

ACTUALITES DU TRAITEMENT DES SPONDYLOARTHRITES

P. GOUPILLE

Service de Rhumatologie, CHU de Tours, FRANCE

La saga du développement des produits bloquant le Tumor Necrosis Factor (TNF) ou anti-TNF α est une de ces « success story » comme on en rencontre peu dans l'histoire du développement des médicaments. Nous détaillerons ici le libellé des autorisations de mise sur le marché européennes et les principales études disponibles concernant l'adalimumab (ADA) au cours des spondyloarthrites et du rhumatisme psoriasique et nous nous réfèrerons à la nouvelle nomenclature proposée récemment (notamment spondyloarthrites axiales radiographiques, anciennement spondylarthrite ankylosante (SA), et non radiographiques) (1).

LES GRANDES ETAPES DU DEVELOPPEMENT DE L'ADALIMUMAB

L'ADA a été administré pour la première fois chez l'Homme en avril 1997, puis a été approuvé dans la PR aux Etats-Unis en décembre 2002, en Europe en septembre 2003. L'indication chez les PR précoces, naïves de méthotrexate a été obtenue en 2005, l'indication dans le rhumatisme psoriasique en 2005, dans la spondylarthrite ankylosante en juin 2006.

DEVELOPPEMENT ET INDICATIONS EN RHUMATOLOGIE

1 - ADA et spondylarthrite ankylosante (SA)

1.1. - Etude ATLAS

Une étude multicentrique, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo, a évalué l'efficacité et la tolérance de ADA 40 mg/2 semaines chez des patients souffrant de SA sur une période de 24 semaines (2). Les patients, âgés de plus de 18 ans, vérifiaient les critères de New York modifiés, avaient eu une réponse inadaptée à au moins un AINS et avaient au moins 2 des 3 critères suivants : BASDAI ≥ 4 , score de douleur rachidienne $\geq 4/10$, dérouillage matinal ≥ 1 heure. Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de patients ayant une réponse ASAS20 à 12 semaines, les critères secondaires étaient : ASAS20 à 24 semaines, ASAS 50 et 70 aux semaines 12 et 24, critères ASAS de rémission partielle.

Parmi les 315 patients inclus, 107 ont reçu le placebo (103 ont complété 12 semaines et 101 les 24 semaines) et 208 l'ADA (204 ont complété 12 semaines et 195 les 24 semaines). A la semaine 12, une réponse ASAS20 était observée chez 58.2 % (121/208) des patients traités par ADA et 20,6 % (22/107) des patients sous placebo. La réponse clinique était rapide, intervenant dès la deuxième semaine (réponse ASAS20 chez plus de 40 % des patients sous ADA), une stabilité était ensuite observée entre les semaines 8 et 24. Tous les autres critères étaient également en faveur de l'ADA, de façon statistiquement significative : BASDAI 50 aux semaines 12 (45,2 % vs 15,9 %) et 24 (42,3 % vs 15 %) ; réponses ASAS50, ASAS70, ASAS40 et ASAS5/6 aux semaines 12 et 24 ; rémission partielle aux semaines 12 (20,7 % vs 3,7 %) et 24 (22,1 % vs 5,6 %) ; CRP, variation des scores BASDAI, BASMI, BASFI. L'incidence des infections n'était pas différente sous ADA ou placebo et aucune infection sévère n'a été rapportée chez les patients traités par ADA.

L'extension à 3 ans de l'étude ATLAS (ADA 40 mg/2 semaines, après la phase en double insu de 24 semaines) a concerné 234 des 311 patients (75 %) initialement inclus (3). L'amélioration initiale s'est maintenue puisque 64,5 % des patients étaient répondeurs ASAS20, 50,6 % ASAS40 et 33,5 % étaient en rémission partielle. Le BASDAI a diminué de $6,3 \pm 1,7$ à $2,4 \pm 2,3$ et le BASFI de $5,2 \pm 2,4$ à $2,9 \pm 2,5$. L'ADA s'avérait bien toléré après 3 ans de traitement.

L'étude ATLAS ayant démontré une réduction significative des symptômes dès la 12^{ème} semaine dans les formes actives de SA ayant une réponse inadéquate à au moins un AINS a donc été à l'origine de l'autorisation de l'ADA dans le traitement de la SA.

Libellé de l'AMM (juin 2006 en Europe) : *Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.*

1.2. - RHAPSODY : étude observationnelle en pratique quotidienne dans la SA

L'efficacité et la tolérance d'ADA ont été évaluées chez des patients souffrant de SA, au cours d'une vaste étude (1250 patients), réalisée en ouvert dans des conditions de pratique quotidienne (association de l'ADA à divers traitements de fond conventionnels et possibilité de traitement antérieur par infliximab et/ou etanercept) (4). Les patients, âgés de plus de 18 ans vérifiaient les critères de New York modifiés, avaient eu une réponse inadaptée à au moins un AINS et avaient une SA active (BASDAI ≥ 4) depuis plus de 3 mois. Les patients étaient traités par ADA 40 mg/2 semaines pendant 12 semaines, avec possibilité d'extension

jusqu'à la semaine 20. Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de patients répondeurs ASAS20 à 12 semaines.

La population traitée comportait 71 % d'hommes, d'âge moyen 44 ± 12 ans, la SA évoluait en moyenne depuis 11 ± 10 ans, 82 % étaient HLA B27, 55 % avaient une atteinte périphérique ou enthésitique, 4,7 % avaient une MICI, 8,6 % du psoriasis et 27 % une ankylose rachidienne avancée sur les radiographies. Il s'agissait bien de SA actives : score BASDAI de $6,3 \pm 1,4$, score BASFI de $5,4 \pm 2,1$, intensité des douleurs nocturnes de 62 ± 23 mm, CRP moyenne de 20 ± 24 mg/L ; les patients n'avaient pas répondu à 1 (27 %), 2 (67 %) ou 3 AINS (27 %).

A la semaine 12, 70 % des patients étaient répondeurs ASAS20, la réponse étant rapide (50 % de répondeurs ASAS20 dès la semaine 2) ; les taux de réponse ASAS40 et 70 étaient respectivement de 54 et 29 % à la semaine 12, le score BASDAI moyen chutant de 6,3 initialement à 3, 57 % des patients avaient une réponse BASDAI50 à la semaine 12. Tous les autres paramètres d'activité évoluaient également favorablement.

La comparaison des patients naïfs d'anti-TNF (n=924) et de ceux traités antérieurement par anti-TNF (n=326 ; infliximab : 162 ; etanercept : 85 ; les deux : 79) montrait une efficacité légèrement supérieure à la semaine 12 chez les patients naïfs sur les critères ASAS20 (76 vs 54 %), ASAS40 (59 vs 38 %) ou ASAS5/6 (64 vs 44 %). La tolérance a été conforme à ce qui a été observé dans les différents essais contrôlés.

L'impact d'ADA sur l'incidence des poussées d'uvéite a été analysé au cours de cette étude RHAPSODY (5). Parmi les 1250 patients inclus, 274 (21,9 %) avaient un antécédent d'uvéite, 106 (8,5 %) avaient eu un épisode d'uvéite dans les 12 mois précédents et 28 (2,2 %) avaient une uvéite symptomatique au moment de l'inclusion. La fréquence des poussées d'uvéite avant le traitement par ADA et durant les 20 semaines de l'étude a été appréciée par le nombre de poussées d'uvéite pour 100 patients-années. Durant l'étude, 27 poussées d'uvéite, d'intensité modérée, ont été constatées chez 25 des 1250 patients (2 %), dont une uvéite de novo chez 2 patients en poussée de leur SA. Il a été montré que ce taux d'uvéites pour 100 patients-années avait diminué significativement de 15,0 à 7,4 sur l'ensemble des 1250 patients (362,8 patients-années), de 68,4 à 28,9 chez les 274 patients avec antécédent d'uvéite (86,6 patients-années), de 176,9 à 56,0 chez les 106 patients ayant eu une uvéite au cours des 12 derniers mois (37,5 patients-années), de 192,9 à 96,2 chez 28 patients ayant une uvéite symptomatique à l'inclusion et de 129,1 à 71,4 pour 43 patients ayant une uvéite chronique.

1.3. - Adalimumab et spondyloarthrites « non-radiographiques »

Les études d'efficacité des anti-TNF α au cours de la SA, ayant permis l'obtention d'une AMM pour les différents produits, avaient porté sur des patients vérifiant les critères de New York modifiés pour le diagnostic de SA. Cette population, ayant donc obligatoirement une sacro-iliite radiologique, était restrictive par rapport à la vraie vie ; en effet, nombre de patients chez qui une spondyloarthrite est fortement suspectée sur des arguments cliniques et qui parfois ne répondent pas aux AINS, ont des radiographies, notamment des sacro-iliaques normales. De ce fait, le diagnostic de SA certaine n'est pas possible chez ces patients et ils ne vérifient pas les critères élaborés par les groupes d'experts, et notamment l'ASAS en 2003 puis 2006 (6, 7), pour l'initiation d'un traitement anti-TNF.

C'est pourquoi la Société Française de Rhumatologie a publié des recommandations permettant d'élargir l'indication des anti-TNF α chez les patients souffrant de spondyloarthrite, non répondeurs aux AINS et ayant des radiographies normales (ne vérifiant donc pas les critères de New York modifiés), en utilisant d'autres techniques d'imagerie, notamment l'IRM (8), stratégie confirmée récemment par les nouveaux critères ASAS concernant l'indication des anti-TNF α (9).

1.3.1. – Etude préliminaire

Cette stratégie a été confortée par les résultats d'une étude évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ADA chez des spondyloarthrites « pré-radiographiques » (10). Les patients devaient avoir 3 des 6 critères suivants, dont obligatoirement 2 des 3 premiers : rachialgies inflammatoires (2 critères de Berlin sur 4), présence de l'antigène HLA B27, inflammation du rachis ou des sacro-iliaques en IRM, bonne réponse aux AINS, manifestations extra-rachidiennes, antécédents familiaux. Cette étude randomisée a comparé l'ADA 40 mg/2 semaines (n=22) au placebo (n=24) sur 12 semaines, puis une extension en ouvert jusqu'à 52 semaines était proposée (n=38), le critère principal d'évaluation étant la réponse ASAS40. Les patients du groupe ADA avaient un âge moyen de 38 ans, une durée moyenne des symptômes de 7 ans, 59 % étaient porteurs de l'antigène HLA B27, 55 % avaient une IRM positive et un score BASDAI moyen à 6,7 à l'inclusion. Les patients du groupe placebo avaient un âge moyen de 37 ans, une durée moyenne des symptômes de 8 ans, 75 % étaient porteurs de l'antigène HLA B27, 75 % avaient une IRM positive et un score BASDAI moyen à 6.3 à l'inclusion.

A la semaine 12, le taux de réponse ASAS40 était de 54,5 % sous ADA versus 12,5 % sous placebo (p=0,004). A la semaine 52, chez les patients traités depuis le début par ADA, les taux de répondeurs ASAS20, ASAS40 et rémission partielle étaient respectivement de 55 %, 46 % et 18 %, le taux de répondeurs BASDAI50 étant de 56 % ; chez les patients traités

initialement par placebo, puis par ADA à compter de la semaine 12, les chiffres étaient de 67 %, 54 %, 38 % et 54 % respectivement. Les facteurs prédictifs d'une bonne réponse étaient un âge inférieur à 30 ans et une CRP initiale supérieure à 6 mg/L.

1.3.2. – Etude de l'extension d'AMM

Une étude randomisée, contrôlée versus placebo (sur 12 semaines puis extension en ouvert sous ADA) a évalué l'efficacité et la tolérance de l'ADA chez des spondyloarthrites axiales non radiographiques [Ability-1 (11)] ; 185 patients vérifiant les critères de l'ASAS, mais sans sacro-iliite radiographique, et les critères d'activité justifiant l'initiation d'un traitement par anti-TNF, ont été randomisés entre ADA 40 mg/2 semaines (n=91) et placebo (n=94). Les caractéristiques des patients et les critères d'activité de la maladie sont indiqués dans les tableaux 1, 2 et 3. Quarante-neuf pour cent des patients ont été inclus via le « bras imagerie » des critères de l'ASAS (IRM des sacro-iliaques positive) et 51% via le « bras B27 » (IRM des sacro-iliaques normale). Le critère principal de jugement, ASAS40 à la semaine 12, montrait une différence significative en faveur de l'ADA (36 vs 15% ; $p < 0,001$). Les autres critères montraient également une supériorité de l'ADA à la semaine 12 : ASAS20, ASAS 5/6, ASAS rémission partielle, BASDAI50, maladie inactive (ASDAS) (52 vs 32%, 31 vs 6%, 16 vs 5%, 35 vs 24% et 15 vs 4% respectivement). Les résultats étaient meilleurs en cas de durée des symptômes inférieure à 5 ans (ASAS40 : 49 vs 31% avec l'ADA) ou de CRP initiale élevée (ASAS40 : 55 vs 27% avec l'ADA). Cette étude a donc abouti à une **extension d'AMM pour les spondyloarthrites axiales non radiographiques**.

Libellé de l'AMM (Avril 2013 en Europe) : *Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.*

2 - ADA et rhumatisme psoriasique (RPso)

Le RPso est la troisième grande entité en rhumatologie à avoir bénéficié des anti-TNF α . Dans cette pathologie, peu de thérapeutiques ont été développées et validées ; ainsi, les AMM européennes concernent le méthotrexate et le léflunomide (mais pas la sulfasalazine), mais aucune étude évaluant leur efficacité structurale n'a été menée, ce qui soulève quelques questions lorsqu'on est confronté à un patient ayant une progression radiologique.

2.1. - Etude ADEPT (ADalimumab Effectiveness in Psoriatic arthritis Trial)

L'étude ADEPT est la plus large (313 patients inclus) des études randomisées, contrôlées versus placebo, en double insu évaluant les traitements anti-TNF α au cours du RPso. Elle a permis d'évaluer sur 24 semaines l'efficacité clinique et structurale, ainsi que la tolérance de l'ADA 40 mg/2 semaines, chez des patients ayant un RPso modéré à sévère (au moins 3 articulations douloureuses et 3 articulations gonflées), une atteinte cutanée associée ou un antécédent de psoriasis, non contrôlés par les AINS (12). Les patients étaient stratifiés en fonction de l'association ou non au MTX et du degré d'atteinte cutanée (inférieur ou supérieur à 3 % de la surface corporelle), les paramètres d'évaluation principaux étaient le taux de répondeurs ACR20 à la semaine 12 et la progression structurale (score de Sharp modifié adapté au RPso) à la semaine 24. Les deux populations (ADA, n=151 et placebo, n=162) étaient comparables et 92 % des patients de chaque groupe ont atteint les 24 semaines. Les caractéristiques initiales étaient les suivantes : âge moyen : 49 ans ; 55,6 % d'hommes ; durée d'évolution du RPso : 9 ans ; durée d'évolution du psoriasis : 17 ans ; nombre d'articulations douloureuses : 25 $\pm$ 18 ; nombre d'articulations gonflées : 14 $\pm$ 12 ; HAQ : 1,0 $\pm$ 0,6 ; score total de Sharp modifié : 20,8 $\pm$ 40,9. Environ 50 % des patients étaient traités par MTX, 70 % des patients ayant une atteinte cutanée de plus de 3 % de la surface corporelle.

Les taux de réponse ACR20 étaient significativement supérieurs sous ADA comparativement au placebo aux semaines 12 (58 % versus 14 % ; p<0,001) et 24 (57 % versus 15 % ; p<0,001). Il en était de même pour les réponses ACR50 et 70, la réponse étant obtenue rapidement (ACR20 : 27 % versus 6 % et ACR50 : 11 % versus 0 % à la semaine 2 ; ACR70 : 7 % versus 1 % à la semaine 4). Les réponses ACR n'étaient pas différentes selon l'association ou non au MTX. La progression structurale était significativement inhibée sous ADA (-0,2 versus +0,1 à la semaine 24 ; p<0,001), la différence portant à la fois sur les scores d'érosions et de pincement. A la semaine 24, les taux de réponse PASI50 et 75 étaient de 75% et 59% chez les patients traités par ADA versus 12% et 1 % dans le bras placebo. Une amélioration significative du HAQ était observée aux semaines 12 et 24 sous ADA comparativement au placebo (-0,4 vs -0,1 ; p<0,001). De même, plusieurs domaines du SF-36, les scores de fatigue, de douleurs et les différentes mesures de l'activité de la maladie étaient significativement améliorés sous ADA.

La tolérance était satisfaisante et similaire à ce qui a été observé dans les autres essais.

L'étude d'extension à 48 semaines a évalué l'efficacité clinique et structurale, ainsi que la tolérance de l'ADA chez 285 patients (138 du bras initial ADA et 147 du bras initial placebo) (13,14). A la semaine 48, chez les patients traités depuis le début par ADA, les taux de

réponse ACR20, 50 et 70 étaient respectivement de 56 %, 44 % et 30 % (48 %, 34 % et 20 % respectivement chez les patients traités initialement par placebo pendant 24 semaines), les réponses PASI50, 75, 90 et 100 de 67 %, 58 %, 46 % et 33 % respectivement (61 %, 53 %, 44 % et 31 % respectivement chez les patients traités initialement par placebo pendant 24 semaines). Sur le plan structural, l'évolution du score modifié de Sharp adapté au RPso (score total maximum de 570, 378 pour les érosions et 192 pour le pincement) était aux semaines 24 et 48 de -0,1 et 0,1 respectivement chez les patients traités depuis le début par ADA, et de 0,9 et 1,0 respectivement chez les patients traités pendant 24 semaines par placebo puis par ADA (indiquant l'arrêt de la progression structurale constatée lors des 24 premières semaines sous placebo) ; le pourcentage de patients non progresseurs à la semaine 48 était significativement supérieur chez les patients traités depuis 48 semaines par ADA comparativement à ceux traités initialement par placebo (86.5% versus 74.5%). La réduction du HAQ obtenue à la semaine 24 (-0,4) s'est maintenue à la semaine 48. A noter que l'efficacité clinique, articulaire, cutanée et structurale de l'ADA était similaire chez les patients recevant ou non du MTX en association (même s'il s'agissait d'une analyse post-hoc, basée sur une stratification, ayant moins de force qu'un essai randomisé ciblé sur cette question précise).

Libellé de l'AMM (2005 en Europe) : *Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.*

2.2. - STEREO : étude prospective observationnelle en pratique quotidienne

L'étude STEREO a évalué l'efficacité et la tolérance d'ADA 40 mg/2 semaines chez des patients ayant des RPso, dans les conditions de pratique courante (15). Avec 442 patients inclus, STEREO est la plus vaste étude prospective, ouverte, dans les conditions de la pratique quotidienne ayant évalué un anti-TNF α au cours du RPso ; les patients pouvaient avoir tout type de traitement de fond conventionnel associé et pouvaient avoir été traités antérieurement par un ou deux anti-TNF α . Les patients étaient traités jusqu'à la semaine 12, temps principal d'évaluation, avec une extension optionnelle à 20 semaines.

Cette étude concernait des patients âgés de plus de 18 ans, ayant un RPso actif (au moins 3 articulations douloureuses et 3 articulations gonflées) et une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un traitement de fond conventionnel ; 442 patients ont été inclus, suivis aux semaines 2 (n=435), 6 (n=430), 12 (n=414) et éventuellement 20 (n=161). Le sex

ratio était de 1, l'âge moyen de 48 ± 12 ans, la durée moyenne d'évolution du RPso de 11 ± 8 ans, du psoriasis de 19 ± 13 ans ; une dactylite était présente dans 30 % des cas, une enthésite dans 35 %, une atteinte unguéale chez 59 %, des anti-CCP chez 6,3 % des patients, des facteurs rhumatoïdes chez 11,6 %, et l'antigène HLA B27 chez 23,3 %. Le nombre moyen d'articulations douloureuses (0-78) était de $20,1 \pm 14,4$, d'articulations gonflées (0-76) de $10,3 \pm 7,7$, le HAQ moyen de $1,2 \pm 0,6$ et le DAS28 moyen de $4,9 \pm 1,2$, confirmant bien qu'il s'agissait de RPso évolutifs et invalidants. Les patients avaient un traitement de fond conventionnel associé dans 68,1 % des cas (MTX : 47,7 %), une corticothérapie dans 29 % des cas et des AINS dans 61,3 % des cas.

Les réponses ACR20, 50 et 70 aux semaines 12 et 20 étaient de 74 %, 51 %, 32 % et 75 %, 58 %, 41 % respectivement, une réponse notable étant observée dès la semaine 2 (41 % de répondeurs ACR20). Le DAS28 moyen a chuté de 4,9 à 2,7 à la semaine 12 et 2,4 à la semaine 20. Le pourcentage de patients « blanchis ou presque blanchis » sur le plan cutané est passé de 34 % initialement à 68 % et 74 % respectivement aux semaines 12 et 20. Le score de qualité de vie sur le plan dermatologique (DLQI, coté de 0 à 30), initialement de 7.9 ± 6.9 , était à 3.0 à la semaine 12 et 2,5 à la semaine 20. Le score unguéal (NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index, 0-80), évalué chez 259/442 patients ayant des lésions unguéales initiales, a chuté de 20,6 à 11,5 à la semaine 12 et 7,3 à la semaine 20. A la semaine 12, 15 % des patients n'avaient plus aucune articulation gonflée ni de lésions cutanées. Les patients traités antérieurement par etanercept ou infliximab (n=66) avaient une réponse clinique similaire avec des taux de répondeurs ACR20, 50 et 70 à la semaine 12 de 67 %, 42 % et 25 % respectivement (versus 75 %, 52 % et 33 % chez les patients naïfs d'anti-TNF). Il en était de même concernant l'efficacité cutanée (pourcentage de patients « blanchis ou presque blanchis » de 61 % à la semaine 12 versus 70 % chez les patients naïfs d'anti-TNF). La tolérance était satisfaisante, comparable à ce qui avait été observé dans les autres essais avec l'adalimumab, aucun nouvel effet indésirable n'étant identifié.

3. - Etude REVEAL : efficacité cutanée d'adalimumab dans le psoriasis en plaques

L'étude REVEAL a évalué l'ADA chez des patients ayant un psoriasis modéré à sévère (atteinte de la surface corporelle supérieure à 10 % et PASI ≥ 12), avec ou sans RPso associé, naïfs de biothérapies (16). Cette étude de 52 semaines, en double insu, contrôlée versus placebo, a été menée dans 81 centres aux Etats-Unis et au Canada.

La première partie a évalué sur 16 semaines les réponses PASI, les douleurs dues au psoriasis ou à l'atteinte articulaire (EVA 100 mm), le SF-36, chez 1212 patients (ADA 80 mg à la semaine 0 puis 40 mg/2 semaines, n=814 ; placebo, n=398) ; puis, tous les patients ayant une réponse PASI75 à la semaine 16 (ADA, n=580 et placebo, n=26) étaient traités en ouvert par ADA 40 mg/2 semaines des semaines 17 à 31 ; enfin, les patients ayant une réponse PASI75 à la semaine 33 (n=490) étaient randomisés entre ADA 40 mg/2 semaines (n=250) et placebo (n=240) jusqu'à la semaine 52, afin d'évaluer le taux de perte de réponse (réduction du score PASI inférieure à 50 % du score initial et aggravation d'au moins 6 points du PASI depuis la semaine 33). Parmi ces 1212 patients, 224 (28 %) dans le groupe ADA et 113 (28 %) dans le groupe placebo rapportaient une atteinte articulaire associée d'une durée d'évolution moyenne de 9,4 ans. La population à l'étude était composée de patients d'âge moyen de 45 ans, 66 % d'hommes, avec une durée moyenne d'évolution du psoriasis de 18 ans, une atteinte de la surface corporelle de 26 ± 15 %, un score PASI moyen de 19 ± 7 .

A la semaine 16, le taux de répondeurs PASI75 était de 69,6 % vs 5,3 % pour ADA et placebo respectivement chez les patients avec RPso associé ; il était de 71,5 % et 7,0 % respectivement chez les patients sans RPso associé. La réponse PASI75 était obtenue rapidement (19 % de répondeurs à la semaine 4, 54 % à la semaine 8 et 68 % à la semaine 12 pour l'ensemble des patients traités par ADA) ; les réponses PASI50, 90 et 100 étaient significativement supérieures au placebo à la semaine 16 (82 % vs 15 %, 45 % vs 2 %, 20 vs 1 %, respectivement). Une amélioration significative de l'intensité douloureuse (atteinte cutanée et articulaire) et du SF-36 était observée à la semaine 16 sous ADA. Le taux de perte de réponse entre les semaines 33 et 52 était significativement supérieur sous placebo (28 %) versus ADA (5 % ; $p < 0,001$), et le délai significativement plus court sous placebo.

Libellé de l'AMM initiale (Décembre 2007 en Europe) : traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Conclusion

Les anti-TNF α , et notamment l'adalimumab, ont permis une véritable révolution thérapeutique dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques, bouleversant l'ensemble de nos pratiques : le discours tenu au patient au moment du

diagnostic, la précocité de l'initiation d'un traitement adapté, les objectifs thérapeutiques, les outils développés pour évaluer l'impact du traitement, l'utilisation de nouvelles techniques d'imagerie, le suivi du patient, l'impact sur les co-morbidités, principalement cardiovasculaires, sur le handicap, sur le recours à la chirurgie prothétique, la productivité

BIBLIOGRAPHIE

1. Claudepierre P, Wendling D, Breban M, Goupille P, Dougados M. Ankylosing spondylitis, spondyloarthropathy, spondyloarthritis, or spondylarthritis: what's in a name? *Joint Bone Spine*. 2012;79(6):534-5.
2. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46.
3. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, Dijkmans BA, Mease PJ, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. 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*. 2009;68(6):922-9.
4. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Cortina EL, Sieper J, Kron M, Carcereri-De-Prati R, Kupper H, Kary S. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2009;36(4):801-8.
5. Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):696-701.
6. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. for the ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817-24.
7. Braun J, Davis J, Dougados M, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316-20.
8. Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemin F, Le Loët X, Ravaud P, Claudepierre P, Miceli-Richard C, de Bandt M, Breban M, Maillefert JF, Masson C, Saraux A, Schaeffer T, Wendling D, Mariette X, Combe B; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI/SFR). Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine*. 2007;74(6):638-46.
9. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, Rudwaleit M, Braun J; Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):905-8.
10. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008;58(7):1981-91.
11. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, Arora V, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul 7. [Epub ahead of print]
12. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3279-89.
13. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:476-88.
14. Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, et al. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:163-8.
15. Van den Bosch F, Manger B, Goupille P, McHugh N, Rødevand E, Holck P, van Vollenhoven RF, Leirisalo-Repo M, Fitzgerald O, Kron M, Frank M, Kary S, Kupper H. Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):394-9.
16. Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106-15.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients étudiés (1)

	Adalimumab	Placebo
	n = 91	n = 94
Femmes n (%)	47 (52)	54 (57)
Race blanche %	100	97
Âge moyen en années	37,6	38,4
Durée des symptômes en années	10,1	10,1
Temps écoulé depuis le diagnostic en années	2,7	3,0
Antécédent ou sacro-iliite actuelle à l'IRM selon les critères ASAS (%)	51	46
Score SPARCC sacro-iliaque à l'inclusion ≥ 2 , %	38	41
HLA-B27+ en %	82	74

Tableau 2 : Caractéristiques des patients étudiés (2)

	Adalimumab	Placebo
Patients %	n = 91	n = 94
Rachialgies inflammatoires	97	97
Bonne réponse antérieure aux AINS	70	74
Arthrite (passée ou actuelle)	35	52
CRP élevée (CRP au delà de la limite sup de la normale, en présence de rachialgies et après exclusion d'autres causes de CRP élevée)	40	38
Enthésite du talon (passée ou actuelle)	40	40
Antécédent familial de SpA	31	25
Uvéite antérieure (passée ou actuelle)	13	11
Dactylite (passée ou actuelle)	11	11
Maladie inflammatoire chronique des intestins (passée ou actuelle)	4	6

Tableau 3 : Critères d'activité de la maladie

	Adalimumab	Placebo
	n = 91	n = 94
BASDAI (0-10 cm, EVA)	6,4	6,5
ASDAS (0-10)	3,2	3,4
Évaluation globale par le patient de l'activité de sa maladie (0-10 cm, EVA)	6,8	6,8
Rachialgie totale (0-10 cm, EVA)	6,9	7,0
BASFI (0-10, EVA)b	4,5	4,9
Inflammation/ Raideur matinale (0-10 cm, EVA)c	6,5	6,7
Augmentation de la CRP, %	32	39
Score IRM SPARCC sacro-iliaque (0-72)d	5,1	4,7
Score IRM SPARCC rachis (0-108)e	4,1	4,6