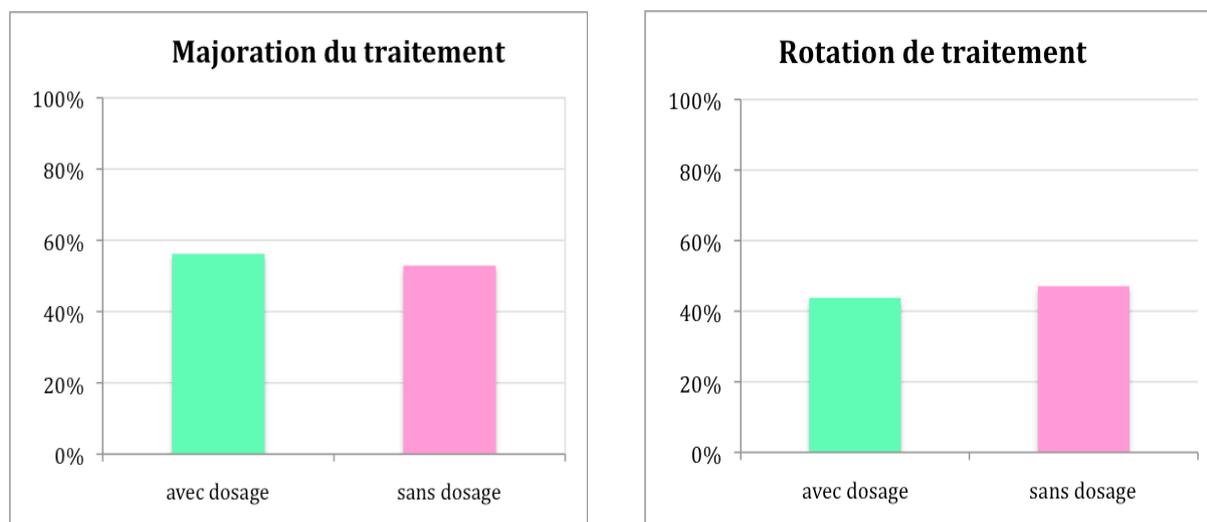


Diagramme 4 : attitudes thérapeutiques (majoration ou rotation de traitement) en fonction de la connaissance ou non des concentrations sériques chez les patients en échec

### 3.5.2 Attitudes thérapeutiques et concentrations sériques

Il nous a semblé intéressant d'étudier la corrélation entre nos attitudes thérapeutiques et les concentrations sériques.

**Groupe 3 :** Chez les patients ayant eu une majoration de traitement, 18 dosages ont été utilisés. Sur ces 18 dosages, 18 (100%) étaient faibles (F) ou dans les valeurs cibles (C).

Chez les patients ayant eu une rotation de traitement, 14 dosages ont été utilisés. Sur ces 14 dosages, 11 (78,6%) étaient faibles (F), 3 (21,4%) étaient élevés (E) ou dans la cible (C) (Tableau 7)

	Concentration faible (n=28)	Concentration cible (n=3)	Concentration élevée (n=1)
Majoration du traitement (n=18)	17 (94,4%)	1 (5,6%)  =100%	0
Rotation du traitement (n=14)	11 (78,6%) (mais 8 dosages ont été réalisés sur posologies déjà optimisées)	2 (14,4%)	1 (7%)  = 21,4%

Tableau 7 : modifications thérapeutiques réalisées en connaissance des concentrations sériques, chez les patients en échec

On constate que l'on a logiquement augmenté les traitements lorsque les concentrations étaient faibles.

Onze dosages bas n'ont pas conduit à une augmentation des doses mais à une rotation, 8 d'entre eux ont été réalisés chez des patients ayant déjà une posologie optimisée.

**Groupe 4** : chez les patients ayant eu une majoration de traitement, 9 dosages n'ont pas été utilisés. Sur ces 9 dosages, 7 (77,8%) étaient faibles (F) ou dans les cibles thérapeutiques attendues (C) et 2 (22,2%) avaient des concentrations élevées (E).

Chez les patients ayant eu une rotation de traitement, 8 dosages n'ont pas été utilisés. Sur ces 8 dosages, 6 (75%) étaient faibles (F) et 2(25%) étaient élevés (E) ou dans la cible attendue (C) (Tableau 8).

	Concentration faible	Concentration cible	Concentration élevée
Majoration du traitement (9)	5 <b>(55,6%)</b>	2 <b>(22,2%)</b>	2 (22,2%)
		=77,8%	
Rotation du traitement (8)	6 (75%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)
			= 25%

Tableau 8 : modifications thérapeutiques réalisées en l'absence de connaissance des concentrations sériques, chez les patients en échec

Les majorations de traitements ont été, sans le savoir, réalisées pour la majorité, avec des concentrations faibles.

### 3.5.3 Influence de la concentration sérique sur le maintien de la majoration de traitement

Enfin, nous avons étudié l'influence de la concentration sérique sur le maintien d'une thérapeutique optimisée à 1 an. L'augmentation du traitement chez des patients qui avaient une concentration sérique faible initialement, a-t elle permis d'obtenir un meilleur taux de maintien de traitement que chez les patients ayant une concentration initiale élevée ?

### **Concentration sérique initialement faible (n=51) :**

Soixante douze pour cent (51/71) des dosages réalisés chez les patients en échec étaient faibles (F). Sur ces 51 dosages, 22 (43,1%) ont été suivis d'une majoration de traitement, 17 (33,4%) ont été suivis d'une rotation de traitement et 12 (23,5%) ont été suivis, soit d'absence de modification thérapeutique soit pour une minorité (n=2), d'une diminution de traitement pour des raisons indépendantes du dosage (diagramme 5).

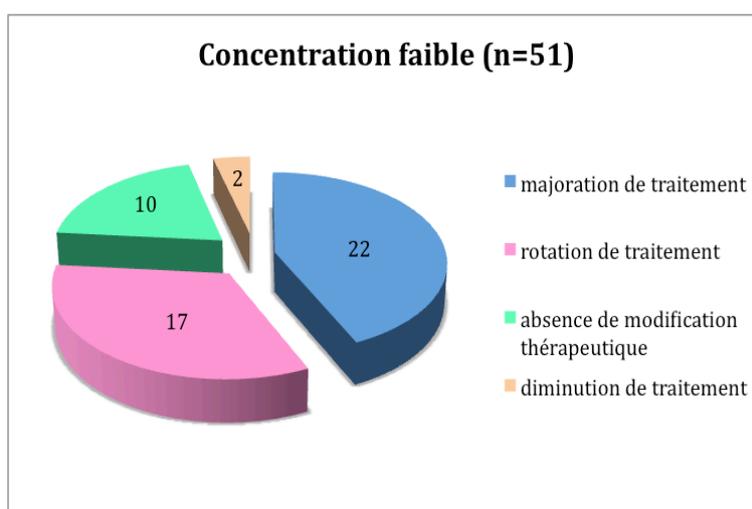


Diagramme 5 : répartition des attitudes thérapeutiques chez les patients en échec ayant des concentrations sériques initialement faibles

Sur les 22 dosages suivis d'une majoration du traitement, seuls 5 (22,7%) ont pu maintenir le même traitement à 1 an, 10 (45,5%) ont finalement bénéficié d'une rotation de traitement dans l'année suivante, 3 (13,6%) n'ont pas eu de suivi à 1 an et 4 (18,2%) ont arrêté le traitement en cours pour des raisons cliniques autres (1 grossesse, 1 pour des douleurs fonctionnelles devenant prédominantes sur la symptomatologie de SA et 1 pour une hypersensibilité retardée) (Figure 9).

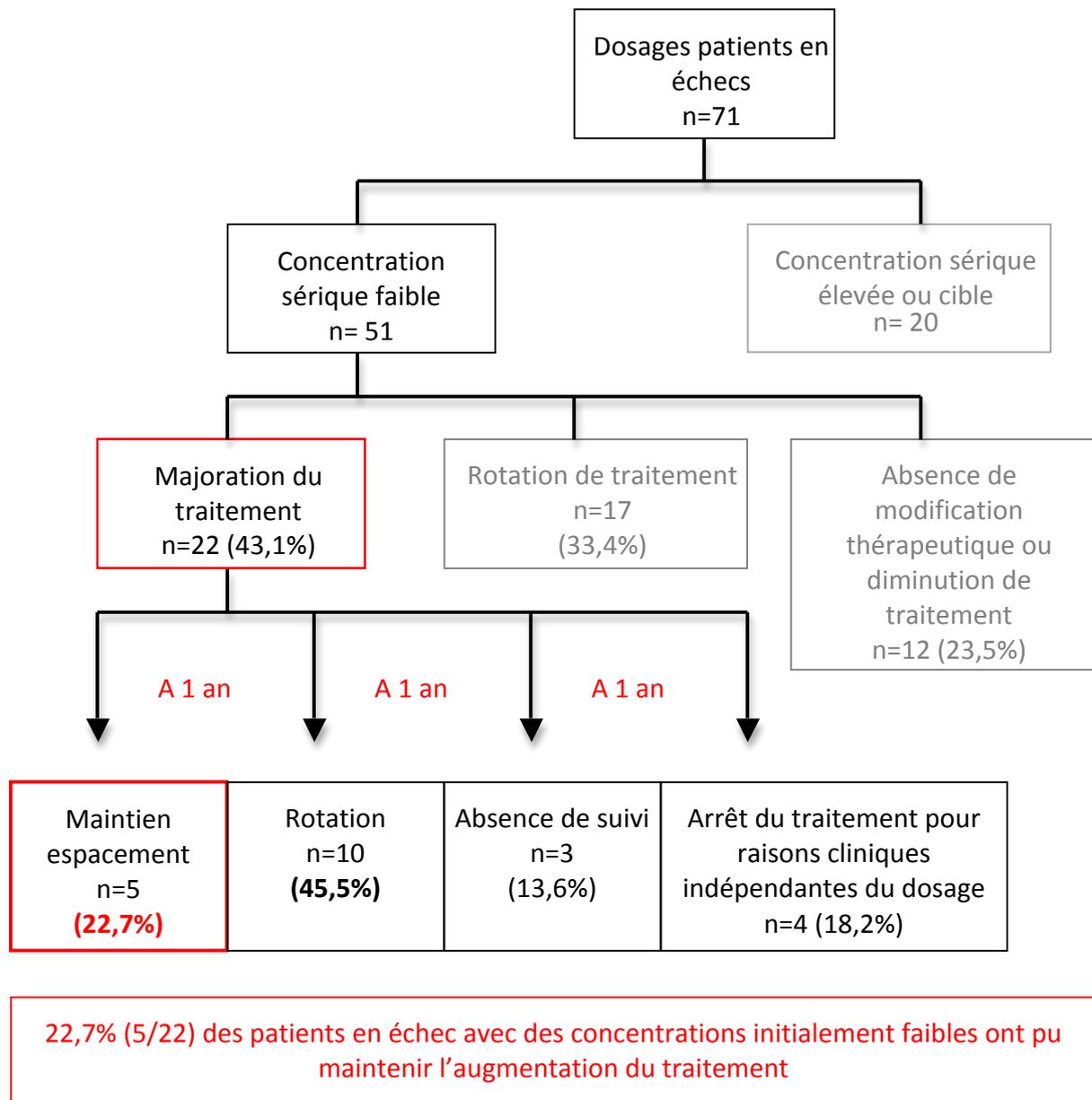


Figure 9 : concentration faible et maintien de l'espacement à 1 an chez les patients en échec

**Concentration sérique initialement élevée ou cible (n=20) :**

Vingt huit pour cent (20/71) des dosages réalisés chez les patients en échec étaient élevés (E) ou cibles (C). Sur ces 20 dosages, 5 (25%) ont été suivis d'une majoration du traitement, 5 (25%) ont été suivis d'une rotation de biomédicament et 10 (50%) ont été suivis, soit d'une absence de modification thérapeutique soit pour une

minorité (n=2), d'une diminution des posologies pour des raisons cliniques indépendantes du dosage (diagramme 6).

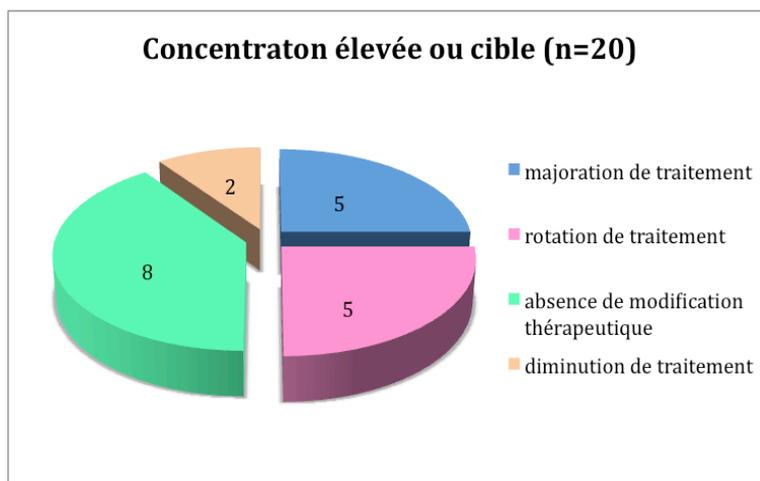


Diagramme 6 : répartition des attitudes thérapeutiques chez les patients en échec ayant des concentrations sériques initialement élevées ou cibles

Sur les 5 dosages suivis d'une majoration de traitement, 1 (20%) a pu maintenir son traitement à 1 an, 3 (60%) ont finalement bénéficié d'une rotation de biomédicament dans l'année suivante et 1 (20%) a arrêté le traitement en cours suite à l'apparition d'une atteinte rénale (Glomérulonéphrite Extra Membraneuse (GEM)) (Figure 10).

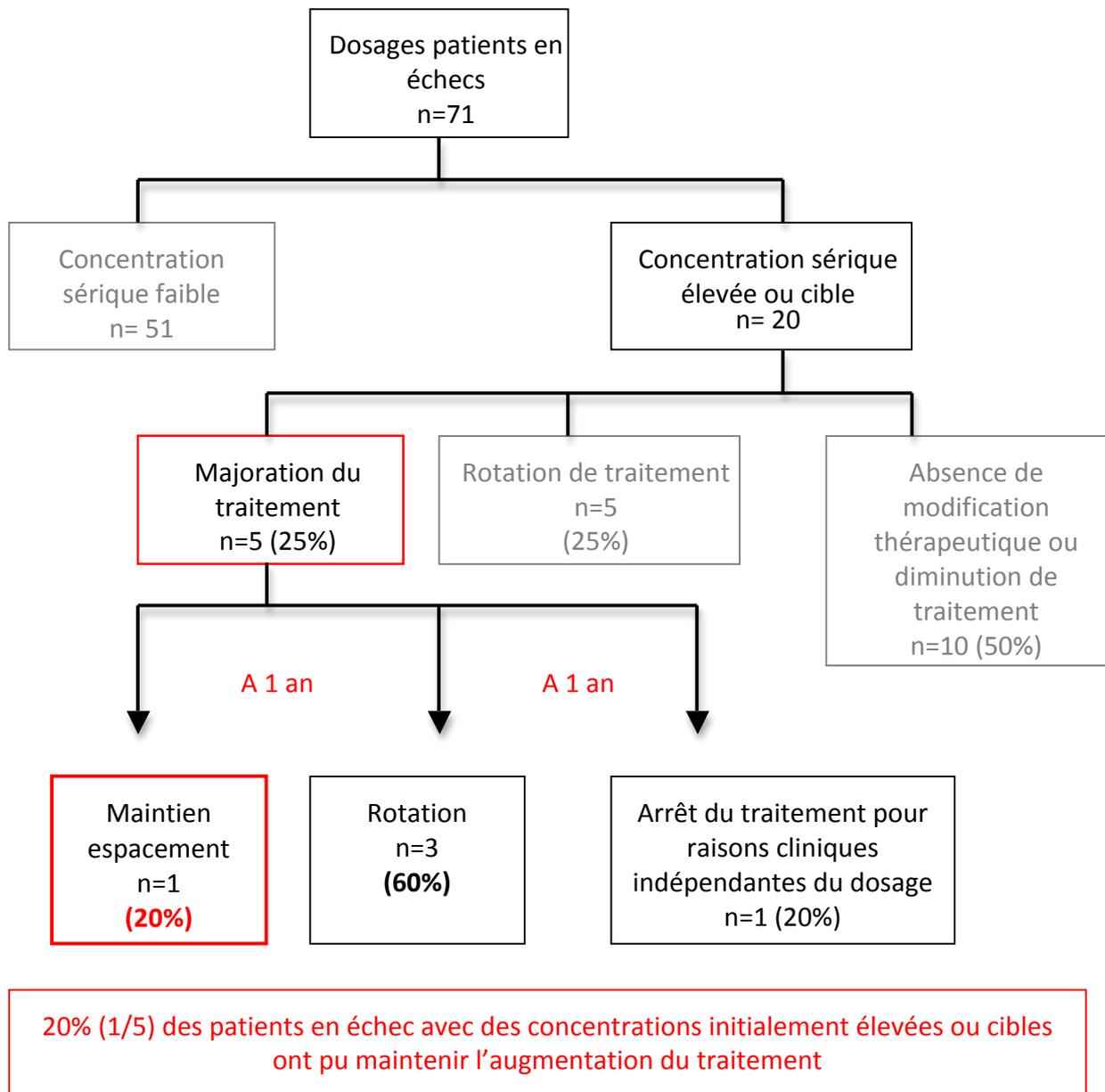


Figure 10 : concentration élevée ou cible et maintien de l'espacement à 1 an chez les patients en échec

Le taux de patients ayant pu maintenir leur traitement à 1 an grâce à une majoration de celui-ci est identique (20%) dans les 2 groupes. La concentration sérique initiale n'influence pas, dans notre étude, le taux de maintien de traitement optimisé à 1 an.

Sur l'ensemble des dosages réalisés dans un contexte d'échec (71), 27 ont bénéficié d'une majoration de traitement et seulement 6 (22,2%) ont pu, grâce à cette dernière, maintenir le même traitement à 1 an. Au final, 13 rotations (48,1%) ont eu lieu dans l'année suivant la majoration de traitement.

## **4. DISCUSSION**

Notre travail avait pour objectif d'étudier l'intérêt en pratique courante des dosages sériques de l'infliximab et de l'adalimumab afin d'optimiser l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  dans les SA. Aucun travail n'ayant, à ce jour et à notre connaissance, fait la preuve de l'intérêt d'une telle pratique. En l'absence d'alternative thérapeutique aux anti-TNF $\alpha$  actuellement validée, cette optimisation des traitements est une option non négligeable dans les SA.

Nous avons choisi de différencier 2 situations cliniques où la réalisation des dosages pouvait avoir un impact : les patients en rémission et les patients en échec. Les patients suivis dans le service ont eu des dosages soit parce que la situation clinique le nécessitait, soit dans le souci d'une analyse à postériori de notre attitude thérapeutique. De ce fait nous avons un groupe de patients pour lequel le résultat du dosage n'a pas été regardé, ce qui nous a donné l'opportunité de comparer les groupes.

En effet, 44,9% (44/98) des dosages n'ont pas été utilisés dans notre étude. Les dosages les moins utilisés ont été ceux réalisés chez les patients en rémission (23,1%) car les dosages étaient souvent réalisés en même temps que la réduction de posologie afin d'évaluer notre attitude thérapeutique à postériori. Les résultats des dosages étaient finalement non vus si la bonne réponse clinique du patient se poursuivait.

Les dosages réalisés chez les patients en échec ont été en majorité utilisés (66,7%), considérés comme une aide à la prise de décision pour ces cas complexes. Cependant dans 1/3 des cas ces dosages n'ont malgré tout pas été utilisés (33,3%). Il y a plusieurs raisons à cela : un délai parfois trop long entre le prélèvement et l'obtention du résultat (en moyenne 1,6 mois, avec un maximum de 4,9 mois) par rapport à une situation clinique nécessitant d'agir rapidement, un médecin décideur différent du médecin

prescripteur du prélèvement ou encore une situation clinique qui a évolué, avec une amélioration ou une aggravation de la symptomatologie lors des injections suivantes, facilitant alors la prise de décision.

De plus, dans notre étude, l'attitude thérapeutique a été hétérogène puisqu'aucun schéma thérapeutique n'avait été prédéfini.

Néanmoins les résultats obtenus nous ont permis de regarder pour chaque groupe (patient en rémission et patient en échec), la cohérence des résultats par rapport à la situation clinique, la cohérence de notre attitude thérapeutique lorsque la concentration sérique était connue, la modification de notre attitude thérapeutique en fonction de la connaissance du résultat du dosage et l'influence de la concentration sérique sur le maintien de la thérapeutique optimisée.

*Chez les patients en rémission :*

Notre étude a retrouvé une majorité de concentrations sériques cibles ou élevées (58,3%) chez les patients en rémission. Ce taux augmente jusqu'à 78,6% chez les patients ayant la meilleure réponse clinique, pour qui le traitement a été diminué.

Et chez les patients en rémission, la réponse clinico-biologique est meilleure lorsque les concentrations sont élevées [ASDAS : 0,7 (+/-1) contre ASDAS à 1,22 (+/-0,87) lorsque les concentrations sont faibles]. Ceci est concordant avec la littérature. En effet, une corrélation entre une réponse clinique à l'infliximab et à l'adalimumab et une concentration sérique correcte a été prouvée dans plusieurs études dans la PR (80)(99)(100). Cette relation est plus controversée dans les SA, notamment par R. Krzysiek et al. qui retrouvent des réponses à l'infliximab très hétérogènes sans qu'elles soient expliquées par le seul paramètre des concentrations sériques (101)(102)(103). Cependant,

cette corrélation concentration sérique-efficacité est retenue dans la plupart des études (81)(82)(84)(89)(104).

Chez les patients en rémission il est habituel de proposer un espacement du traitement. Cette attitude thérapeutique est soutenue par l'étude de Paccou et al. qui a montré un maintien de la rémission après un espacement des injections chez 79% des patients atteints de SA traités par anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab et étanercept) à 1 an, 70,5% à 2 ans et 58,8% à 3 ans (94) et par l'étude de G.Tenga et al. qui montre l'efficacité de l'infliximab à une dose plus faible (3mg/kg) que la dose habituelle (5mg/kg) dans les SA (105).

Cependant l'étude de N. Vande Castele (86) évoquent qu'une concentration basse peut entraîner l'apparition d'anticorps anti-médicaments, l'inefficacité du traitement et finalement son arrêt. Pour ne pas espacer des patients à risque de développer des anticorps, l'algorithme décisionnel préconise de ne pas espacer les injections chez les patients aux concentrations sériques faibles. Ceci explique, dans notre étude, que l'espacement du traitement a été plus fréquemment pratiqué lorsque le dosage n'était pas connu (65% contre 40%), car la connaissance d'une concentration faible (et parfois cible) entraînait l'absence de modification du traitement.

Dans notre étude l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un suivi à 1 an avait pu maintenir une réduction de posologie quelque soit le dosage sérique initial. L'espacement des anti-TNF $\alpha$  a donc été possible chez les patients en rémission avec un bon maintien thérapeutique dans le temps. Rétrospectivement, nous n'avons cependant pas mis en évidence d'intérêt à la réalisation du dosage pour prédire le maintien de l'espacement (100% des dosages faibles ont pu maintenir l'espacement à 1 an).

Cependant le nombre de patients ayant bénéficié d'un espacement de traitement et une concentration sérique faible est limité (n=2).

Notre étude rétrospective ne montre pas d'intérêt du dosage de l'infliximab et de l'adalimumab chez les patients en rémission. Le sens clinique, les indices d'évaluation et le syndrome inflammatoire biologique semblent suffire pour décider et maintenir une réduction des doses dans notre étude.

*Chez les patients en échec :*

Les patients de notre étude étaient traités par adalimumab ou infliximab selon les posologies de l'AMM ou, pour certains, déjà supérieures.

Soixante douze pour cent des patients en échec avaient une concentration sérique faible, ce qui est cohérent avec les études de EL Kneepkens et al. (82) et de MK De Vries et al. (81) qui montrent que les concentrations sériques de médicaments sont plus faibles chez les patients en échec que chez les patients répondeurs.

Dans les SA, l'AMM n'autorise pas l'augmentation des posologies des anti-TNF $\alpha$  au delà de 5mg/kg/6 semaines pour l'infliximab et de 40mg/2 semaines pour l'adalimumab, mais des études (95)(96) ont montré que la majoration des traitements par adalimumab et infliximab permettait d'augmenter le nombre de répondeurs. L'étude ATLAS (95), évaluant l'efficacité de l'adalimumab dans les SA, a montré dans sa partie ouverte que le passage à 1 injection/semaine chez les patients non répondeurs selon les critères ASAS 20 permettait d'obtenir 34% de répondeurs ASAS 20 à 1 an.

Collantes-Estevez et al. (96) a montré qu'une réduction de l'espacement des injections en passant de 5mg/kg/8 semaines à 5mg/kg/6 semaines d'infliximab permettait d'obtenir 40% de réponses supplémentaires à l'augmentation des doses. Ce rythme d'injection correspond toutefois à celui préconisé dans l'AMM. Aucune étude, à notre connaissance, a été réalisée au delà de cette dose dans les SA.

La prise en charge d'un échec de traitement est plus complexe dans les SA que celle d'une rémission pour deux raisons. La première est qu'il y a deux options thérapeutiques possibles, soit augmenter la dose soit faire une rotation de traitement. La deuxième est qu'il est difficile d'évaluer la part de douleurs fonctionnelles associée chez les patients en échec d'anti-TNF $\alpha$ .

Aussi, notre attitude thérapeutique a moins respecté l'algorithme décisionnel que chez les patients en rémission. Pour les dosages utilisés révélant une concentration sérique faible, seuls 60,7% ont été suivis d'une majoration de traitement. Les raisons pour lesquelles les autres concentrations sériques faibles n'ont pas été suivies d'une majoration de traitement ont été : une augmentation préalable du traitement, un refus du patient pour le rapprochement des injections ou une modification de la clinique après le dosage.

De plus, notre étude rétrospective sans schéma thérapeutique tenait compte de l'appréciation clinique du médecin, de son expérience ainsi que de l'aspect économique des différentes adaptations thérapeutiques. Ceci explique, en partie, pourquoi nos attitudes thérapeutiques sont comparables que les concentrations sériques soient connues ou non.

Le taux de maintien de traitement à 1 an après majoration de la posologie est faible dans notre étude (22,2%). Pourtant 81,5% de ces patients avaient une

concentration sérique faible ce qui justifiait la majoration de posologie. Nos résultats sont moins bons mais néanmoins comparables à ceux présentés dans l'étude ATLAS (34% de répondeurs ASAS 20 à 1 an après rapprochement des injections chez les patients non-répondeurs initialement).

Au vu du nombre restreint de traitements actuellement disponibles dans les SA, cette alternative thérapeutique peut être intéressante pour les patients en échec lorsque l'ensemble des traitements par anti-TNF $\alpha$  n'a pas apporté la réponse clinique escomptée pour des doses conventionnelles. Cependant la majoration des doses plutôt que la rotation quand elle est possible, pose un problème médico-économique et un problème de tolérance puisque les effets secondaires des anti-TNF $\alpha$  sont majorés lorsque les posologies sont augmentées (106).

Notre étude ne nous a pas permis de mettre en évidence un intérêt à la réalisation des dosages chez les patients en échec, les concentrations sériques des médicaments ne permettant pas de prédire le maintien d'une majoration de traitement (73,7% des patients ayant une concentration sérique faible et ayant eu une majoration de traitement, n'ont pas pu maintenir le même traitement et 52,6% ont du bénéficier d'une rotation d'anti-TNF $\alpha$ ). Ces résultats sont concordants avec ceux décrits par MK De Vries et al. (81), qui ne retrouvent pas d'augmentation des concentrations sériques ni de diminution du BASDAI après majoration du traitement dans les SA. Ceci pourrait également conforter, la notion évoquée par Krzysiek et al. (102), à savoir que la pharmacocinétique n'explique pas l'ensemble de la variabilité des réponses dans les SA. Une autre hypothèse serait que la majorité de nos patients avec une concentration faible ait développé des Ac anti-médicaments et aurait dans ce cas du bénéficier d'une rotation de traitement comme décrit dans l'algorithme proposé par F. B. Vincent et al. (83).

Nos résultats chez les patients atteints de SA diffèrent des études récentes menées dans la PR (107)(108). S. Garcês et al. (107) et CLM Krieckaert et al. (108) sont en faveur d'un monitoring des concentrations sériques pour une adaptation thérapeutique optimale des traitements. Ces 2 études n'intègrent cependant pas l'augmentation de traitement dans leur algorithme, le choix thérapeutique étant bien plus nombreux dans la PR.

En conclusion, notre étude n'a pas démontré l'intérêt en pratique courante de la réalisation des dosages sanguins des anti-TNF $\alpha$  que ce soit chez les patients en rémission ou en échec. Elle n'avait cependant peut être pas les moyens de le mettre en évidence. En effet, il s'agit d'une étude rétrospective avec ses limites matérielles, sans schéma thérapeutique établi préalablement, avec un effectif faible dans chaque sous groupe et avec des scores d'évaluation assez subjectifs pouvant être influencés par des atteintes fonctionnelles associées.

#### *Perspectives :*

Au vu de la littérature et de notre travail, il semble intéressant de réaliser une étude prospective contrôlée afin de démontrer si les concentrations sériques des biomédicaments apportent une aide à l'optimisation du traitement chez les patients atteints de SA, sans pour autant augmenter de façon déraisonnable le coût d'une telle prise en charge.

Si les dosages des concentrations sériques doivent faire leur preuve en pratique courante pour optimiser les traitements de la SA, la recherche des Ac anti-médicaments pourrait, quant à elle, être utilisée pour inciter à la rotation de traitement et prédire la réponse à un 2<sup>ième</sup> anti-TNF $\alpha$ . En effet, l'étude de Plasencia et al. a montré une meilleure réponse au 2<sup>ième</sup> anti-TNF $\alpha$  si l'échappement au premier était associé à la présence d'Ac anti-médicament (109). Ceci pourrait avoir une réelle influence en cas d'arrivée de nouvelles molécules dans le traitement des SA, comme les anti-IL17 (SECUKINUMAB®) et anti-IL23 (USTEKINUMAB®) actuellement en cours d'évaluation dont les premiers résultats sont prometteurs (69)(70).

Enfin, puisque l'on sait que les concentrations sériques sont en partie influencées par la présence d'Ac anti-médicament, l'efficacité des anti-TNF $\alpha$  pourrait être améliorée par le biais de l'immunogénicité. Comme cela a été suggéré dans la PR (110), plusieurs études cherchent à montrer que l'association du MTX aux anti-TNF $\alpha$  dans les SA permettrait de diminuer la formation des Ac anti-médicament par son action immunosuppressive.

Actuellement, les résultats divergent ; Plasencia et al. ont trouvé dans leurs études une réduction des Ac anti-médicament lorsque l'anti-TNF $\alpha$  est associé au MTX (84) alors que Ternant et al. (111) et Mulleman et al. (112) ne retiennent pas la combinaison MTX- anti-TNF $\alpha$  pour améliorer la concentration sérique des anti-TNF $\alpha$ .

L'étude COMARIS (programme hospitalier de recherche clinique régional coordonné par Tours) permettra de statuer sur l'influence du MTX, en association aux traitements anti-TNF $\alpha$ , sur la présence d'anticorps anti-médicament ainsi que leur répercussion sur les concentrations sériques et sur la réponse clinique chez les patients atteints de SA.

## **5. CONCLUSION**

Le traitement des SA sévères comprend actuellement à 5 molécules appartenant toutes à la classe des anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab, étanercept, golimumab et certolizumab). Une optimisation de ces molécules semble souhaitable dans 2 situations : chez les patients en rémission pour effectuer un espacement des injections et chez les patients en échec pour réaliser une majoration du traitement. Une telle optimisation peut-être envisagée sans pour autant perdre de vue l'aspect médico-économique (coût-efficacité).

Notre étude n'a pas permis de montrer l'intérêt des dosages des concentrations sériques d'infliximab et d'adalimumab pour une telle optimisation. En effet, les patients en rémission ont très bien maintenu leur réponse clinique malgré les espacements et les patients en échec n'ont que très peu répondu à l'augmentation du traitement quelque soit le résultat du dosage. Cette étude faite en pratique courante, est intéressante mais insuffisante et nécessite la réalisation d'une étude contrôlée.

Quoiqu'il en soit, ces dosages de concentration sérique pourraient permettre, après l'arrivée sur le marché de nouvelles cibles thérapeutiques dans les SA (anti-IL23 et anti-IL17) et à l'instar de la PR, de choisir entre rotation d'anti-TNF et changement de cytokine cible.

Annexes

Annexe 1 :

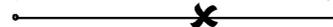
**BASDAI**  
Bath Ankylosing Spondylitis  
Disease Activity Index  
in French language

  
**ASIF**  
Ankylosing Spondylitis  
International Federation

Nom: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

Marquer d'un trait la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 7 jours



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

absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extrême

**2** Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante?

absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extrême

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

absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extrême

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

absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extrême

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

absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extrême

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

0 1/2 1 1 1/2 2 heures ou plus  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

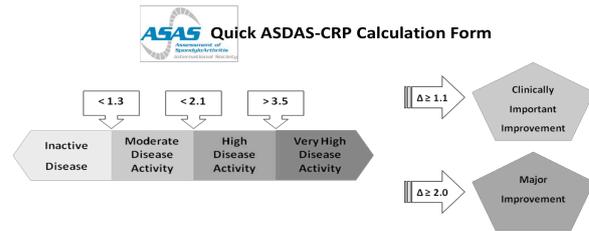
Évaluation par docteur

$\frac{5+6}{2}$

BASDAI =

$BASDAI = (1+2+3+4+\frac{5+6}{2}) / 5$

Annexe 2 :



Name : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1) How would you describe the overall level of AS neck, back or hip pain you have had?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
None Very severe

2) How long does your morning stiffness last from the time you wake up?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
0 1 2 or more hours

3) How active was your spondylitis on average during the last week?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Not active Very active

4) How would you describe the overall level of pain/swelling in joints other than neck, back or hips you have had?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
None Very severe

5) C-reactive protein (mg/L)?

Back Pain		Morning Stiffness		Patient Global		Peripheral Pain/Swelling	
0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,1	1	0,1	1	0,1	1	0,1
2	0,2	2	0,1	2	0,2	2	0,1
3	0,4	3	0,2	3	0,3	3	0,2
4	0,5	4	0,2	4	0,4	4	0,3
5	0,6	5	0,3	5	0,6	5	0,4
6	0,7	6	0,4	6	0,7	6	0,4
7	0,8	7	0,4	7	0,8	7	0,5
8	1,0	8	0,5	8	0,9	8	0,6
9	1,1	9	0,5	9	1,0	9	0,6
10	1,2	10	0,6	10	1,1	10	0,7

+  +  +

C-Reactive Protein (mg/L)							
0	0,0	14	1,6	60	2,4	130	2,8
1	0,4	15	1,6	65	2,4	135	2,8
2	0,6	16	1,6	70	2,5	140	2,9
3	0,8	17	1,7	75	2,5	145	2,9
4	0,9	18	1,7	80	2,5	150	2,9
5	1,0	19	1,7	85	2,6	155	2,9
6	1,1	20	1,8	90	2,6	160	2,9
7	1,2	25	1,9	95	2,6	165	3,0
8	1,3	30	2,0	100	2,7	170	3,0
9	1,3	35	2,1	105	2,7	175	3,0
10	1,4	40	2,2	110	2,7	180	3,0
11	1,4	45	2,2	115	2,8	185	3,0
12	1,5	50	2,3	120	2,8	190	3,0
13	1,5	55	2,3	125	2,8	195	3,1

=

**ASDAS-CRP**

Annexe 3 :

**BASFI**  
**Bath Ankylosing Spondylitis**  
**Functional Index**  
 in French language



Nom: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

Marquer d'un trait la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 7 jours



<p>❶ <b>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) ?</b>                  sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	Évaluation par docteur <input type="checkbox"/>
<p>❷ <b>Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un moyen extérieur?</b>                  sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	<input type="checkbox"/>
<p>❸ <b>Pouvez-vous atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur?</b>                  sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	<input type="checkbox"/>
<p>❹ <b>Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accouder sans utiliser vos mains ou toute autre aide?</b>                  sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	<input type="checkbox"/>
<p>❺ <b>Pouvez-vous vous relever de la position « couché sur le dos » sans aide?</b>                  sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	<input type="checkbox"/>
<p>❻ <b>Pouvez-vous rester debout sans soutien pendant 10 minutes sans ressentir de gêne?</b>                  sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	<input type="checkbox"/>
<p>❼ <b>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?</b>                  sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	<input type="checkbox"/>
<p>❽ <b>Pouvez-vous regarder par dessus votre épaule sans vous retourner?</b>                  sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	<input type="checkbox"/>
<p>❾ <b>Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique (ex :mouvements de kinésithérapie, jardinage ou sports)?</b>                  sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	<input type="checkbox"/>
<p>❿ <b>Pouvez-vous avoir des activités toute la journée, que ce soit au domicile ou au travail?</b>                  sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	<input type="checkbox"/>

BASFI =

BASFI = (❶+❷+❸+❹+❺+❻+❼+❽+❾+❿) / 10

## Bibliographie

1. Toussirot é. Des spondylarthropathies aux spondyloarthrites : vers une nouvelle dénomination pour un diagnostic précoce et de nouvelles indications thérapeutiques ? Rev Médecine Interne. nov 2013;34(11):661 - 666.
2. Claudepierre P, Wendling D, Breban M, Goupille P, Dougados M. Ankylosing spondylitis, spondyloarthropathy, spondyloarthritis, or spondylarthritis: What's in a name? Joint Bone Spine. déc 2012;79(6):534 - 535.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. juin 2009;68(6):777 - 783.
4. Rudwaleit M, Heijde D van der, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 1 janv 2011;70(1):25 - 31.
5. Rat A-C. Épidémiologie de la spondyloarthrite au xxie siècle. Rev Rhum Monogr [Internet]. [cité 2 août 2014]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187862271400071X>
6. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 21 avr 2007;369(9570):1379 - 1390.
7. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux C, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis. oct 2005;64(10):1431 - 1435.
8. Ehrenfeld M. Geoepidemiology: the environment and spondyloarthropathies. Autoimmun Rev. mars 2010;9(5):A325 - 329.
9. Toussirot E, Wendling D. [The immunogenetics of ankylosing spondylitis]. Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne. oct 2006;27(10):762 - 771.
10. Braem K, Lories RJ. Insights into the pathophysiology of ankylosing spondylitis: contributions from animal models. Joint Bone Spine Rev Rhum. mai 2012;79(3):243 - 248.
11. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. Arthritis Rheum. oct 1997;40(10):1823 - 1828.
12. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. Immunol Rev. janv 2010;233(1):162 - 180.
13. Moalic V. Immunogénétique de la spondylarthrite ankylosante. Immuno-Anal Biol Spéc. juin 2010;25(3):123 - 128.

14. Chatzikyriakidou A, Voulgari PV, Drosos AA. What is the role of HLA-B27 in spondyloarthropathies? *Autoimmun Rev.* juin 2011;10(8):464-468.
15. Pham T. Pathophysiology of ankylosing spondylitis: what's new? *Joint Bone Spine Rev Rhum.* déc 2008;75(6):656-660.
16. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med.* 1 déc 1994;180(6):2359-2364.
17. Schaefferbeke T, Truchetet M-E, Richez C. Gut metagenome and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* juill 2013;80(4):349-352.
18. Berthelot J-M, de la Cochetière M-F, Potel G, Le Goff B, Maugars Y. Evidence supporting a role for dormant bacteria in the pathogenesis of spondylarthritis. *Joint Bone Spine.* mars 2013;80(2):135-140.
19. Claudepierre P, Wendling D. Spondylarthrite ankylosante. *EMC - Appar Locomoteur.* janv 2009;4(2):1-18.
20. Smith JA, Märker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* juin 2006;20(3):571-591.
21. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* avr 1995;38(4):499-505.
22. François RJ, Neure L, Sieper J, Braun J. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis.* juin 2006;65(6):713-720.
23. Gratacós J, Collado A, Filella X, Sanmartí R, Cañete J, Llena J, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol.* oct 1994;33(10):927-931.
24. Wendling D. Interleukin 23: a key cytokine in chronic inflammatory disease. *Joint Bone Spine Rev Rhum.* oct 2008;75(5):517-519.
25. Wendling D, Cedoz J-P, Racadot E, Dumoulin G. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine Rev Rhum.* mai 2007;74(3):304-305.
26. Jandus C, Bioley G, Rivals J-P, Dudler J, Speiser D, Romero P. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum.* août 2008;58(8):2307-2317.
27. Han C, Robinson DW, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis,

- psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* nov 2006;33(11):2167-2172.
28. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res.* avr 2011;63(4):550-556.
  29. Papagoras C, Markatseli TE, Saougou I, Alamanos Y, Zikou AK, Voulgari PV, et al. Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine Rev Rhum.* janv 2014;81(1):57-63.
  30. Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P, van der Linden S. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* janv 2006;26(3):234-239.
  31. Van der Weijden M a. C, Claushuis T a. M, Nazari T, Lems WF, Dijkmans B a. C, van der Horst-Bruinsma IE. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol.* nov 2012;31(11):1529-1535.
  32. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* avr 1984;27(4):361-368.
  33. 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.* sept 2003;62(9):817-824.
  34. Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemin F, Le Loët X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine Rev Rhum.* déc 2007;74(6):638-646.
  35. 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.* déc 1994;21(12):2286-2291.
  36. Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* déc 2009;68(12):1811-1818.
  37. 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.* mars 2006;65(3):316-320.
  38. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* janv 2011;70(1):47-53.
  39. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* juin 2009;68 Suppl 2:ii1-44.

40. Van Tubergen A, van der Heijde D, Anderson J, Landewe R, Dougados M, Braun J, et al. Comparison of statistically derived ASAS improvement criteria for ankylosing spondylitis with clinically relevant improvement according to an expert panel. *Ann Rheum Dis.* mars 2003;62(3):215-221.
41. Kemta Lekpa F, Farrenq V, Claudepierre P. Critères de réponse dans les spondylarthropathies : définition d'un répondeur. *Rev Rhum Monogr.* févr 2010;77(1):52-58.
42. Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine Rev Rhum.* janv 2014;81(1):6-14.
43. Wendling D, Claudepierre P, Prati C. Early diagnosis and management are crucial in spondyloarthritis. *Joint Bone Spine Rev Rhum.* déc 2013;80(6):582-585.
44. Matthey DL, Dawson SR, Healey EL, Packham JC. Relationship between smoking and patient-reported measures of disease outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* déc 2011;38(12):2608-2615.
45. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino M-A, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* juin 2012;71(6):809-816.
46. Aytekin E, Caglar NS, Ozgonenel L, Tutun S, Demiryontar DY, Demir SE. Home-based exercise therapy in patients with ankylosing spondylitis: effects on pain, mobility, disease activity, quality of life, and respiratory functions. *Clin Rheumatol.* janv 2012;31(1):91-97.
47. Zochling J, Bohl-Bühler MHJ, Baraliakos X, Feldtkeller E, Braun J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in ankylosing spondylitis--a population-based survey. *Clin Rheumatol.* nov 2006;25(6):794-800.
48. Wanders A, Heijde D van der, Landewé R, Béhier J-M, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* juin 2005;52(6):1756-1765.
49. Braun J, Berg R van den, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 6 janv 2011;70(6):896-904.
50. Berg R van den, Baraliakos X, Braun J, Heijde D van der. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 8 janv 2012;51(8):1388-1396.
51. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2012;51(8):1368-1377.

52. Paccou J, Wendling D. Current treatment of psoriatic arthritis: Update based on a systematic literature review to establish French Society for Rheumatology (SFR) recommendations for managing spondyloarthritis. *Joint Bone Spine Rev Rhum.* 2 juill 2014;
53. 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.* juin 2004;50(6):1939-1950.
54. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, Thomson G, Stone M, Karsh J, et al. Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol.* juin 2003;30(6):1356-1363.
55. 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.* 6 avr 2002;359(9313):1187-1193.
56. 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.* avr 2005;52(4):1227-1236.
57. 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.* juill 2006;54(7):2136-2146.
58. 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.* oct 2005;52(10):3279-3289.
59. 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.* nov 2005;64(11):1557-1562.
60. 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.* juill 2004;50(7):2264-2272.
61. Van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, Mack M, Hsu B, Gathany TA, et al. The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 2-year results of the GO-RAISE trial. *J Rheumatol.* juin 2014;41(6):1095-1103.
62. Kavanaugh A, Mease P. Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GO-REVEAL). *J Rheumatol Suppl.* juill 2012;89:90-93.

63. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* janv 2014;73(1):39-47.
64. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* janv 2014;73(1):48-55.
65. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. *Rev Rhum.* oct 2013;80(5):459-466.
66. Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, Salleron J, Luraschi H, Philippe P, et al. Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor-  $\alpha$  agents in spondyloarthropathies. *Rheumatol Oxf Engl.* avr 2011;50(4):714-720.
67. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rødevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis.* janv 2011;70(1):157-163.
68. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Kalstad S, Rødevand E, et al. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* nov 2013;72(11):1840-1844.
69. Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* juill 2014;26(4):361-370.
70. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 23 nov 2013;382(9906):1705-1713.
71. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* juin 2014;73(6):990-999.
72. McInnes IB, Sieper J, Braun J, Emery P, van der Heijde D, Isaacs JD, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis.* févr 2014;73(2):349-356.
73. Dougados M. Methotrexate in peripheral spondyloarthritis including psoriatic arthritis: a need for further evaluation. *Rheumatology.* 8 janv 2012;51(8):1343-1344.

74. Pavy S, Allanore Y, Kahan A. Spondylarthropathies et médicaments anti-TNF $\alpha$ . *Rev Médecine Interne*. sept 2005;26(9):717-724.
75. Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E, Magrini L, Spinelli FR, Spadaro A, et al. Switching tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis*. oct 2007;66(10):1393-1397.
76. Lekpa FK, Farrenq V, Canoui-Poitaine F, Paul M, Chevalier X, Bruckert R, et al. Lack of efficacy of abatacept in axial spondylarthropathies refractory to tumor-necrosis-factor inhibition. *Joint Bone Spine Rev Rhum*. janv 2012;79(1):47-50.
77. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, Harari O, Dougados M. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. janv 2014;73(1):95-100.
78. Wendling D, Dougados M, Berenbaum F, Brocq O, Schaeffer T, Mazieres B, et al. Rituximab treatment for spondyloarthritis. A nationwide series: data from the AIR registry of the French Society of Rheumatology. *J Rheumatol*. déc 2012;39(12):2327-2331.
79. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, Kivitz AJ, Ritchlin C, Tak PP, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum*. avr 2011;63(4):939-948.
80. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. juin 2002;46(6):1451-1459.
81. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, de Vrieze H, van Denderen JC, Dijkmans BAC, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis*. sept 2007;66(9):1252-1254.
82. Kneepkens EL, Wei JC-C, Nurmohamed MT, Yeo K-J, Chen CY, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Immunogenicity, adalimumab levels and clinical response in ankylosing spondylitis patients during 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 10 déc 2013;
83. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. févr 2013;72(2):165-178.
84. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L, Bonilla G, Villalba A, Peiteado D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. déc 2012;71(12):1955-1960.
85. Bartelds GM, Kriekaert CLM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JWR, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA J Am Med Assoc*. 13 avr 2011;305(14):1460-1468.

86. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol.* juin 2013;108(6):962 - 971.
87. Kneepkens EL, Krieckaert CLM, van der Kleij D, Nurmohamed MT, van der Horst-Bruinsma IE, Rispens T, et al. Lower etanercept levels are associated with high disease activity in ankylosing spondylitis patients at 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis.* 7 mai 2014;
88. Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, Degenne D, Watier H, Picon L, et al. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther Drug Monit.* août 2008;30(4):523 - 529.
89. De Vries MK, Brouwer E, van der Horst-Bruinsma IE, Spoorenberg A, van Denderen JC, Jamnitski A, et al. Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. *Ann Rheum Dis.* nov 2009;68(11):1787 - 1788.
90. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, de Groot ER, Dijkmans BAC, Aarden LA, et al. Inefficacy of infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with antibody formation. *Ann Rheum Dis.* janv 2007;66(1):133 - 134.
91. Ternant D, Mulleman D, Degenne D, Willot S, Guillaumin J-M, Watier H, et al. An enzyme-linked immunosorbent assay for therapeutic drug monitoring of infliximab. *Ther Drug Monit.* avr 2006;28(2):169 - 174.
92. Mulleman D, Ducourau E, Paintaud G, Ternant D, Watier H, Goupille P. Should anti-TNF- $\alpha$  drug levels and/or anti-drug antibodies be assayed in patients treated for rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine Rev Rhum.* mars 2012;79(2):109 - 112.
93. Wendling D, Prati C, Goupille P, Mulleman D. Optimizing TNF $\alpha$  antagonist therapy in patients with spondyloarthritis: why and how? *Joint Bone Spine Rev Rhum.* mai 2011;78(3):225 - 227.
94. Paccou J, Baclé-Boutry M-A, Solau-Gervais E, Bele-Philippe P, Flipo R-M. Dosage adjustment of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor in ankylosing spondylitis is effective in maintaining remission in clinical practice. *J Rheumatol.* juill 2012;39(7):1418 - 1423.
95. Van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis.* juin 2009;68(6):922 - 929.
96. 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. *Rheumatol Oxf Engl.* déc 2005;44(12):1555 - 1558.
97. F. Navarro, J. Torre Alonso, L. Fdez Sueiro, et al. A 12-week randomized, double-blind, multicenter study to evaluate the early effect of etanercept 100 mg vs 50 mg weekly in subjects with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 69((suppl 3)):p.58.

98. Ternant D, Mulleman D, Aubourg A, Willot S, Maruani A, lecomte T, et al. An enzyme-linked immunosorbent assay for the... [Ther Drug Monit. 2006] - PubMed - NCBI [Internet]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16628126>
99. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* juill 2007;66(7):921-926.
100. Chen D-Y, Chen Y-M, Tsai W-C, Tseng J-C, Chen Y-H, Hsieh C-W, et al. Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 17 janv 2014;
101. Paramarta JE, Baeten DL. Adalimumab serum levels and antidrug antibodies towards adalimumab in peripheral spondyloarthritis: no association with clinical response to treatment or with disease relapse upon treatment discontinuation. *Arthritis Res Ther.* 29 juill 2014;16(4):R160.
102. Krzysiek R, Breban M, Ravaud P, Prejean MV, Wijdenes J, Roy C, et al. Circulating concentration of infliximab and response to treatment in ankylosing spondylitis: results from a randomized control study. *Arthritis Rheum.* 15 mai 2009;61(5):569-576.
103. De Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Aarden LA, Stapel SO, Peters MJL, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* avr 2009;68(4):531-535.
104. Chu Miow Lin D, Mulleman D, Azzopardi N, Griffoul-Espitalier I, Valat J-P, Paintaud G, et al. Trough infliximab concentration may predict long-term maintenance of infliximab in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(1):97-98.
105. Tenga G, Goëb V, Lequerré T, Bacquet-Deschryver H, Daragon A, Pouplin S, et al. A 3 mg/kg starting dose of infliximab in active spondyloarthritis resistant to conventional treatments is efficient, safe and lowers costs. *Joint Bone Spine Rev Rhum.* janv 2011;78(1):50-55.
106. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA J Am Med Assoc.* 17 mai 2006;295(19):2275-2285.
107. Garcês S, Antunes M, Benito-Garcia E, da Silva JC, Aarden L, Demengeot J. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis.* juin 2014;73(6):1138-1143.
108. Krieckaert CLM, Nair SC, Nurmohamed MT, van Dongen CJJ, Lems WF, Lafeber FPJG, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. *Ann Rheum Dis.* 21 nov 2013;

109. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, García-Carazo S, Lojo L, Nuño L, Villalba A, et al. The immunogenicity to the first anti-TNF therapy determines the outcome of switching to a second anti-TNF therapy in spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(4):R79.
110. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, Miow Lin DC, Lauféron F, Ternant D, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R105.
111. Ternant D, Mulleman D, Lauféron F, Vignault C, Ducourau E, Wendling D, et al. Influence of methotrexate on infliximab pharmacokinetics and pharmacodynamics in ankylosing spondylitis. *Br J Clin Pharmacol.* janv 2012;73(1):55-65.
112. Mulleman D, Lauféron F, Wendling D, Ternant D, Ducourau E, Paintaud G, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: alone or in combination with methotrexate? A pharmacokinetic comparative study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R82.

## Résumé

Actuellement, les thérapeutiques à disposition dans les spondyloarthrites (SA) sévères sont limitées à 5 molécules d'anti-TNF $\alpha$ . L'optimisation de ces traitements apparaît alors comme une attitude thérapeutique intéressante.

### Objectif :

Evaluer l'intérêt en pratique courante des dosages sériques de l'infliximab et de l'adalimumab pour optimiser l'adaptation thérapeutique des SA.

### Patients & Méthodes :

Etude rétrospective monocentrique observationnelle, portant sur une cohorte de patients atteints de SA suivis dans le service de Rhumatologie du CHU de Poitiers et ayant bénéficié d'un dosage de concentration sérique d'infliximab ou d'adalimumab de janvier 2009 à avril 2014. Les dosages ont été réalisés au laboratoire du CHU de Tours selon une technique ELISA. Les résultats de ces derniers distinguaient les concentrations faibles, cibles ou élevées en comparaison aux concentrations modélisées attendues. Les patients sont distingués en 2 groupes : les patients en rémission et les patients en échec. L'impact du dosage sur l'adaptation thérapeutique a été évalué chez chaque patient ainsi que l'influence du dosage sérique sur le maintien à 1 an de l'adaptation thérapeutique.

### Résultats :

Dans notre étude, 109 dosages ont été réalisés chez 69 patients et seulement 55,1% des dosages ont finalement été utilisés pour l'adaptation thérapeutique. Dans le groupe de patients en rémission : 25 dosages ont pu être analysés et la réduction de posologie est plus fréquemment pratiquée en l'absence de connaissance des résultats des dosages (65% versus 40%). Dans ce même groupe, chez les patients ayant bénéficié d'un espacement de traitement, 78,6% des concentrations sériques étaient élevées ou cibles. Cent pour cent des patients ayant bénéficié d'un espacement ont pu maintenir leur traitement à 1 an, y compris pour les 2 patients avec des concentrations initialement faibles. Il n'a donc pas été retrouvé d'influence de la concentration sérique sur le maintien de l'espacement à 1 an.

Dans le groupe de patients en échec : 71 dosages ont pu être analysés. Concernant les modifications thérapeutiques, rotation ou augmentation de traitement, nos attitudes thérapeutiques étaient proches que l'on connaisse ou non les résultats des dosages (pour la majoration de traitement : 52,9% versus 56,2%; et pour la rotation de traitement : 47,1% versus 43,8%). Dans ce même groupe, 72% des concentrations sériques étaient faibles. Seulement 22,2% des patients en échec ont pu maintenir leur adaptation thérapeutique à 1 an. Il n'a donc pas été retrouvé d'influence de la concentration sérique sur le maintien de l'adaptation thérapeutique à 1 an.

### Conclusion :

Notre étude ne montre pas d'intérêt, en pratique courante, à la réalisation de dosages sériques des anti-TNF $\alpha$  pour optimiser l'adaptation thérapeutique, mais une étude contrôlée randomisée reste nécessaire.

Mots clef : spondyloarthrite, anti-TNF $\alpha$ , concentration sérique anti-TNF $\alpha$ , adaptation thérapeutique, pratique courante.

## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

