



HAL
open science

BASDAI ou ASDAS : en fonction de la CRP, quel score choisir pour évaluer la réponse aux anti-TNF alpha dans les spondyloarthrites axiales?

Quentin Brehier

► To cite this version:

Quentin Brehier. BASDAI ou ASDAS : en fonction de la CRP, quel score choisir pour évaluer la réponse aux anti-TNF alpha dans les spondyloarthrites axiales?. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00759311

HAL Id: dumas-00759311

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00759311>

Submitted on 30 Nov 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNEE 2012

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'état)

PAR

BREHIER QUENTIN

NE LE 27/10/1983 A CRETEIL

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 OCTOBRE 2012

**BASDAI ou ASDAS : en fonction de la CRP, quel score choisir
pour évaluer la réponse aux anti-TNF alpha dans les
spondyloarthrites axiales ?**

Président du jury : Professeur Olivier VITTECOQ

Directeur de thèse : Professeur Thierry LEQUERRE

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012
U.F.R. DE MEDECINE~PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-
J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C.
FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND -
G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P.
LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M.
MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P.
PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB -
R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON -
C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie M.
Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (<i>Surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatologie - Gastro
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique

M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**

UFR

Anglais

Mme Michèle **GUIGOT**

UFR

Sciences humaines - Techniques d'expression

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique

M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
------------------------------	-------------

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI	Anglais
----------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Bérénice COQUEREL	Chimie Analytique
M. Johann PELTIER	Microbiologie

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Mario TOSI	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	

Remerciements

Je voudrais remercier en premier lieu le **Professeur Olivier Vittecoq** de m'avoir accueilli au sein du service de rhumatologie du CHU de Rouen. J'ai apprécié la formation reçue et votre aptitude à voir le positif en toutes circonstances.

Je voudrais également remercier le **Professeur Xavier Le Loët** pour ses qualités d'enseignant et sa présence auprès des internes. Je crois que je garderai un souvenir impérissable des visites à l'hôpital de jour.

Un très grand merci au directeur de cette thèse, le « récemment nommé » **Professeur, Thierry Lequerre**. Tu as très bien su me guider, m'encourager, me faire confiance et me conseiller à toutes les étapes de ce travail, ce qui n' « à » pas du être pas chose facile. Je crois que je vais laisser ce « a » avec accent qui t as tellement agacé en relisant pour la énième fois mon travail encore imparfait. J'admire sincèrement la détermination dont tu fais preuve au quotidien dans ton travail.

J'adresse mes remerciements aux membres du jury qui me font l'honneur de juger ce travail :

Au **Docteur Charles Zarnitsky** d'avoir encadré mes premiers pas en rhumatologie et de m'accueillir à l'hôpital du Havre après la fin de mon internat. C'est un véritable plaisir pour moi que de revenir travailler dans votre service. J'espère être à la hauteur de la confiance que vous m'accordez.

Au **Docteur Thibault Vandhuick**. Tu es sans conteste celui qui m'a le plus encadré et vu évoluer tout au long de mon internat. Tu sais être à la fois amical et professionnel. Merci pour tout. Tu es pour moi un exemple.

Je souhaiterais également remercier tous les médecins qui m'ont entouré lors de mon internat

Le **Docteur Alain Daragon**, j'ai beaucoup appris le sens clinique à vos cotés lors des visites en « grande aile ».

Le **Docteur Sophie Pouplin** pour ton éternel dynamisme et ta bonne humeur. J'aime beaucoup la façon dont tu travailles et la relation à part que tu sais développer avec tes patients.

Le **Docteur Karine Lanfant-Weybel** ma première chef de clinique et non des moindres. Tu as grandement facilité mes premiers pas dans le service. J'ai vraiment apprécié ta compagnie, tu m'a beaucoup appris au début de mon cursus.

Le **Docteur « macha » Kozyreff-Meurice** : bonne humeur, gentillesse, sourires et talons hauts... Je n'ai vraiment travaillé avec toi qu'à la fin de mon internat, ce fut un plaisir.

Le **Docteur Didier Alcaix** votre savoir, vos compétences et votre capacité de travail m'ont toujours impressionné. J'ai beaucoup appris à vos cotés et notamment mes premiers gestes en rhumatologie.

Le **Docteur Vincent Goeb** et son sens du « bon plan »...

Les **Docteurs Juan Metel** et **Medhi Roudesli** de m'avoir accueilli comme vous l'avez fait en médecine du sport, une révélation pour moi. Je tiens à vous remercier chaleureusement. J'ai hâte de retourner courir et travailler avec vous deux et le reste du personnel de l'institut de médecine du sport.

A tous mes co-internes passés (devenus docteurs) et actuels : **Sarah, Matthieu, Aurélia, Julia, Gilles, Pauline, Laure, Anne-Priscille, David, Guillaume, Stéphanie** et tous les jeunes avec qui je n'ai pas eu l'occasion de travailler. Merci à tous, ces années n'auraient pas été les mêmes sans vous. J'espère qu'on gardera de bons contacts.

Je voudrais remercier tout le personnel médical et paramédical (infirmières, aide soignant(e)s, kinésithérapeutes, psychologue, ASH, secrétaires) de rhumatologie du CHU pour leur accueil pendant mes années d'internat.

Un grand merci à mes parents **Michèle** et **Daniel Bréhier**, je crois que je n'arriverai jamais à exprimer ce que vous représentez pour moi. Vous avez toujours été à mes côtés dans les bons et mauvais moments. Merci également à mon frère **Clément**, ma sœur **Aude, Stéphane** et toute ma famille.

Un grand merci à tous mes amis : **Julo** pour son maniement d'excel et **Marie** pour sa patience pendant qu'il maniait mon fichier excel. **Florent** et **Pierrot** mes deux compères qui m'ont accompagné toutes ces années en médecine, **Thierry** et tous les autres qui me soutiennent.

Enfin mes derniers remerciements vont à celle qui partage mon quotidien **Marion**. Tout a changé depuis que tu es là. J'avance grâce à toi. Tu es toujours présente quand j'en ai besoin. J'espère pouvoir te rendre tout ce que tu me donnes.

Table des matières

Abréviations et acronymes	16
Introduction	17
Critères de classification des spondyloarthrites	18
Evaluation de l'activité des spondyloarthrites	19
Outils d'évaluation de la réponse aux anti-TNF alpha	21
Objectifs de l'étude	22
Patients et méthodes	24
Sélection des dossiers	24
Recueil de données	24
Analyse statistique	25
Résultats	26
Caractéristiques clinico-biologiques des patients	26
Paramètres d'activité de la maladie avant traitement	27
Réponse au traitement à 6 mois et 1 an	27
Corrélations des niveaux d'activités définis par le BASDAI et l'ASDAS	28
Attitude du clinicien selon la réponse au traitement définie par le BASDAI et l'ASDAS ..	29
Discussion	31
Tableaux et figures	35
Annexes	41
Bibliographie	47
Résumé	52

Abréviations et acronymes

AINS : Anti inflammatoires non stéroïdiens

ASAS: Assessment of Spondyloarthritis international Society

ASAS IC: Assessment of Spondyloarthritis international Society improvement criteria

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

BASDAI: Bath Ankylosing Score Disease Activity Index

CRP: C-réactive protein

DAS: Disease activity score

ESSG: European Spondylarthropathy Study Group

HLA : Human leucocyte antigen

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MICI : Maladie inflammatoire chronique des intestins

SpA: Spondyloarthrite

TNF: Tumor Necrosis Factor

VS : Vitesse de sédimentation

Introduction

Le terme de spondylarthropathie regroupe une famille de rhumatismes inflammatoires présentant des caractéristiques cliniques, radiologiques et génétiques communes (formes familiales, fréquence de l'haplotype HLA B27). Ils se caractérisent à divers degrés par une atteinte axiale (rachis / sacro-iliaque), périphérique (articulaire / enthésitique) et extra-articulaire (psoriasis, uvéite, MICI). La terminologie a récemment été modifiée. On parle désormais de spondyloarthrite (SpA) axiale (radiographique ou non), de spondyloarthrite périphérique articulaire (érosive ou non érosive) et de spondyloarthrite périphérique enthésitique. On ajoute ensuite les manifestations extra-articulaires aux précédents termes afin de définir au mieux l'atteinte phénotypique [1]. La prévalence des SpAs en France en 2001 est de 0,3 % ; elles touchent autant de femmes que d'hommes [2]. L'avènement des biomédicaments a permis de transformer la prise en charge des patients porteurs de SpAs insuffisamment contrôlées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Critères de classification des spondyloarthrites

Pour aider le clinicien dans sa démarche diagnostique, il existe plusieurs séries de critères. Historiquement les plus utilisés sont les critères de New York modifiés décrits en 1984 ; ils prennent en compte trois critères cliniques et un critère radiologique. La spondylarthrite ankylosante est avérée s'il existe au moins un des critères cliniques associés au critère radiologique [3]. Il s'agit plus de critères de classification que de critères diagnostiques. Ils ont une très bonne spécificité mais une sensibilité moindre surtout au début de la maladie [4]. En effet, le délai entre le début des symptômes et l'apparition d'une sacro iliite radiologique est en moyenne de 9 ± 6 ans et seuls 35% des patients atteints de spondylarthrite ankylosante présentent une sacro iliite à cinq ans d'évolution des symptômes [5]. Par ailleurs, ces critères ne s'appliquent qu'à la spondylarthrite ankylosante et ne sont pas adaptés à l'ensemble du spectre des SpAs ni aux différents modes d'entrée dans la maladie.

L'insuffisance des critères de 1984 pour les formes débutantes et leur incapacité à couvrir le polymorphisme des SpAs ont conduit à l'élaboration de nouveaux critères dans les années 90 : les critères d'Amor puis de l'*European Spondyloarthropathy Study Group* (ESSG). Les critères d'Amor ont été élaborés à partir de l'expérience de l'auteur. Ils comprennent 11 critères clinico-biologiques et un critère radiologique ; chaque items a une pondération. Un score supérieur à six permet d'établir le diagnostic [6]. Les critères de l'ESSG ont été publiés en 1991. Ils comprennent deux critères majeurs (lombalgies inflammatoires décrite selon Calin *et al.* [7] et synovite asymétrique prédominant aux membres inférieurs) et sept critères mineurs (dont la présence d'une sacro-iliite radiologique). Le diagnostic est positif en présence d'un critère majeur associé à au moins 1 critère mineur. Leur performance est équivalente à celle des critères décrits par Amor. Ils sont par contre peu sensibles pour les patients n'ayant pas le critère radiologique ou ceux dont la maladie évolue depuis moins de un an [4].

L'IRM permet depuis quelques années de mettre en évidence des signaux inflammatoires au niveau des articulations sacro-iliaques avant l'apparition d'une véritable sacro-iliite radiologique dans certains cas. L'association d'une lombalgie inflammatoire (de moins de deux ans) à l'haplotype HLA B27 et à une sacro iliite sévère à l'IRM est très fortement prédictive du diagnostic de SpA axiale radiologique à huit ans selon les critères de New York Modifiés (sensibilité : 77%, spécificité : 92% et valeur prédictive positive : 80%) [8]. Ces découvertes ont permis de développer le concept de SpA axiale « pré-radiologique ». L'établissement d'un diagnostic précoce à ce stade est devenu fondamental. En effet,

l'activité de la maladie et son retentissement sont aussi importants dans les formes pré-radiologiques que dans les formes évoluées [9]. En outre, les anti-TNF alpha sont plus efficaces lorsqu'ils sont débutés tôt dans l'histoire de la maladie [10] et sont également efficaces au stade pré-radiologique [11].

Rudwaleit *et al.* ont été les premiers à intégrer l'IRM dans un arbre diagnostic (algorithme de Berlin) [12] puis un score de probabilité [13] d'avoir une SpA axiale en cas de lombalgie chronique. Ces deux outils ont été développés à partir des données de la littérature et n'ont pas été validés par la suite dans d'autres cohortes.

Enfin, en 2009 les membres de l'*Assessment of Spondyloarthritis international Society* (ASAS) ont publié de nouveaux critères de classification de SpA axiale à partir de patients souffrant de rachialgies chroniques ayant débutées avant l'âge de 45 ans et évoluant depuis plus de trois mois. Il existe deux modes d'entrée dans ces critères : 1) un bras imagerie : le diagnostic est positif en présence d'une sacro-iliite magnétique (définie selon l'ASAS [14]), radiographique ou scanographique associé à au moins un signe de Spa ; 2) un bras clinico-biologique : le diagnostic est positif en présence de l'haplotype HLA B27 et d'au moins deux autres signes de Spa. Leurs sensibilité et spécificité sont respectivement de 83% et 84% (66% et 97,3% pour le bras imagerie seule). Les critères ASAS sont supérieurs aux critères d'Amor et de l'ESSG même lorsqu'on leur ajoute l'IRM [15]. Ils sont performant en cas de maladie débutante mais également à un stade plus évolué [16] et sont pris comme référence par les recommandations de l'ASAS 2010 pour valider le diagnostic de SpA avant l'introduction d'un traitement par anti TNF-alpha [17].

Evaluation de l'activité des spondyloarthrites

Définir l'activité de la maladie dans son ensemble est difficile tant l'atteinte phénotypique est variée et utiliser une variable simple (douleur rachidienne, activité de la maladie, douleur périphérique, présence d'arthrite, etc...) n'est pas pertinent puisqu'un seul volet de la maladie est alors pris en compte. Pour pallier à ce problème, des indices composites ont été développés. Il en existe principalement deux: le *bath ankylosing score disease activity index* (BASDAI) et l'*Ankylosing Spondylitis-endorsed Disease Activity Score* (ASDAS).

Le BASDAI a été publié en 1994 [18]. Il s'agit d'un auto-questionnaire comprenant six questions évaluant chacune un aspect de la maladie. Pour chaque question, le patient doit coter sa réponse sur une échelle numérique de 0 à 10 en fonction de l'intensité de ses

symptômes. Ce score se calcule facilement en additionnant les valeurs des réponses aux questions 1 à 4 à la moyenne des réponses 5 et 6. Il faut ensuite diviser le total par 5 pour obtenir une valeur entre 0 à 10 (ou 0 à 100 en mm). Un score supérieur à 4/10 définit une maladie active. Il s'agit actuellement de l'indice le plus utilisé dans les essais cliniques. Il présente cependant plusieurs limites: il s'agit d'un auto-questionnaire uniquement rempli par le patient ce qui lui confère un caractère subjectif d'autant plus qu'il n'inclut aucun paramètre objectif biologique ou radiologique. En outre, il est assez mal corrélé à l'activité de la maladie perçue par le médecin [19]. Les différents items ne sont pas pondérés ce qui peut constituer un biais car chaque facette de la maladie a une importance différente. Il semble également que l'atteinte périphérique influence beaucoup ce score [20,21].

Plus récemment, en 2009, pour pallier aux limites du BASDAI, un nouveau score, l'ASDAS, a été développé par les membres de l'ASAS selon une méthode en plusieurs étapes similaire à celle utilisée pour le développement du DAS 28 dans la polyarthrite rhumatoïde [22]. Il prend en compte la douleur axiale (question 2 du BASDAI), la durée du dérouillage matinal (BASDAI 6), l'importance de l'atteinte périphérique (BASDAI 3), l'évaluation globale de la maladie par le patient (de 0 à 10) et un paramètre de l'inflammation : la C-reactive protein (CRP) ou la VS si la CRP n'est pas disponible. Chaque item est pondéré. Une formule complexe intégrant les items et leur pondération permet de calculer ce score. Des seuils ont ensuite été définis pour évaluer différents niveaux d'activité et la réponse aux traitements [23]. Un score supérieur à 2,1 définit une maladie active.

Ces deux indices composites sont performants en ce qui concerne la validité d'apparence, la sensibilité au changement, la capacité discriminante et la reproductibilité [24,25]. Il existe une bonne corrélation entre les deux mais l'ASDAS semble être supérieur au BASDAI en terme de capacité discriminante et de sensibilité au changement [24,25]. L'ASDAS est bien corrélé à l'activité de la maladie perçue par le patient et le clinicien alors que le BASDAI est bien corrélé seulement à l'activité de la maladie évaluée par le patient. Grâce à ses performances, l'utilisation de l'ASDAS dans les essais cliniques permettrait de diminuer de 40% le nombre de sujets à inclure et à traiter par rapport à l'emploi du BASDAI pour mettre en évidence une efficacité similaire du traitement [26].

Un patient en échec des traitements conventionnels présentant une maladie active définie par les indices d'activités (BASDAI supérieur à 4 et ASDAS supérieur à 2,1) et un avis favorable du rhumatologue est candidat à l'introduction d'un traitement par anti TNF alpha [27]. Utiliser le seuil défini par l'ASDAS permettrait d'augmenter le nombre de patients

éligibles à un traitement par anti-TNF alpha en comparaison au seuil défini par le BASDAI [28].

Outils d'évaluation de la réponse aux anti-TNF alpha

Pour évaluer la réponse aux traitements par anti-TNF alpha, nous disposons de trois principaux outils : l'ASAS *improvement criteria* (ASAS-IC); le BASDAI et l'ASDAS.

L'ASAS-IC est un critère composite de réponse au traitement pour les SpAs, publié en 2001 à partir des résultats de cinq essais cliniques comparant les AINS au placebo [29]. Il comprend quatre domaines : l'appréciation globale de la maladie par le patient, la douleur, la fonction évaluée par le *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) et l'inflammation (moyenne des questions 5 et 6 du BASDAI), chaque item étant coté de 0 à 100. La réponse au traitement est définie par l'amélioration de 3 des 4 items d'au moins 20% (et 10 mm en valeur absolue) sans dégradation de plus de 20% (et 10 mm) du quatrième domaine (réponse ASAS 20). Ils ont une haute spécificité (89%) mais une faible sensibilité (62%) [30]. Etablis à partir d'essais portant sur les AINS, ils sont peu adaptés aux grandes amplitudes de réponses observées avec les anti-TNF alpha. Dans les publications ultérieures, ces critères ont été modifiés pour répondre à ce besoin introduisant les seuils de réponses ASAS 40 (amélioration d'au moins 40% et 20 mm de trois items sur quatre sans dégradation du dernier item), ASAS 50, ASAS 70 et ASAS 5/6. Pour la réponse ASAS 5/6, on ajoute aux quatre domaines précédents la mobilité rachidienne (mesurée par l'inflexion latérale) et la CRP. La réponse est définie par l'amélioration d'au moins 20% de 5 des 6 items sans dégradation du dernier. Les critères ASAS 40 et ASAS 5/6 sont les plus adaptés pour évaluer la réponse aux biomédicaments [31]. La notion de rémission partielle correspond à une valeur de moins de 20 mm des 4 items de la réponse ASAS.

Dans la mise à jour des recommandations éditées en 2010 par les membres de l'ASAS, la réponse aux biomédicaments doit être évaluée après 12 semaines de traitement. L'efficacité du traitement est jugée satisfaisante en cas d'amélioration du BASDAI de 50% ou d'au moins 2 points en valeur absolue associé à un avis favorable du clinicien [27].

La réponse ASDAS est définie par une diminution de 1,1 point pour une réponse clinique importante et d'au moins 2 points pour une amélioration majeure.

L'ASDAS tend à être l'outil préférentiel dans les années à venir pour évaluer l'activité de la maladie, la réponse au traitement et la rémission. Il a aussi l'avantage de déterminer

différents niveaux d'activité. Il inclut un paramètre objectif de la maladie, la CRP, qui pondère fortement le score total. En effet, cette dernière n'est augmentée que dans 39 à 70% des cas dans les différentes cohortes et études portant sur les SpAs [9,32-38]. Elle est plus fréquemment augmentée et à un taux plus élevé en présence d'arthrites périphériques. A l'inverse, elle est plus souvent normale en cas de SpA axiale non radiographique (60 à 70%) [9]. La corrélation entre la CRP et le niveau d'activité de la maladie d'une part et sa sensibilité au changement sous traitement d'autre part reste discutée [32-34]. Benhamou *et al.* dans une étude portant sur 851 patients évaluant l'effet des AINS contre placebo montre que la CRP diminue significativement sous traitement et qu'elle est bien corrélée au BASDAI [37]. Des résultats similaires ont également été observés sous anti TNF alpha [39]. A l'inverse, Pedersen *et al.* en 2011 ne trouve que très peu de corrélation entre le BASDAI et la CRP et une corrélation modérée entre ASDAS et CRP. Dans cette étude, la sensibilité au changement de la CRP est bonne (*standardised Response mean (SRM) >0,5*) en cas d'amélioration majeure de l'ASDAS et chez les répondeurs BASDAI [40]. La CRP ultra sensible pourrait être plus fiable et mieux corrélée à l'activité de la maladie [41]. La CRP est également un facteur prédictif de réponse aux anti-TNF alpha [39,42-44] et de maintien thérapeutique à 8 ans [42]. Compte tenu de ces données inclure la CRP à l'évaluation de l'activité des SpAs et au suivi sous traitement paraît tout à fait logique. Cependant l'intégration de la CRP (occupant une place majeure dans le calcul du score ASDAS) est elle pertinente pour évaluer l'activité des Spa pour les 30 à 60 % de patients ayant une CRP normale ?

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail est de déterminer l'indice de mesure le plus adapté (ASDAS ou BASDAI) pour évaluer la réponse à l'infliximab à 6 et 12 mois en fonction de la CRP initiale qui peut être augmentée ou normale. Les objectifs spécifiques sont : 1) de décrire l'activité de la maladie avec l'ASDAS, le BASDAI, des patients sous infliximab, avant traitement puis à 6 et 12 mois, 2) de déterminer les pourcentages de répondeurs dans la population générale en utilisant chaque indice (BASDAI 50, ASAS 20, ASAS 40 et ASDAS), 3) de mesurer la corrélation entre les niveaux d'activité de la maladie établis à l'aide des scores ASDAS et BASDAI à 0, 6 et 12 mois, 4) de déterminer les pourcentages de patients répondeurs pour chaque forme clinique (inflammatoire / non inflammatoire) et pour chaque indice (BASDAI 50 et ASDAS) ; en stratifiant les patients avec la CRP, 5) d'évaluer de façon

rétrospective si les paramètres de réponse clinique BASDAI 50 et ASDAS correspondent bien aux décisions prises en pratique à l'issus des évaluations à 6 et 12 mois..

.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective mono centrique réalisée dans le service de rhumatologie du CHU de Rouen entre 2001 à 2012.

Sélection des dossiers

Les dossiers de tous les patients suivis pour une spondyloarthrite ayant débuté un traitement par anti-TNF alpha entre 2001 et 2011 ont été collectés à partir des codages M45.0 et Z51.2 (Spa et biothérapie) disponibles sur le logiciel AGATE et CDP2. Parmi ces dossiers, seuls ceux des patients traités par infliximab ont été analysés. Nous avons choisi l'infliximab puisqu'il s'agissait de la seule biothérapie pour laquelle nous disposions (à chaque perfusion) des données du suivi longitudinal. Le choix de l'année 2001 repose sur le fait que le BASDAI a été introduit dans notre centre cette année là.

Les critères d'inclusions étaient: âge \geq à 18 ans, SpA remplissant les critères diagnostique de l'ASAS publiés en 2009 et requérant un anti-TNF alpha, patients traités par infliximab, maladie active définie par un BASDAI \geq 4 malgré l'essais d'au moins deux AINS, suivi des patients pendant au moins six mois, questionnaire BASDAI remplis et disponibles dans les dossiers cliniques.

Les critères de non inclusions étaient : données manquantes dans le suivi longitudinal, SpA ne remplissant pas les critères ASAS, durée de suivi inférieure à 6 mois.

Traitement par infliximab : les patients requérant l'infliximab ont reçu une perfusion d'infliximab 3mg/kg aux semaines 0, 2, 6 puis toutes les 8 semaines dans le service d'immunothérapie à l'hôpital de jour de rhumatologie.

Recueil de données

Les données ont été collectées à partir des comptes rendus d'hospitalisation disponibles sur le logiciel AGATE avec un retour dans les dossiers cliniques. Pour chaque patient, plusieurs informations ont été recherchées: l'âge au début de la maladie et à l'introduction de l'infliximab, l'ancienneté de la maladie, le sexe, les traitements reçus dans le passé et en cours au début du traitement (AINS, DMARDS : methotrexate, sulfasalazine, léflunomide, autres anti-TNF alpha :adalimumab, etanercept), les différents items des critères de classification de l'ASAS (sacro-iliite radiologique (répondant aux critères de New-York modifiés) ou à l'IRM et au moins un signe de SpA (uvéite, lombalgie inflammatoire, arthrite, dactylite, enthésite, bonne réponse aux AINS, CRP élevée, maladie inflammatoire chronique

des intestins, psoriasis, antécédent familial de SpA, HLA B27), ou, HLA B27 positif et au moins deux signes de SpA.

A l'introduction du traitement à 6 et à 12 mois plusieurs données ont été recueillies : CRP (en milligrammes par litre), l'échelle visuelle analogique (EVA) (échelle allant de 0 et 10) concernant la douleur et l'activité globale, le BASDAI (et ses 6 questions) à partir des questionnaires présents dans les dossiers cliniques, le BASFI. Le suivi de l'activité a été effectué à 0 6 et 12 mois à partir du BASDAI, de l'ASAS 20 et 40 et de l'ASDAS calculés à partir des données collectées dans les dossiers. La limite inférieure de la CRP définie par le laboratoire local était de 5 mg/l. Conformément à la publication de Machado *et al* pour les patients présentant une CRP normale, la valeur correspondant à la moitié du seuil inférieur (2,5mg/l ici) a été utilisée pour le calcul de l'ASDAS [23]. A chaque évaluation la décision du clinicien concernant la poursuite ou la modification du traitement (augmentation de la posologie, raccourcissement de l'intercure entre 2 perfusions) était recueillie.

Les deux critères principaux de jugement étaient la réponse BASDAI (amélioration de 50% ou au moins 20 mm en valeur absolue, et ASDAS (amélioration d'au moins 1,1 point).

Analyse statistique

La comparaison des caractéristiques clinico-biologiques des patients avec une CRP élevée et celles des patients ayant une CRP normale a été effectuée à l'aide d'un test de comparaison de moyenne (test de student si données gaussiennes ; test de Mann-Whitney si données non gaussiennes). Un test de Fischer a été réalisé pour rechercher une différence entre la répartition hommes/femmes parmi les 2 groupes (CRP haute *versus* CRP normale).

La comparaison des pourcentages de répondeurs dans les groupes CRP haute et CRP normale a été effectuée à l'aide d'un test de Fischer pour chacun des critères de réponse.

La comparaison des proportions de répondeurs entre ASDAS et BASDAI à 6 et 12 mois a été effectuée à l'aide d'un test de Mac Némard. Elle a été réalisée sur l'ensemble de la population (n=106) et pour chacun des groupes CRP haute (n=56) et CRP basse (n=50).

La corrélation entre les niveaux d'activité ASDAS et BASDAI a été calculée à l'aide du coefficient de Spearman.

La comparaison à chaque évaluation de l'attitude du clinicien selon les statuts répondeurs/non répondeurs (en fonction de la CRP) a été effectuée à l'aide d'un test de concordance de Fischer.

Résultats

Caractéristiques clinico-biologiques des 106 patients

Parmi les 168 dossiers étudiés; 25 ne remplissaient pas les critères ASAS pour la spondyloarthrite axiale, 20 n'ont pas pu être analysés en raison du manque de données et, pour 17, la durée de suivi était de moins de 6 mois. Seuls 106 dossiers remplissaient les critères d'inclusions (**Figure 1**).

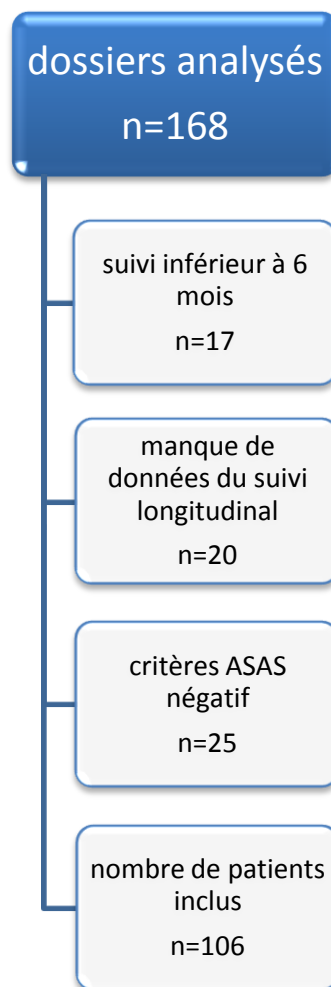


Figure 1 diagramme de flux

Les caractéristiques clinico-biologiques des patients avant traitement sont résumées dans le tableau 1. L'âge médian à l'introduction de l'infliximab était de 41 ans (extrêmes : 24-75), pour une durée d'évolution de la maladie d'environ 8 ans (1-41). Tous les patients (n=106) remplissaient les critères de classification ASAS 2009 pour la spondyloarthrite axiale. Le groupe est composé de 57 femmes (53,8%) pour 49 hommes (46,2%). Le syndrome inflammatoire biologique (CRP>5 mg/l) était présent chez 56 patients (52,8%) avant

traitement. L'information concernant l'haplotype HLA B27 n'était connue que pour 79 des 106 patients (74,5%) : il était présent dans 48 cas (60,7%). Lorsqu'on regarde les traitements préalablement reçus, il s'agissait du premier biomédicament pour 72 patients (68%), du deuxième pour 22 patients (20,7%) et du troisième pour 12 patients (11,3%).

Paramètres d'activité de la maladie avant traitement.

Les paramètres de l'activité de la maladie avant traitement sont présentés dans le tableau 2. L'EVA douleur était de 7,1 (2,5-10) ; l'EVA globale de 7,5 (2-10) ; la CRP médiane était de 6,1 mg/l (1-145). Le BASDAI et l'ASDAS médian étaient respectivement de 6 (4-9,4) et 3,6 (2,1-5,7) soit une très forte activité de la maladie. La CRP se normalisait chez 21/56 patients à six mois et chez 25/56 à un an.

La comparaison des caractéristiques cliniques des patients en fonction du niveau de la CRP à l'introduction de l'infliximab est présentée dans le tableau 3. Le BASDAI médian était de $6,7 \pm 0,2$ pour les patients présentant une CRP normale contre $6,5 \pm 0,16$ en cas de CRP haute. La différence n'était pas significative entre les deux groupes ($p=0,4$). Le niveau d'activité mesuré avec l'ASDAS était significativement plus élevé en cas de CRP augmentée [$4,12 \pm 0,16$] qu'en cas de CRP basse [$3,25 \pm 0,06$] ($p<0,0001$). Les variations de l'ASDAS dans le groupe CRP haute à 6 mois et 1 an était significativement supérieures à celles observées en cas de CRP normale avant traitement ($p<0,0001$). La CRP médiane était de 4,1 mg/l dans le groupe CRP basse contre 26 mg/l dans le groupe CRP haute avec une différence très significative ($p<0,0001$).

Réponse au traitement à six mois et à un an.

Sous infliximab l'activité de la maladie s'était améliorée. Le BASDAI passait de 6 (4-9,4) à 4,5 (0-9,1) à six mois et à 3,6 (0-5,9) à un an. L'ASDAS passait de 3,6 (2,1-5,7) à 2,47 (0,83-4,25) à 2,29 (0,72-4,41) à un an. (**Tableau 2**)

Pourcentages de réponse en fonction de la CRP initiale.

A six mois, quel que soit le critère de réponse utilisé, le taux de répondeurs était plus important chez les patients ayant une CRP initiale élevée ($>5\text{mg/l}$) (60,7% *versus* 44% pour le BASDAI ; 57,1% *versus* 28% pour l'ASDAS). La différence était très significative pour l'ASDAS ($p=0,0025$) et tous les autres scores de réponse à l'exception du BASDAI ($p=0,08$). (**Tableau 4**).

A un an, la proportion de répondeurs était également plus élevée en cas de CRP haute avant traitement qu'en cas de CRP normale pour l'ensemble des critères (55,4% *versus* 42% pour le BASDAI et 60,7% *versus* 30% pour l'ASDAS) (**Tableau 4**). Cette différence était très significative pour l'ASDAS ($p=0,0015$) ; elle ne l'est pas pour le BASDAI ($p=0,17$).

A six mois et à un an, les pourcentages de répondeurs étaient plus importants en cas de CRP élevée avant traitement quel que soit le score utilisé. La différence n'était significative que pour l'ASDAS.

Comparaison du pourcentage de répondeurs selon le score utilisé.

A six mois, les proportions de répondeurs BASDAI et ASDAS étaient respectivement de 52,8%, et 43,4%, avec une différence significative en faveur du BASDAI ($p=0,012$) (tableau 5). Pour les patients ayant une CRP élevée avant traitement, les taux de répondeurs BASDAI et ASDAS étaient respectivement de 60,7% contre 57,1% sans différence significative ($p=0,41$). En revanche pour les patients ayant une CRP initialement basse, le pourcentage de répondeurs BASDAI (44%) était supérieur à celui de l'ASDAS (28%) ($p=0,01$). A six mois, le score BASDAI classait plus de patients répondeurs que le score ASDAS.

Six patients ont arrêté l'infliximab entre 6 et 12 mois et ont été considérés comme non répondeurs à un an quel que soit le critère utilisé.

A un an, la proportion de répondeurs BASDAI (49,1%) était plus importante que celle des répondeurs ASDAS (46,2%), mais sans différence significative ($p=0,56$). En cas de CRP élevée avant traitement, les taux de répondeurs BASDAI (55,4%) et ASDAS (60,7%) étaient comparables ($p=0,18$). En revanche, en cas de CRP normale avant traitement, significativement plus de patients étaient répondeurs par le BASDAI (42%) que par l'ASDAS (30%) ($p=0,014$). A un an d'avantage de patients étaient répondeurs BASDAI par rapport à l'ASDAS sans différence significative.

Corrélations des niveaux d'activités définis par le BASDAI et l'ASDAS. (tableau 6)

Avant traitement, la corrélation entre le niveau d'activité ASDAS et BASDAI était faible pour l'ensemble des patients ($R=0,44$; $p<0,0001$). Elle augmentait franchement lorsque l'on stratifiait les patients en fonction de la CRP : $R=0,56$ ($p<0,0001$) en cas de CRP haute et $R=0,79$ ($p<0,0001$) en cas de CRP normale ($p<0,0001$).

A six mois, la corrélation entre les deux scores s'améliorait pour l'ensemble des patients ($R=0,84$; $p<0,0001$). Elle restait moins importante pour les patients en cas de CRP élevée ($R=0,87$; $p<0,0001$) qu'en cas de CRP normale: $R=0,92$ ($p<0,0001$).

Après un an de traitement, le niveau de corrélation augmentait entre les deux score d'évaluation pour l'ensemble des patients ($R : 0,89$; $p<0,0001$). Le niveau de corrélation était supérieur pour les patients ayant une CRP normale [(n=75) : $R=0,97$] par rapport à ceux ayant une CRP élevée: [(n=29) $R=0,85$] ($p<0,0001$).

La corrélation entre ASDAS et BASDAI s'améliorait sous traitement à six mois et à un an, avec ou sans syndrome inflammatoire. Cependant, la force de liaison entre l'ASDAS et le BASDAI était plus forte en cas de CRP normale.

Attitude du clinicien selon la réponse au traitement définie par le BASDAI et l'ASDAS.

Attitude du clinicien à six mois et à un an en cas de réponse à l'infliximab.

A six mois, le traitement n'a pas été modifié pour 93,5% des répondeurs ASDAS (43/46) et pour 91% (51/56) des répondeurs BASDAI. A un an, le traitement a été maintenu pour 98% (48/49) des répondeurs ASDAS et 94,2% (49/52) des répondeurs BASDAI. Dans tous les cas, la proportion de patients pour qui le traitement a été maintenu était très supérieure à celle pour qui le traitement a été changé (**Tableau 7**).

Attitude du clinicien à six mois et un an en cas de non réponse à l'infliximab.

A six mois, un changement thérapeutique est intervenu seulement pour 51,7% des non répondeurs ASDAS et 60% des non répondeurs BASDAI. A un an, le traitement a été modifié pour 36,8% des non répondeurs ASDAS contre 48,1% des non répondeurs BASDAI. En fonction des statuts de réponse ASDAS ou BASDAI, l'attitude du clinicien était divergente : face à un non-répondeur, le clinicien ne modifiait le traitement que dans environ 50% des cas.

Attitude du clinicien en fonction de la CRP.

A six mois, parmi les non répondeurs ASDAS, le traitement a été modifié dans 45% des cas en présence d'une CRP élevée contre 55% des cas si la CRP était normale ($<5\text{mg/l}$). Le pourcentage de patients pour lesquels le traitement a été modifié n'est pas différent selon que la CRP soit normale ou augmentée. (**Tableau 9**). Parmi les non répondeurs BASDAI le traitement a été changé pour 53,3% des patients ayant une CRP encore élevée contre 62,8% en cas de CRP normale.

A un an le traitement a été modifié dans 50% des cas quand la CRP était encore élevée *versus* 39,4% quand elle était normale pour les non répondeurs ASDAS. (**Tableau 9 bis**). Chez les non répondeurs BASDAI le traitement a été changé dans 50% des cas contre 37,5% selon que la CRP soit encore élevée ou non.

En cas de non réponse à l'infliximab, la décision du rhumatologue de modifier ou non le traitement ne variait pas selon le niveau de CRP.

Discussion

Cette étude rétrospective, observationnelle, a permis de comparer les proportions de répondeurs à l'infliximab, selon que l'on utilise le BASDAI ou l'ASDAS dans deux groupes qui différaient par leurs niveaux de CRP dans une population de 106 patients présentant une SpA axiale définie selon les critères ASAS. L'efficacité de l'infliximab est plus importante pour les patients présentant un syndrome inflammatoire biologique avant traitement, et, la CRP diminue sous l'effet du biomédicament. En cas de CRP normale, le BASDAI classe significativement plus de patients répondeurs au traitement que l'ASDAS. Ce résultat est retrouvé aux deux évaluations. Les deux scores sont mieux corrélés en l'absence de syndrome inflammatoire. Enfin, l'attitude du clinicien est unanime en faveur du maintien thérapeutique quand les patients sont classés répondeurs par le BASDAI ou l'ASDAS. Elle est beaucoup moins consensuelle en cas d'échec ou de réponse jugée insuffisante par ces mêmes scores d'activités.

Notre population ressemble en plusieurs points à celle présentée dans les différents essais thérapeutiques, (niveau d'activité de la maladie, âge des patients, ancienneté de la maladie) [45–47]. Cependant la proportion de femmes (58%) est plus importante que pour les études utilisant les critères de New-York modifiés (25% dans ATLAS [45], 22% dans ASSERT [46], 24% pour l'étude de Davis *et al.* Portant sur l'efficacité de l'etanercept dans les spondyloarthrite axiale [47]. Elle se rapproche davantage de celle observée pour les spondylarthropathies indifférenciées selon l'ESSG (51% dans le registre REGISPONSER [48]), ou des SpAs non radiologiques (57% pour les SpAs non radiologiques de la cohorte GESPIC [9], 59% dans le bras adalimumab de l'étude d'Haibel *et al.* [11], 54% dans l'étude ABILITY one (SpAs non radiologique remplissant les critères ASAS 2009) (5). La proportion de patients présentant un syndrome inflammatoire biologique (53%) est conforme et aux essais thérapeutiques et aux cohortes [9,32-38]. En revanche le niveau de CRP médian (6,1 mg/l) est plus bas.

Dans notre étude, la proportion de patients répondeurs à l'infliximab est plus importante lorsqu'on utilise le BASDAI plutôt que l'ASDAS. Cet écart est significatif à 6 mois mais pas à 1 an. En stratifiant les patients selon le niveau de CRP, on constate que si la CRP est normale avant traitement, le BASDAI classe plus de patients répondeurs que l'ASDAS à 6 mois et à 1 an. En revanche, si la CRP est élevée, les pourcentages de répondeurs sont identiques quel que soit le score utilisé. A 6 mois, l'écart entre le nombre de

patients classés répondeurs par le BASDAI et le nombre de patients classés répondeurs par l'ASDAS est expliqué par l'excès de répondeurs par le BASDAI dans le groupe CRP normale. A 1 an, cet écart toujours significatif dans le groupe CRP normale, n'est plus suffisant pour entraîner une différence du nombre de répondeurs entre les deux scores pour l'ensemble de la population. Le BASDAI et l'ASDAS classent différemment les patients en fonction de leur CRP initiale. Dans la cohorte NOR-DMARD, le pourcentage de répondeurs BASDAI à 3 mois de traitement est de 62,6% contre 61,6% avec l'ASDAS. En cas de CRP > 10 mg/l, le pourcentage de répondeurs ASDAS (83%) est nettement supérieur à celui observé avec le BASDAI (69,9%). En revanche, en cas de CRP basse, la tendance est inversée (répondeurs BASDAI : 56% ; répondeurs ASDAS : 42%) [28]. La même discordance est notée dans notre étude pour les patients avec une CRP basse. L'écart entre le nombre de répondeurs ASDAS et le nombre de répondeurs BASDAI observé dans la cohorte NOR-DMARD pour les patients avec une CRP initiale haute n'apparaît pas dans nos résultats, probablement en raison d'une CRP médiane basse (6,1 mg/l). Il est cependant difficile de conclure car aucune comparaison statistique n'a été effectuée entre les 2 critères de réponses dans l'étude de Fagerli *et al.* [28]. La proportion de répondeurs selon les deux scores d'activité n'est connue que dans très peu d'études : dans ASSERT, après 6 mois d'infliximab, 69% des patients étaient répondeurs selon l'ASDAS pour 63% selon le BASDAI (ces données sont présentées dans l'étude Machado *et al.*) [23,46]. Dans l'étude ABILITY one, après 12 semaines d'adalimumab, 37% des patients étaient répondeurs avec l'ASDAS *versus* 35 % avec le BASDAI [49]. Dans ces deux études, le taux de réponse était sensiblement comparable pour l'ensemble des patients que l'on utilise le BASDAI ou l'ASDAS. Par contre, nous ne disposons pas des pourcentages de répondeurs ASDAS et BASDAI selon que la CRP initiale soit élevée ou normale. Nous ne pouvons donc pas savoir si ce sont les mêmes patients qui sont considérés répondeurs au traitement avec les deux scores.

Dans notre étude, la corrélation entre BASDAI et ASDAS est basse avant traitement (R=0,44) mais bonne à 6 mois et à 1 an (R=0,84 et R=0,89). Nous n'expliquons pas la faible corrélation mesurée avant traitement. D'autres auteurs montrent une bonne corrélation entre l'ASDAS et le BASDAI. Pour Pedersen *et al.*, l'indice de Spearman était à 0,75 avant traitement puis à 0,76 après 22 semaines de traitement [50], dans l'étude de Lukas *et al.*, la corrélation entre l'ASDAS et le BASDAI était bonne pour les cohortes ISSAS et OASIS (R=0,75 pour les deux) [22]. L'ASDAS est par contre bien mieux corrélé à la CRP que le BASDAI [50,51]. Cette dernière influence fortement le score. Hormis la CRP, l'ASDAS et le BASDAI ont plusieurs caractéristiques communes (questions 2, 3, 6 du BASDAI). Par

conséquent, le lien entre l'ASDAS et le BASDAI est plus étroit quand la CRP est normale. C'est ce que nous avons mis en évidence pour nos patients à chaque évaluation.

Le syndrome inflammatoire bien qu'inconstant est depuis plusieurs années identifié comme facteur prédictif de réponse et de maintien thérapeutique à long terme pour les patients traités par anti-TNF alpha [42-44].

Comme dans l'étude de Fagerli et *al.*, plus de patients ont été classés répondeurs à l'infliximab quel que soit le score utilisé en cas de CRP initiale élevée [28]. En revanche, dans notre étude, ce n'est statistiquement significatif que pour le BASDAI, probablement en raison d'un manque de puissance. Plusieurs études ont montré que le syndrome inflammatoire régressait sous l'effet des biomédicaments [40,45-47]. La diminution de la CRP en cas de syndrome inflammatoire s'accompagne d'une variation plus importante des deux scores que lorsque les patients ont une CRP normale avant traitement. Compte tenu de la place de la CRP dans l'ASDAS, la diminution de l'ASDAS sous traitement est significativement plus importante que celle du BASDAI [52]. L'ASDAS reflète mieux que le BASDAI la composante inflammatoire de la maladie.

Nous avons pu évaluer de façon rétrospective l'attitude du clinicien en fonction du statut répondeur/non répondeur (définis par l'ASDAS ou le BASDAI) des patients à 6 mois et un an. Le rhumatologue ne disposait pas de l'ASDAS (ce dernier ayant été calculé rétrospectivement). Dans la majorité des cas, le traitement a été reconduit lorsque les patients étaient répondeurs que ce soit selon l'ASDAS ou le BASDAI. En cas d'échec ou de réponse insuffisante, l'attitude était plus partagée. Il y a eu légèrement plus de patients pour lesquels le clinicien a modifié le traitement en cas de CRP encore élevée à 1 an mais le nombre très faible de patients dans ce cas ne permet pas de conclure. Plusieurs paramètres limitent l'interprétation de la décision du rhumatologue en cas d'inefficacité du traitement. Certains patients ont débuté l'infliximab en 2001. Or les 3 anti-TNF alpha n'étaient disponibles pour les spondyloarthrites qu'à partir de 2004. Il n'y avait donc pas d'autre traitement disponible pour les patients en cas d'échec à cette époque. Il s'agissait par ailleurs, du deuxième ou troisième anti-TNF alpha pour 20 % des patients, ce qui limitait le nombre d'alternatives. Le maniement des biomédicaments n'est pas encore parfaitement codifié en cas de réponse incomplète. L'intérêt de « switcher » pour un autre anti-TNF alpha en cas d'échec primaire ou de perte d'efficacité du traitement ne fait partie des recommandations de l'ASAS que depuis leur dernière mise à jour en 2010 [53]. Les scores de suivi sont surtout utiles dans les essais cliniques pour homogénéiser les effectifs à étudier. Ils peuvent aider le clinicien dans sa

démarche mais ne remplacent en aucun son opinion, qui doit être considérée comme le « gold standard ».

Notre étude présente plusieurs limites : il s'agit d'une étude rétrospective, ce qui diminue la fiabilité du recueil de données, mono centrique, et l'effectif est faible. Elle a par contre l'intérêt d'inclure des patients répondant aux critères de spondyloarthrite axiale de l'ASAS publié en 2009, notre échantillon est donc représentatif du concept actuel de spondyloarthrite. Il ne s'agissait pas de patients inclus dans des essais cliniques, ce qui permet de donner un reflet de la pratique quotidienne du rhumatologue. Enfin, cette étude est à notre connaissance la première à montrer la discordance existant entre l'ASDAS et le BASDAI sur le statut de réponse au traitement des patients selon leur CRP initiale. Ceci doit bien évidemment être confirmé dans d'autres essais cliniques.

En conclusion, il est préférable d'utiliser l'ASDAS pour tous les patients. En effet notre étude montre qu'en fonction de la CRP avant traitement l'ASDAS et le BASDAI classent différemment les patients. Contrairement au BASDAI, L'ASDAS est bien corrélé à l'activité de la maladie évaluée par le patient et par le clinicien [25,51,54]. Ses performances sont supérieures à celles du BASDAI (capacité discriminante, sensibilité au changement sous traitement) quel que soit le niveau de CRP [22,25,50-52]. L'ASDAS a en plus l'intérêt de définir des seuils d'activité et de rémission. Son utilisation dans les études clinique pour l'évaluation de la maladie et de la réponse au traitement dans le cadre des spondyloarthrites axiales permettrait d'harmoniser la définition d'un répondeur.

Tableaux et figures

Tableau 1: caractéristiques clinico-biologiques des 106 patients à l'introduction de l'infliximab.

Caractéristiques	Médiane	min-max
Age au début du traitement	41	24-75
Ancienneté de la maladie (début traitement)	8	1-41
Age au moment du diagnostic	31	15-52
n= 106 patients	Nombre	%
Sexe :		
Femmes	57	53,8
Hommes	49	46,2
Syndrome inflammatoire :		
CRP > 5 (mg/l)	56	52,8
CRP ≤ 5 (mg/l)	50	47,2
HLA B27 n=79/106		
Positif	48	60,7
Négatif	31	39,3
Traitements préalablement reçus : n=106		
AINS	106	100
DMARDS :		
Methotrexate	62	58,5
Sulfasalazine	53	50
Leflunomide	3	2,8
BIOMEDICAMENTS :	34	32
Etanercept	25	23,6
Adalimumab	21	19,8
Etanercept / adalimumab	12	11,3
Traitement en cours n=106		
AINS	77	72,6
Methotrexate	43	40,5
Sulfasalazine	4	3,8

CRP : C Réactive Protéin AINS : anti inflammatoire non stéroïdien ; HLA :*human leucocyte antigen* ; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug

Tableau 2: Paramètres d'activité de la maladie à l'introduction de l'infliximab et 6 mois et 12 mois

	Médiane T0	6 mois	1 an
Activité de la maladie			
EVA douleur (0-10)	7,1 (2,5-10)	5 (0-10)	5 (0-10)
EVA globale	7,5 (2-10)	5 (0-10)	5 (0-10)
BASDAI total	6,7 (4-9,4)	4,65 (0-9,8)	3,65 (0-9)
BASDAI Q1 (fatigue)	8 (2,5-10)		
BASDAI Q2 (douleur axiale)	7,6 (0,9-10)		
BASDAI Q3 (articulations périphériques)	6,3 (0-10)		
BASDAI Q4 (enthèses)	7 (0,2-9,8)		
BASDAI Q5 (degré raideur matinale)	7 (0,5-10)		
BASDAI Q6 (durée raideur matinale)	5 (0,8-10)		
BASDAI moyenne Q5-Q6 (inflammation)	6 (1,5-10)	3 (0-9,9)	2,5 (0-10)
BASFI	5,9 (0,6-7,5)	4,3 (0-9,4)	3,55 (0-9,3)
ASDAS	3,6 (2,1-5,7)	2,47 (0,73-4,95)	2,29 (0,72-4,44)
CRP (mg/l)	6,1 (1-145)	5 (1-43)	5 (1-45)

Les valeurs sont éprimées en medians (min-max).ASDAS: Ankylosing Spondylitis-endorsed Disease Activity Score;BASDAI: bath ankylosing score disease activity index;BASFI: BathAnkylosing Spondylitis Functional Index; EVA: echelle visuelle analogique

Tableau 3: Comparaison des données clinico-biologiques en fonction de la CRP à 6 et 12 mois.

	CRP ≤ 5 (n=50)	CRP > 5 (n=56)	p
Age (an)	41,3 ± 1,4	43,2 ± 1,6	0,37*
Ancienneté maladie (an)	8,3 ± 1	11,4 ± 1	0,017**
Age au moment du diagnostic (an)	33 ± 1,4	30,5 ± 1,2	0,53 *
Homme/Femme	40%/60%	52%/48%	0,24***
Sacro iliite radiologique	54%	64%	0,42***
Valeur CRP (moyenne)	4,1 ± 0,2	26 ± 3	<0,0001 **
EVA douleur	7,25 ± 0,2	7,3 ± 0,18	0,8**
EVA globale	7,6 ± 0,2	7 ± 0,2	0,05 **
BASDAI total	6,7± 0,19	6,5 ± 0,17	0,4 *
Δ BASDAI 6 mois	27,6% ±24	40%±30,	0,018*
Δ BASDAI 1 an	33,3%±33,1	46,2%±35,7	0,075*
BASDAI Q1	7,8 ±0,2	7,5 ± 0,19	0,3 **
BASDAI Q2	7,8± 0,2	7,2 ± 0,25	0,13 **
BASDAI Q3	6 ± 0,35	5,6 ± 0,35	0,35**
BASDAI Q4	6,3± 0,3	6 ± 0,33	0,77**
BASDAI Q5	6,8 ± 0,3	6,9 ± 0,23	0,94**
BASDAI Q6	5,4 ± 0,4	5,2 ±0,39	0,75**
BASFI	5,5 ±0,3	7,1 ± 1,3	0,42**
ASDAS	3,3± 0,06	4,13 ± 0,08	<0,0001*
Δ ASDAS 6 mois	0,679±0,69	1,49±1,1	<0,0001*
Δ ASDAS 1an	0,72± 0,52	1,55±0,72	<0,0001*

*test de student **Test de Mann-whitney; *** test de fischer; ASDAS: Ankylosing Spondylitis-endorsed Disease Activity Score;BASDAI: bath ankylosing score disease activity index;BASFI: BathAnkylosing Spondylitis Functional Index. EVA: echelle visuelle analogique ; CRP :C-réactive protéin ; Q: question.

Tableau 4: pourcentage de répondeurs à 6 mois et 1 an pour chaque critère de réponse en fonction de la CRP initiale.

critères de réponse % ;(n)	Répondeurs à 6 mois				Répondeurs à 12 mois			
	Tous	CRP > 5	CRP ≤ 5	p*	Tous	CRP > 5	CRP ≤ 5	p*
	% n=106	% n=56	% n=50		% n=106	% n=56	% n=50	
BASDAI	52,8 (56)	60,7 (34)	44 (22)	0,08	49,1 (52)	55,4 (31)	42 (21)	0,17
BASDAI 50%	29,4 (31)	39,3 (22)	18 (9)	0,01	38,7 (41)	48,2 (27)	28 (14)	0,033
ASDAS ≥ 1,1	43,4 (46)	57,1 (32)	28 (14)	0,0025	46,2 (49)	60,7 (34)	30 (15)	0,0015
ASDAS ≥ 2	20,7 (22)	37,5 (21)	2 (1)	<0,001	23,6 (25)	37,5 (21)	8 (4)	< 0,001
ASAS 20	52,8 (56)	64,3 (36)	40 (20)	0,01	50 (53)	55,4 (31)	44 (22)	0,243
ASAS 40	29,2 (31)	42,9 (24)	14 (7)	0,0011	27,4 (29)	34 (19)	20 (10)	0,108

*Test de fisher. ASDAS:Ankylosing Spondylitis-endorsed Disease BASDAI: bath ankylosing score disease activity index; ASAS:Assessment of Spondyloarthritis international Society.

Tableau 5: comparaison des taux de répondeurs BASDAI et ASDAS à 6 mois et 1 an pour tous les patients et en fonction de la CRP initiale.

Evaluation à 6 mois			
	Répondeurs BASDAI %,(n)	Répondeurs ASDAS %,(n)	p*
Tous (n=106)	52,8 (56)	43,4 (46)	0,012
CRP > 5 (n=56)	60,7 (34)	57,1 (32)	0,41
CRP ≤ 5 (n=50)	44 (22)	28 (14)	0,0114
Evaluation à 1 an			
	Répondeurs BASDAI(%),(n)	Répondeurs ASDAS %,(n)	p*
Tous (n=106)	49,1 (52)	46,2 (49)	0,56
CRP > 5 (n=56)	55,4 (31)	60,7 (34)	0,18
CRP ≤ 5 (n=50)	42 (21)	30 (15)	0,014

*test de Mac Némar

CRP : C réactive protéin ; BASDAI: bath ankylosing score disease activity index; ASDAS:Ankylosing Spondylitis-endorsed Disease Activity Score

Figure 2: pourcentages de répondeurs à 6 mois selon les différents critères et en fonction de la CRP

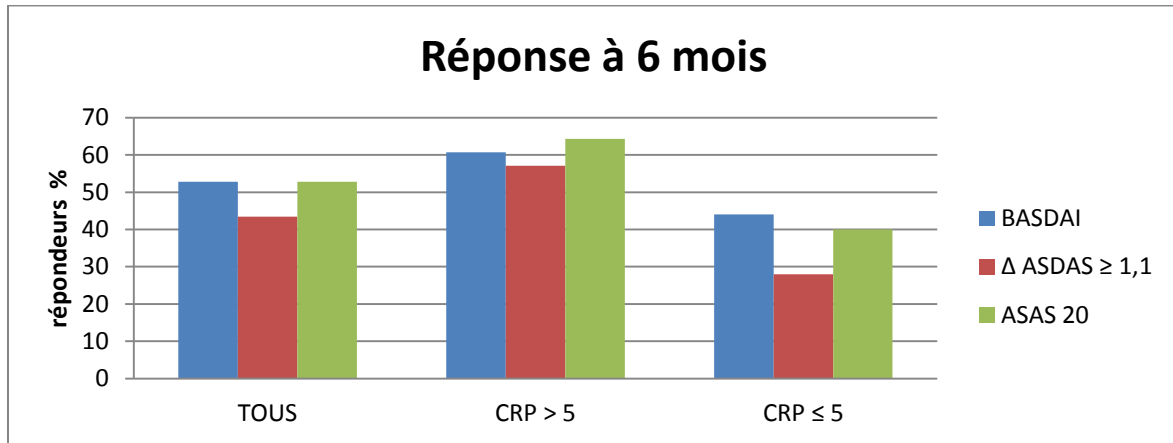


Figure 3 : pourcentages de répondeurs à 1 an selon les différents critères et en fonction de la CRP

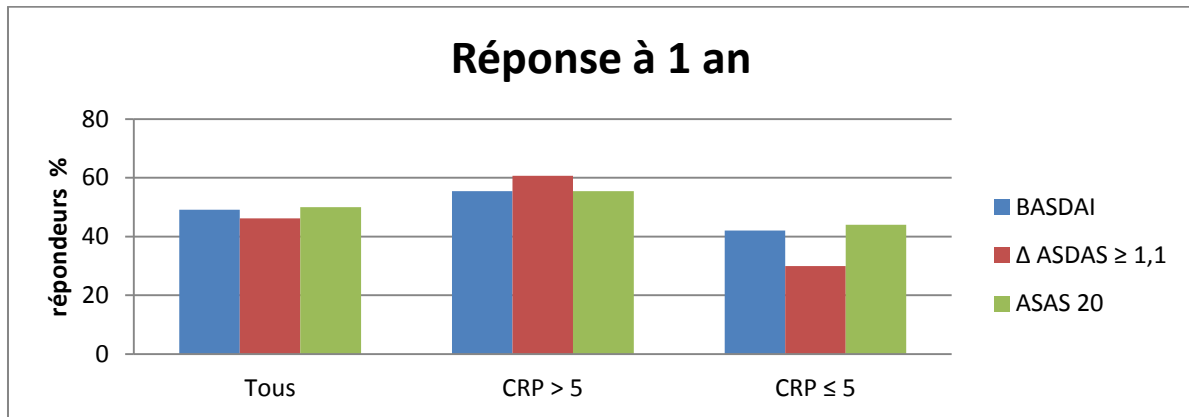


Tableau 6: corrélations BASDAI-ASDAS

	Introduction influximab	6 mois	1 an
Tous	R : 0,44	R : 0,84	R : 0,89
CRP > 5	R : 0,56	R : 0,87	R : 0,85
CRP ≤ 5	R : 0,79	R : 0,92	R : 0,97

p<0,0001 pour tous.

CRP : C réactive protéin ;R : coefficient de Spearman.(Bonne corrélation si R > 0,5)

Tableau 7:décision du clinicien pour les patients répondeurs à 6 mois et 1 an en fonction du score de suivi.

	Répondeurs 6 mois		Répondeurs à 1an	
	ASDAS	BASDAI	ASDAS	BASDAI
	n=46	n=56	n=49	n=52
Maintient du traitement	93,5% (43)	91% (51)	98% (48)	94,2% (49)
Modification du traitement	6,5% (3)	9% (5)	2% (1)	5,8% (3)
p*	<0,0001	<0,0001	<0,0001	< 0,0001

*test de fischer

Tableau 8:décision du clinicien chez les non répondeurs à 6 mois et 1 an en fonction du score de suivi.

	Non répondeurs à 6 mois		Non répondeurs 1 an	
	ASDAS	BASDAI	ASDAS	BASDAI
	n=60	n=50	n=57	1 n=54
Maintient du traitement	48,3% (29)	40% (20)	62,3% (36)	51,9% (28)
Modification du traitement	51,7% (31)	60% (30)	36,8% (21)	48,1% (26)
p*	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

*test de fischer (pas de différence si $p < 0,05$) ASDAS: Ankylosing Spondylitis-endorsed Disease Activity Score
BASDAI: bath ankylosing score disease activity Index; CRP:C-réactive protein;

Tableau 9 et 9 bis: modifications thérapeutiques en fonction de la CRP à 6 mois et 1 an chez les non répondeurs ASDAS et BASDAI

	Non répondeurs à 6 mois			
	ASDAS (n=60)		BASDAI (50)	
	CRP > 5 (n=20)	CRP ≤ 5 (n=40)	CRP > 5 (n=15)	CRP ≤ 5 (n=35)
Maintient du traitement	55% (9)	45% (18)	46,7% (7)	37,5% (13)
Modification du traitement	45% (11)	55% (22)	53,3% (8)	62,8% (22)
p*	0,0043	0,0001	0,0003	<0,0001

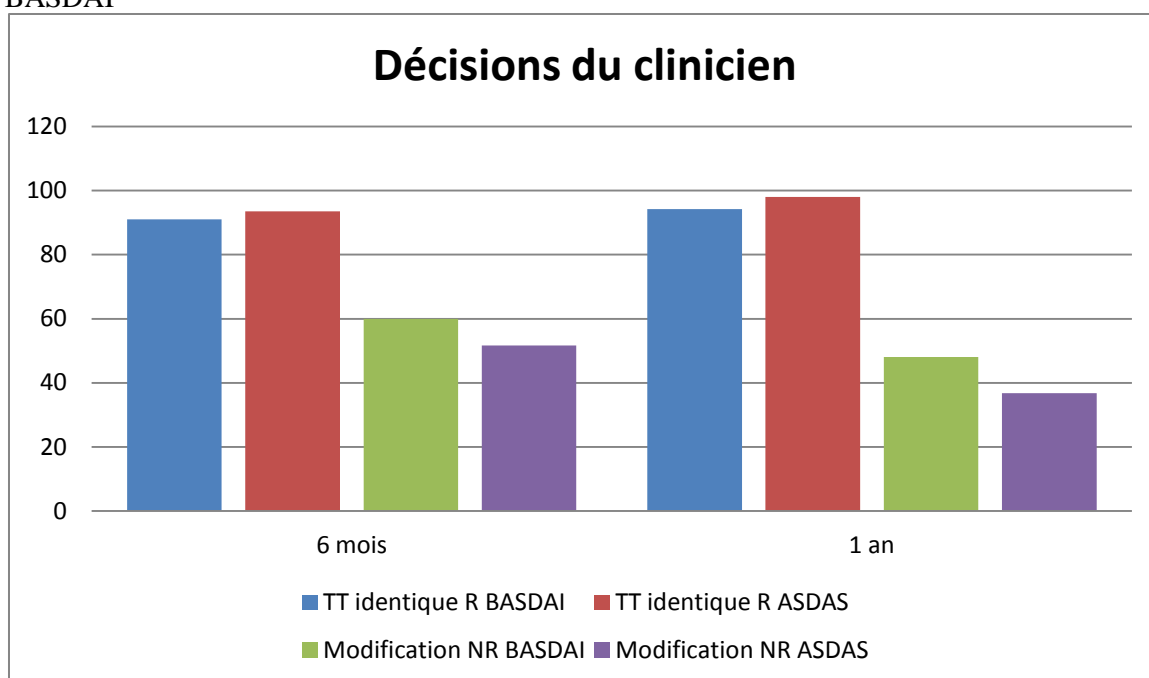
p* test de fischer (pas de différence si $p < 0,05$). ASDAS: Ankylosing Spondylitis-endorsed Disease Activity Score.BASDAI: bath ankylosing score disease activity Index; CRP:C-réactive protein;

Tableau 9 bis

	Non répondeurs à 1 an			
	ASDAS (n=51)		BASDAI (n=48)	
	CRP > 5 (n=18)	CRP ≤ 5 (n=33)	CRP > 5 (16)	CRP ≤ 5(n=32)
Maintient du traitement	50% (9)	61,6% (20)	50% (8)	62,5% (20)
Modification du traitement	50% (9)	39,4% (13)	50% (8)	37,5% (12)
p*	0,0036	0,0002	0,015	0,0018

*test de fischer (pas de différence si p<0,05).ASDAS: Ankylosing Spondylitis-endorsed Disease Activity Score. BASDAI: bath ankylosing score disease activity Index; CRP:C-réactive protein;

Figure 4: décision du clinicien à 6 mois et 1 an chez les répondeurs et non répondeurs ASDAS et BASDAI



Annexes

Annexe 1 : critères de New York modifiés

Critères cliniques

- Douleur lombaire et raideur depuis plus de 3 mois, améliorées par l'exercice, mais non calmées par le repos
- Limitation de mobilité du rachis lombaire dans le plan sagittal et frontal
- Limitation de l'expansion thoracique comparée aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe

Critère radiologique

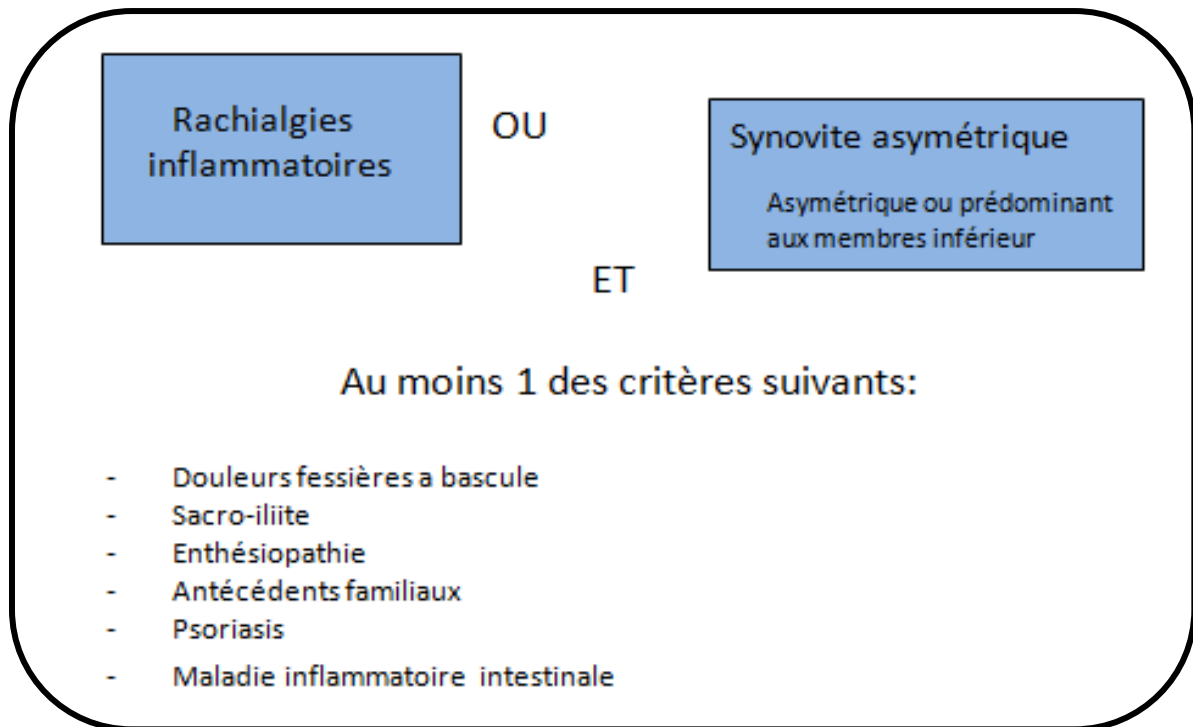
- Sacro-iliite grade ≥ 2 bilatérale ou sacro-iliite de grade 3-4 unilatérale

La spondylarthrite ankylosante est définie en présence du critère radiologique associé à au moins un critère clinique, elle est probable en présence de 3 critères cliniques ou en cas de présence du critère radiologique isolé.

Annexe 2 : critères d'Amor

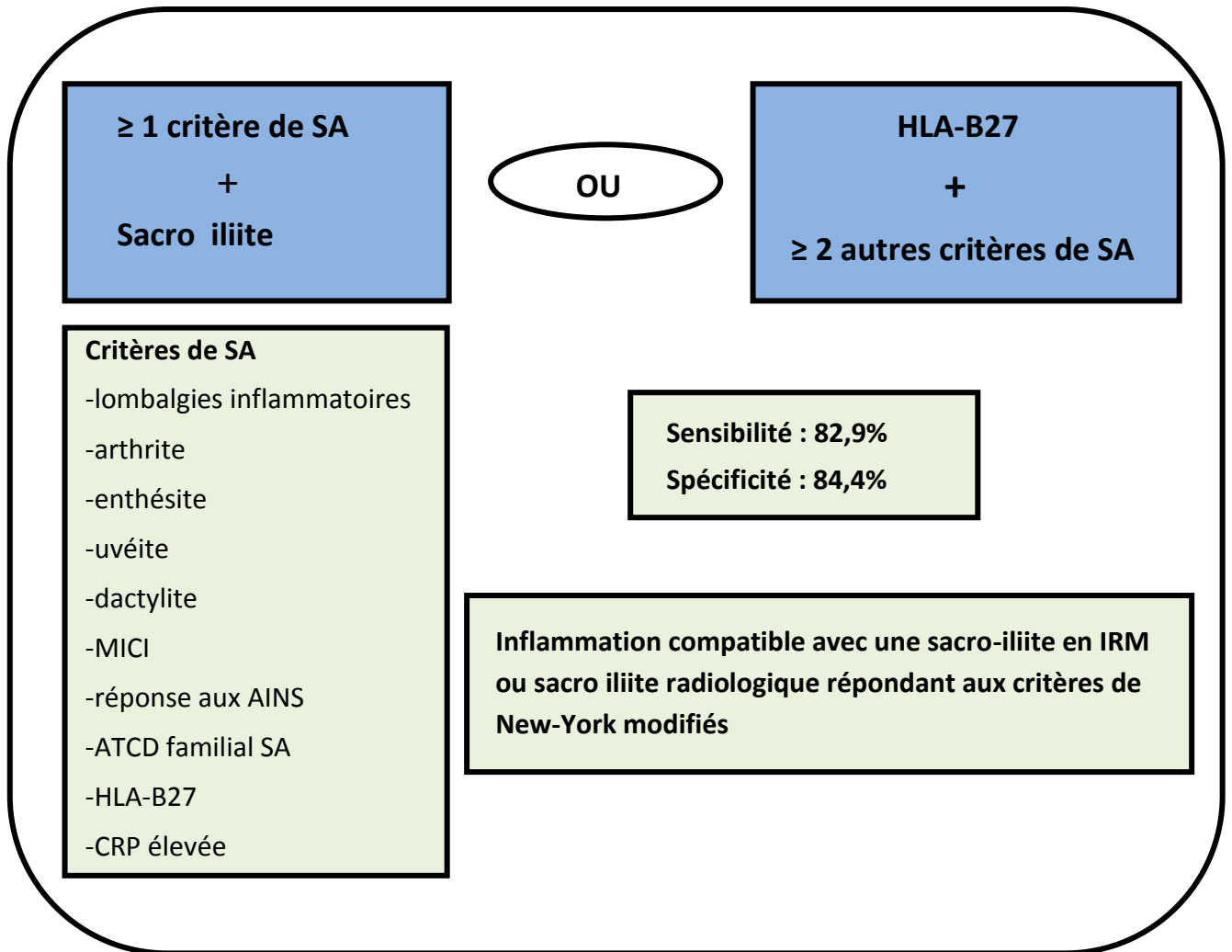
Paramètres	Score
<i>Présence ou antécédents de signes cliniques</i>	
- Douleurs nocturnes et/ou raideur matinale lombaires ou dorsales	1
- Oligo-arthrite asymétrique	2
- Douleurs fessières sans précision, douleurs fessières à bascule	1(2)
- Doigt ou orteil en saucisse	2
- Talalgie ou toute autre enthésiopathie	2
- Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite	1
- Diarrhée moins d'un mois avant une arthrite	1
- Présence ou antécédents de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entérocolopathie chronique	2
<i>Signes radiologiques</i>	
- Sacro-iliite (stade ≥ 2 bilatérale ou stade 3-4 unilatérale)	3
<i>Terrain génétique</i>	
- Présence de l'antigène B27 et/ou antécédents familiaux de Pelvispondylite, de syndrome de Reiter de psoriasis, d'uvéite, d'entérocolopathie chronique	2
<i>Réponse au traitement</i>	
- Amélioration en 48h des douleurs par AINS et/ou rechute rapide (48h) des douleurs à leur arrêt	2
Un score total ≥ 6 permet de classer le patient comme ayant un spondylarthropathie	

Annexe 3 : critères de l'ESSG



La présence d'un critère majeur et d'au moins un critère mineur permet de classer le patient comme ayant une spondylarthropathie.

Annexe 4 : critères de classification ASAS 2009 pour les spondyloarthrites axiales



Annexe 5 : BASDAI

1. Comment évalueriez-vous votre degré global de fatigue ?

Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

2. Comment évalueriez-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. Comment évalueriez-vous votre degré global de douleur/gonflement, en dehors du cou, du dos et des hanches ?

Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

4. Comment évalueriez-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. Comment évalueriez-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 3 4 5 6 7 8 9 10

0 heure

1 heure

2 heures ou plus

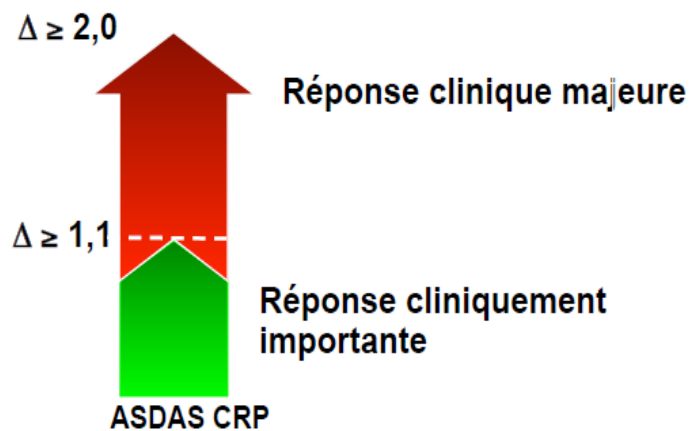
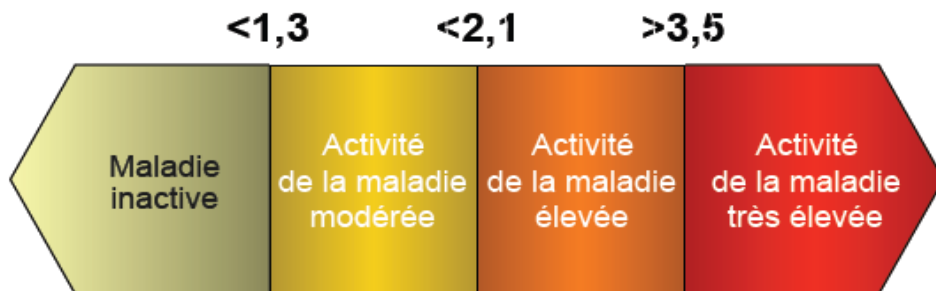
Calcul du BASDAI: (somme des réponses 1 à 4 + moyenne des réponses 5 et 6) / 5

Annexe 6 : formule de l'ASDAS ; seuils d'activité ; définition d'un répondeur

ASDAS

$$0,12 \times \text{EVA douleur rachis} + 0,06 \times \text{Durée du dérouillage matinal} + 0,11 \times \text{EVA patient activité} + 0,07 \times \text{EVA douleur périph./arthrites} + 0,58 \times \text{Ln (CRP+1)}$$

$$0,08 \times \text{EVA douleur rachis} + 0,07 \times \text{Durée du dérouillage matinal} + 0,11 \times \text{EVA patient activité} + 0,09 \times \text{EVA douleur périph./arthrites} + 0,29 \times \sqrt{\text{VS}}$$



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 27. [Epub ahead of print] PMID:22841580.
- [2] Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, Cantagrel A, Chary-Valckenaere I, Euler-Ziegler L, Flipo RM, Juvin R, Behier JM, Fautrel B, Masson C, Coste J. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1431-5.
- [3] 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*. 1984;27:361-8.
- [4] Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1218-27.
- [5] Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, Deicher H. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol*. 1988;15:1109-14.
- [6] Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990;57:85-9.
- [7] Calin A, Porta J, Fries JF, et al. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 1977;237:2613-4.
- [8] Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, Emery P, Marzo-Ortega H. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3413-8.
- [9] Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, Sieper J. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60:717-27.
- [10] Davis JC Jr, van der Heijde DM, Dougados M, Braun J, Cush JJ, Clegg DO, et al. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol*. 2005;32:1751-4.
- [11] Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, Braun J, Sieper J. 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;58:1981-91.

- [12] Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:535-43.
- [13] Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005;52:1000-8.
- [14] Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, Marzo-Ortega H, Ostergaard M, Braun J, Sieper J. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1520-7.
- [15] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-83.
- [16] Cheung PP, Paternotte S, Burki V, Durnez A, Elhai M, Fabreguet I, Koumakis E, Meyer M, Payet J, Roure F, Dougados M, Gossec L. Performance of the assessment in spondyloarthritis international society classification for axial and peripheral spondyloarthritis in an established clinical cohort: comparison with criteria sets of Amor and the European spondylarthropathy study group. *J Rheumatol.* 2012 (4):816-21.
- [17] Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hammoudeh M, Inman RD, Jongkees M, Khan MA, Kiltz U, Kvien T, Leirisalo-Repo M, Maksymowych WP, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stanislawska-Biernat E, Wendling D, Ozgocmen S, van Drogen C, van Royen B, van der Heijde D. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:896-904.
- [18] Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21:2286-91.
- [19] Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, van de Tempel H, van der Heijde D. Measuring disease activity in ankylosing spondylitis: patient and physician have different perspectives. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:789-95.
- [20] Heuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, et al. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum.* 2004; 51:154–159.
- [21] Song IH, Rudwaleit M, Listing J, et al. Comparison of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index and a modified version of the index in assessing disease activity in patients with ankylosing spondylitis without peripheral manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:1701–1707.

- [22] Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, van der Linden S, van der Heijde D; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:18-24.
- [23] Machado P, Landewe R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:47–53.
- [24] Neveu S, Degboé Y, Cornec D, Pham T, Wendling D, Cantagrel A, Fautrel B. Comment définir l'activité d'une spondylarthrite ? *Revue du Rhumatisme.* Volume 78, Supplement 6, Decembre 2011, S215-24.
- [25] Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, Braun J, Landewé R; Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1811-8.
- [26] Machado P, Van der Heijde D. How to measure disease activity in axial spondyloarthritis? *Current Opinion in Rheumatology.* 2011;23:339–45.
- [27] 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;70:905-8.
- [28] Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Kaufmann C, Rødevand E, Mikkelsen K, Kalstad S, Kvien TK. Selecting patients with ankylosing spondylitis for TNF inhibitor therapy: comparison of ASDAS and BASDAI eligibility criteria. *Rheumatology (Oxford).* 2012;1479-83.
- [29] Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1876-86.
- [30] 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.* 2003;62:215–21.
- [31] Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1438-44.
- [32] Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26:980–4.
- [33] Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26:971–4.

- [34] Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol*. 1999;26:966–70.
- [35] Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, Combe B, Dargent-Molina P, Daurès JP, Fautrel B, Feydy A, Goupille P, Leblanc V, Logeart I, Pham T, Richette P, Roux C, Rudwaleit M, Saraux A, Treluyer JM, van der Heijde D, Wendling D. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine*. 2011;78:598-603.
- [36] Pham T, Landewé R, van der Linden S, Dougados M, Sieper J, Braun J, Davis J, Rudwaleit M, Collantes E, Burgos-Vargas R, Edmonds J, Olivieri I, van der Horst-Bruinsma I, Mielants H, Stone M, Emery P, van der Heijde D. An international study on starting tumour necrosis factor-blocking agents in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1620-5.
- [37] Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:536-41.
- [38] Kvien TK, Heiberg Lie E, et al. A Norwegian DMARD register: prescriptions of DMARDs and biological agents to patients with inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:S188–94.
- [39] de Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-Bruinsma IE, Peters MJ, Nurmohamed MT, Dijkmans BA, Hazenberg BP, Wolbink GJ. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid a protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1484-90
- [40] Pedersen SJ, Sørensen IJ, Garnero P, Johansen JS, Madsen OR, Tvede N, Hansen MS, Thamsborg G, Andersen LS, Majgaard O, Loft AG, Erendsson J, Asmussen K, Jurik AG, Møller J, Hasselquist M, Mikkelsen D, Skjødt T, Lambert R, Hansen A, Østergaard M. ASDAS, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated with TNF α inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1375-81.
- [41] Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Listing J, Braun J, Sieper J. Comparison of a high sensitivity and standard C reactive protein measurement in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1338-41.
- [42] Grintborg B, Østergaard M, Krogh NS et al. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2002-8.
- [43] Arends S, Brouwer E, van der Veer E et al. Baseline predictors of response and discontinuation of TNF-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R94.
- [44] Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:665–70.

- [45] Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2136-46.
- [46] Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:582-91.
- [47] Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3230-6.
- [48] Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernández-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1309-15.
- [49] Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et 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] PMID:22772328.
- [50] Pedersen SJ, Sørensen IJ, Hermann K-GA, Madsen OR, Tvede N, Hansen MS, et al. Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1065-71.
- [51] Xu M, Lin Z, Deng X, Li L, Wei Y, Liao Z, et al. The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is a highly discriminatory measure of disease activity and efficacy following tumour necrosis factor- α inhibitor therapies in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathies in China. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1466-72.
- [52] Van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Sieper J, Pedersen R, Szumski A, et al. Sensitivity and discriminatory ability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in patients treated with etanercept or sulphasalazine in the ASCEND trial. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Oct;51:1894-905. Epub 2012 Jul 6. PMID:22772319
- [53] Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hammoudeh M, Inman RD, Jongkees M, Khan MA, Kiltz U, Kvien T, Leirisalo-Repo M, Maksymowych WP, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stanislawska-Biernat E, Wendling D, Ozgocmen S, van Drogen C, van Royen B, van der Heijde D. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:896-904.
- [54] Nas K, Yildirim K, Cevik R, Karatay S, Erdal A, Baysal O, et al. Discrimination ability of ASDAS estimating disease activity status in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2010;13:240-5.

Résumé

Titre:

BASDAI ou ASDAS : en fonction de la CRP, quel score choisir pour évaluer la réponse aux anti-TNF α dans les spondyloarthrites axiales ?

Objectif de l'étude :

Comparer la proportion de répondeurs aux anti-TNF α déterminés par le BASDAI et l'ASDAS en fonction du syndrome inflammatoire biologique dans une population de patients traités par infliximab pour une spondyloarthrite axiale.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, mono centrique menée sur la période de 2001 à 2011 dans le service de rhumatologie du CHU de Rouen. Tous les patients remplissant les critères ASAS 2009 de spondyloarthrite axiale traités par infliximab ont été inclus. Les patients ont été évalués avant traitement, à 6 mois et à 1 an de traitement. Le BASDAI et l'ASDAS ont été calculés à chaque évaluation. La proportion de répondeurs BASDAI (amélioration de 50% ou au moins 2 points du score total) et ASDAS (amélioration du score d'au moins 1,1 point) ont été comparés à 6 mois et 1 an pour l'ensemble des patients, pour ceux présentant une CRP élevée (>5mg/l) et pour ceux avec une CRP basse avant traitement.

Résultats :

Au total, 106 patients (57 femmes et 49 hommes) ont été sélectionnés, 56 avaient une CRP élevée et 50 une CRP normale. La CRP médiane pour l'ensemble des patients était de 6,1 mg/l. A 6 mois, la proportion de répondeurs BASDAI et ASDAS était : 52,8% versus 43,4% ($p=0,012$) ; dans le groupe CRP élevée: 60,7% vs 57,1% ($p=0,41$) ; dans le groupe CRP basse : 44% vs 28% ($p=0,0114$). A 1 an la proportion de répondeurs BASDAI et ASDAS était : 49,1% vs 46,2% ($p=0,56$) ; dans le groupe CRP élevée : 55,4% vs 60,7% ($p=0,18$) ; dans le groupe CRP basse : 42% vs 30% ($p=0,014$).

Conclusion :

L'ASDAS et le BASDAI classent différemment les patients en l'absence de syndrome inflammatoire biologique avant traitement. Les qualités intrinsèques du score ASDAS (capacité discriminante, sensibilité au changement) sont supérieures à celles du BASDAI quel que soit le niveau de CRP. En conséquence nous conseillons d'utiliser préférentiellement l'ASDAS pour évaluer la réponse aux anti-TNF α pour tous les patients.

Mots clés : spondyloarthrite axiale, critères ASAS 2009, BASDAI, ASDAS, Infliximab