

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1609

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Léa CHAUX

Le 29 Septembre 2022

**Comparaison du maintien thérapeutique des anti-TNF par rapport
aux anti-IL17 dans la spondyloarthrite axiale, après échec d'un ou
de plusieurs anti-TNF : étude rétrospective au CHU de Toulouse**

Directeur de thèse : Madame le Professeur Adeline RUYSSSEN-WITRAND

JURY

Monsieur le Professeur Alain CANTAGREL	Président
Madame le Professeur Adeline RUYSSSEN-WITRAND	Assesseur
Monsieur le Docteur Yannick DEGBOE	Assesseur
Madame le Docteur Christine MOINEUSE	Assesseur
Madame le Docteur Marie-Léa PIEL-JULIAN	Suppléant

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux
Tableau des personnels HU de médecine
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe
Professeur BOUTAULT Franck
Professeur CARON Philippe
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur GRAND Alain
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MARCHOU Bruno
Professeur PERRRET Bertrand
Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur RIVIERE Daniel
Professeur ROUGE Daniel

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAVAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C.E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURAS-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUXVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

P.U. Médecine générale
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H. 2ème classe	Professeurs Associés
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie
P.U. Médecine générale	
M. MESTHÉ Pierre	
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
	Professeur Associé de Médecine Générale
	M. ABITTEBOUL Yves
	Mme BOURGEOIS Odile
	M. BOYER Pierre
	M. CHICOLLAA Bruno
	Mme IRI-DELAHAYE Motoko
	M. PIPONNIER David
	M. POUTRAIN Jean-Christophe
	M. STILLMUNKES André
	Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène
	Mme MALAUAUD Sandra

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme FREYENS Anne
Mme LATROUS Leila
Mme PUECH Marielle

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Alain CANTAGREL, vous me faites l'honneur de présider mon jury. Vous m'avez toujours appris quelque chose à chaque fois que j'ai eu la chance d'échanger avec vous. Votre savoir, votre expérience et votre pédagogie sont uniques. Merci d'avoir apporté un intérêt sincère à mon projet professionnel.

A Madame le Professeur Adeline RUYSEN-WITRAND, merci d'avoir accepté de diriger mon travail. Votre expérience poussée en recherche clinique, votre rigueur et la clarté de vos conseils ont été d'une grande valeur. Votre disponibilité et votre réactivité ont été précieuses. Merci de veiller à l'intégration de formations sur la relation médecin-malade et les compétences relationnelles dans notre cursus.

A Monsieur le Docteur Yannick DEGBOE, je suis honorée que tu aies accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci d'avoir retenu la date. Tu m'as beaucoup apporté, aussi bien humainement que médicalement. C'est toujours un plaisir de travailler avec toi. Merci infiniment du temps que tu prends pour nous former, depuis l'étalement d'un myélogramme dans les règles de l'art en passant par les astuces pour ponctionner un genou et les images pour faciliter la compréhension des articles scientifiques. Merci de nous écouter, de nous soutenir dans les moments difficiles, de t'intéresser à nos projets, qu'ils soient professionnels ou personnels.

A Madame le Docteur Christine MOINEUSE, je suis si heureuse que tu sièges à ma soutenance. Travailler avec toi, c'est de l'or en barre. Tu m'as tellement appris ! Tes connaissances dans tous les domaines, des gestes sous échographie en passant par la lecture des imageries et en médecine en général m'ont vraiment impressionnée. Ton bon sens médical est un exemple. Merci pour tes petits topos sur un coin de feuille pendant la visite, merci de m'avoir guidée dans mes gestes, merci de m'avoir fait confiance, merci pour ta gentillesse, merci de m'avoir fait rire, merci pour ton humanité.

A Madame le Docteur Marie-Léa PIEL-JULIAN, tu fais partie de ceux qui m'ont appris la médecine mais aussi à être médecin. Je suis chanceuse d'avoir quelqu'un d'aussi brillant que toi dans mon jury. Je suis fière de pouvoir te compter parmi mes amis. Je suis toujours émerveillée par l'ampleur de tes connaissances et par ta curiosité sans limite. Je pense avoir grandi humainement en travaillant avec toi. Merci d'avoir toujours été là quand j'avais besoin d'aide, quels que soient l'heure (le fameux patient qui décompense à 20h) et le jour (le fameux patient qui décompense un vendredi). Merci de gronder les internes quand ils restent trop tard, merci pour les fous rires, merci pour les viennoiseries les jours d'astreinte, pour les calendriers de l'avent en décembre, pour les bonbons après une certaine bibliographie un peu rude.

A Robin, merci de ton amour sans condition. Tu m'apportes tellement chaque jour. Depuis plus de 10 ans, tu prends soin de moi et grâce à toi, je peux prendre soin des autres. Tu m'as toujours soutenue, quels que soient les sacrifices, tu m'as toujours comprise, dès le début de notre relation. Merci d'avoir toujours respecté que je doive passer du temps la tête dans les bouquins, merci d'avoir appris à connaître mon monde médical, merci de me soutenir quand je doute, de m'écouter quand j'ai perdu un patient, de me conseiller pour gérer les obstacles du quotidien, de me prendre dans tes bras pour me donner du courage, de me faire réciter mes cours même si tu n'y comprends rien. Merci de prendre le relais quand je pose mon cerveau en rentrant de l'hôpital, de me sortir du lit le matin après que j'ai arrêté mes 3 réveils, de me préparer des bons petits plats, de m'acheter des gnocchis « format familial ». Nous, on est loin de ne se nourrir que d'amour et d'eau fraîche. Merci pour tes cookies en première année de médecine, pour les paquets de saucissons pour mon examen de DU, pour les nouilles sautées, les sandwiches à l'œuf parfait, le bœuf au saté, les bouillons et je vais m'arrêter là sinon mes remerciements seront plus longs que ma thèse. Finalement, je me suis rendue compte qu'on avait le même boulot, à part que tu soignes avec un bon repas et moi avec des corticoïdes !

A Anna, le papier va manquer pour décrire tout ce que je te dois. Tu es ma meilleure amie, mon pilier, mon coach, ma bibi. Merci pour le kit de survie en PACES, merci d'avoir retenu le terme de colliculus crânial puis de spondylarthrite ankylosante, merci de m'écouter patiemment quand je te parle de « mes maladies préférées ». Merci pour les heures passées au téléphone quand j'en ai besoin, merci pour les moments autour d'un café à refaire le monde, merci d'être toujours là pour moi quoi qu'il arrive. Merci de m'avoir aidé à surmonter tout ce que tu sais. Merci de me connaître par cœur, de deviner ce que je pense sans avoir besoin de dire un mot, de me faire rire avec tes aventures, de compenser mon (léger) manque de sens pratique, de me donner confiance en moi. Si je deviens docteur, c'est en partie grâce à toi. Merci d'avoir pour ma thèse monté un plan de bataille dont Napoléon serait jaloux et de m'avoir aidé à organiser un pot à faire rougir les plus grands organisateurs de soirée.

PS : par contre, tu peux arrêter de faire des pathologies bizarres qu'on ne comprend pas : j'aime beaucoup la médecine interne mais je t'autorise à ne plus donner de ta propre personne pour me faire découvrir de nouvelles maladies.

A Vika, ma sœurette. Merci pour ta vision si originale de la vie, pour ton enthousiasme, pour ta bonne humeur, ton humour unique au monde. Merci d'avoir accepté que mes études prennent autant de place, merci pour nos moments toutes les deux, pour tes petites attentions originales. Et... bonne chance !

A mon père, merci d'avoir toujours été présent pour me soutenir dans mon travail acharné depuis la première année de médecine. Merci pour les discussions sur la meilleure stratégie à adopter, merci de m'avoir gonflée à bloc avant les concours, merci d'être fier de moi. Tu me feras toujours rire avec tes connaissances médicales (IMODIUM®, ASPEGIC® et ERCEFURYL® : la base), même si tu fais des progrès (vive la colchicine !).

A ma mère, merci de m'avoir accompagnée dans ma volonté de faire médecine, d'avoir rassemblé toutes les informations possibles pour me faire commencer la PACES dans les meilleures conditions. Merci de faire avec nos différences, merci pour les bons moments passés en famille, pour le saucisson de Pals, l'ail mariné, les délicieuses poêlées de poivrons.

A Cécile, ma tatie chérie. Merci pour les repas chez toi arrosés au Bau Rosé, pour les photos de Blackie, pour le temps passé à m'écouter, pour ton amour et ton soutien depuis toujours, merci de me montrer à quel point tu es fière de moi et merci pour le champagne ce soir !

A Luc, mon super tonton. Avec toi, j'ai toujours de quoi réviser mes cours de médecine du sport ! Merci d'avoir été le meilleur coach pour mon premier semi-marathon, merci de toujours proposer ton aide pour du bricolage dans l'appartement (on a toujours pas remis les prises... oups!) et merci pour les kilos de restes quand je viens manger chez toi. C'est aussi grâce à toi qu'on aura des bulles à volonté ce soir.

A Florence, une marraine en or. Tu es pour moi une wonder woman. Merci de toujours m'offrir gîte et couvert quand je viens à Paris, merci de toujours me gâter plus que de raison. Nos conversations téléphoniques pour se raconter nos quotidiens m'apportent beaucoup, nous partageons les mêmes valeurs. Merci de m'avoir aidé à me construire en tant qu'adulte.

A Marion : que de chemin parcouru ensemble ! Tu es désormais professeur des écoles et moi médecin : on peut être fières de nous. Merci d'avoir toujours été présente à mes côtés, dans les bons comme les mauvais moments et ce depuis plus de 20 ans. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi et ça, c'est inestimable. Merci pour ces balades en pleine nature avec Skipy et Chili, merci pour les cours d'équitation avec Tinta. Merci pour ton calendrier surprise avant mon concours de l'internat, merci pour les séances de révisions le 1^{er} Janvier, merci pour toutes tes petites attentions, toujours si précieuses pour moi.

A mes colocataires gersois, Claire et Thomas, merci de m'avoir hébergée dans la plus belle ville de France, Gimont, pendant mon stage à Auch. Merci pour les bières au lever du repos de garde, merci pour la guinguette de Gigi, les soirées télé avec Indi, les sorties poubelles en famille, le diable qui appelle, merci d'avoir mangé ma tarte à la tomate (pour ça vraiment merci). Il me tarde de découvrir votre nouveau chez vous et ma nouvelle chambre et de ranger les trucs n'importe où quand je vide le lave-vaisselle pour énerver Thomas.

Claire, merci de m'avoir appris à manier la grelinette, à reconnaître les thrips (ennemis jurés jusqu'à notre mort), merci pour les séances de Sissy dans le jardin même si c'est trop dur, merci pour nos parties de Duel sans pitié. J'ai été vraiment touchée que tu veuilles mettre à profit tes talents de couturière pour créer ma tenue pour ce jour si important. PS : n'oublies pas de m'appeler si la saturation est à 10%.

Thomas, merci. PS : prends ton cachet.

A Bastien, merci de partager ta passion pour la nourriture avec moi, merci d'avoir été là à tous mes déménagements (vive Emmaüs) et merci d'embêter Anna : je trouve ça très drôle.

A Zach, merci de ta proposition de faire chauffer la carte vitale qui m'a beaucoup fait rire, merci de l'intérêt curieux que tu portes à mes histoires de médecine, merci de manger (presque) autant que moi.

A Nicolas, merci de prendre soin d'Anna, merci pour les multiples vidéos de doggos, merci de nous permettre de passer de si bons moments à Pals. Un jour, j'arriverai à te vacciner.

A Gabi, merci pour nos soirées entre filles et ta bonne humeur en toutes circonstances. Je suis heureuse que tu aies rejoint la grande famille médicale. Mon rêve ? Que l'on ait l'occasion de travailler ensemble un jour !

A Margot, la bombe du groupe. Avec toi, on ne s'ennuie jamais. Merci de mettre du feu dans ma vie.

A Alex, merci pour nos footings à refaire le monde au bord du canal, merci pour les soirées endiablées (vive les sauts de biche). Un jour, il faudra que tu m'apprennes les bases de l'ostéo.

A Déborah, merci pour les montages de lit ikéa, pour les supers coiffures et les footings avec Odin.

A mes copains du lycée :

Alex, notre rêveur, notre poète, notre artiste. Merci de nous faire rire avec tes remarques parfois un peu décalées. Par contre, mets le GPS s'il-te-plaît, il n'y a pas de honte à ça.

Alizée, ma baltringue. C'est un bonheur de te voir t'épanouir au pays du sirop d'érable. On est si heureux quand tu reviens nous voir ! Merci d'entretenir si bien notre amitié malgré les kilomètres qui nous séparent. Il faut vraiment qu'on fasse ton puzzle !

Claire, merci d'être une amie si fidèle depuis de nombreuses années. On a bien évolué depuis le collège !

Clément, elles sont loin nos séances de révisions avec Pussy. Merci d'avoir été là cette soirée mémorable au pied de l'école d'Escalquens, merci pour tous ces souvenirs du lycée avec toi, merci pour ton humour. Tu m'impressionneras toujours par tes capacités à apprendre mais aussi par ton débit de parole quasi inépuisable, y compris en randonnée post-cuite.

Cyril, merci de nous avoir appris à brancher un ordinateur avec Marine, nous t'en sommes éternellement reconnaissantes. On est fières de notre petit prodige de la physique ! Maintenant, il manque plus qu'à rapatrier Charlotte dans le Sud-Ouest.

Elsa, ma brebis. Merci pour tes câlins qui sentent la cheminée, pour nos discussions de politique, nos séances de révisions chez tes parents, tes positions de lecture à Pals. Je veux absolument venir te voir à La Rochelle : je ne veux surtout pas rater la prochaine performance de notre aquaman préféré.

Marine, ça y est, on y est ! Après 10 ans de péripéties, nous allons devenir docteur ! D'abord, il y a eu la première année : difficile. Entre les sandwichs triangles "dégustés" entre la fac et le cours Esquirol, les stratégies de révisions, la fatigue, les péripéties en twingo (oui, on peut se garer derrière un arrêt de bus, oui, sans GPS c'est la panique pour rentrer de chez Bîmes Arbus, oups l'accident de voiture parce que je regardais ton pull). Tu as été une coéquipière exceptionnelle. Ensuite, il y a eu la deuxième, la troisième, la quatrième, la cinquième année où nous avons appris ensemble à devenir médecin. Les gardes avec toi le 24 décembre, c'est inoubliable. Et puis la sixième année, elle était coriace celle-là ! Heureusement il y a avait les fous rires en sous-colle, les pétages de plomb, le nouvel an avec ta mère et ta sœur, les balades avec Cookie et Skipy.

Maxime, merci de rendre Marine heureuse. Tu es un parfait ingénieur son et lumière, que ce soit pour les soirées du nouvel an ou pour les soutenances de thèse !

Marlène et ses aventures dignes d'un film. Merci de nous faire rire avec tes blagues (pour de vrai!). Tes peintures au vin sont une grande réussite.

Miléna, notre globe-trotteuse. Merci de nous émerveiller avec des histoires venant des 4 coins du monde, depuis le Canada au Sénégal, en passant par le Mexique, le Maroc, les Etats-Unis et le Cameroun. Tu m'as toujours impressionnée par ta capacité à te débrouiller en toutes circonstances, ta modestie vis-à-vis de tes connaissances, ta volonté de changer le monde.

Thomas et ses histoires parfois rocambolesques (TMTC). Merci d'être là pour organiser d'une main de maître nos sorties entre amis : tes tableaux excel sont incroyables.

Laurie, merci de veiller à ce que j'ai ma dose de corgi journalière.

Anaïs, encore un cordon bleu ! Merci pour tes délicieux cookies et de m'apprendre un peu du monde de la pharmacie.

A mes copains depuis l'externat :

Vincent, un autre colocataire en platine. Merci pour les poulets rôtis, les saucisses de canard et les ratatouilles maison. Merci de m'avoir appris à cuisiner autre chose que des pâtes. Merci pour nos soirées soupe en robe de chambre. Merci pour les Marrons Suis en cas de coup dur, j'en connais la valeur. C'est certain, les bouquins, ce n'est pas ton truc (à part les romans de fantasy) mais la médecine en elle-même, tu es fait pour ça. Tes patients ont de la chance.

Marine, merci pour tout ce qu'on a partagé pendant l'externat. Merci pour tes dessins pour nous faire retenir les manifestations de l'hémochromatose, merci pour tes terrines au saumon. Tu m'as impressionnée par la façon dont tu as surmonté les difficultés de ton internat (et oui, la patiente avec le fibrome, on peut la suivre à la trace !). Merci de m'avoir réconciliée avec la Bretagne, merci pour les sorties shopping sous la pluie et la bière qui nous rend pompettes. Il me tarde de revenir te voir à Brest.

Julien, merci pour les concours de blague pendant les cours de Master, merci pour les fous rires en sous-colle.

Marie, Teresa et Alizée, merci pour les bons moments passés ensemble, depuis la Grèce à Collioure en passant par Leucate, merci pour les soirées papotage à se raconter nos vies.

Alizée, tes connaissances en médecine et ton intelligence m'ont toujours impressionnée. Promis, j'essaie d'arriver en avance à l'aéroport maintenant (même si Robin te dira que c'est archi-faux).

Teresa, la pétillante, merci de rire de mon rire. Tu m'émerveilles toujours avec ta culture générale : j'adore discuter de tout et de rien avec toi.

Marie, merci d'être une amie aussi fidèle. Merci pour les séjours de révision chez tes parents où je me sentais si bien (et non, je ne serais pas chirurgien orthopédiste !), merci pour les pétages de plomb quand on préparait les partiels, merci pour le pain brioché et les cappuccinos, merci de ton authenticité et de ta générosité.

A Florence, merci pour tous les bons moments passés tous les 3 avec Robin (pardon, tous les 4 avec Robin et Ragnar). Et vive la cuvée des neiges !

A Odile et Guillaume, merci de m'avoir accueillie comme une deuxième fille et de nous avoir accompagnées avec Marion dans notre chemin vers la vie d'adulte. Merci d'avoir partagé vos valeurs avec moi et de m'avoir fait profiter de magnifiques voyages avec votre famille, de Cadaquès à l'Alsace en passant par Polastron. Merci aussi pour les bons repas qu'on sert au « 7 rue du collège ».

A Ludo, le frérot : merci de m'appeler parce qu'il y a écrit « parlez-en à votre médecin » sur la notice et de me demander des prescriptions toujours plus insolites.

A Christophe et Manuela, merci de m'avoir toujours ouvert la porte de votre foyer.

A Julie, merci de nous régaler avec tes petits plats (@julitafeedme c'est la grande classe) et de toujours me faire confiance quand tu as besoin de conseils médicaux.

A Louisiane, il me tarde de venir manger "chez Roblou". Merci de m'avoir accueillie dans ta si chouette famille, merci pour les brunchs et les verres de vin au CIVB.

A Hélène, merci de tout l'amour que tu nous apportes. Merci d'être là pour ma soutenance, c'était vraiment important pour moi.

A Julie et Olivier, merci pour les bons moments passés ensemble, depuis votre mariage aux bons repas dans votre jolie maison en passant par les dégustation de ramen préparées par Robin.

A mes co-internes et chefs de rhumatologie :

Monsieur CONSTANTIN, merci de veiller à la qualité de notre formation en rhumatologie. Je n'oublierai jamais la rigueur et la précision de votre examen clinique.

Yoann, mon ange gardien de la Rhumatologie. Merci de m'avoir transmis tes connaissances en rhumatologie, en médecine du sport, en échographie et j'en passe. La finesse de ton examen de l'appareil locomoteur m'impressionnera toujours. J'ai adoré travailler avec toi et la dream team de l'HDJ. Merci de m'avoir toujours protégée car « tu es plus vieux », merci pour tout le travail de thèse que tu m'as largement facilité, pour les trucs et astuces pour survivre à l'internat, pour tous les bouquins, les diapos et autres cours que tu m'as donné. Merci pour les potins, les discussions sur les meilleurs restaurants. Merci pour les transports sportifs jusqu'aux soirées internats et les before à base de triple. J'ai de la chance de te connaître.

Marc et sa légendaire gentillesse. J'espère que tu pourras m'apprendre à prescrire autre chose que de l'IZALGI® pour prendre en charge la douleur. Vincent, merci car grâce à toi Marc vient aux soirées.

Jérôme le grand organisateur de soirées, celui qui connaît tous les internes de France et de Navarre, merci d'avoir partagé avec moi le stress des DU (essaie de ne pas rater l'avion la prochaine fois !), merci de rire avec moi sur les derniers potins. PS : t'as quel âge déjà ?

Mikel et ses gueules de bois, merci de m'avoir repris des consultations en médecine du sport pour que je puisse avancer ma thèse (éternelle reconnaissance pour certaines que tu sais), merci d'être aussi drôle (j'ai adoré ton cadeau d'anniversaire) et créatif : notre pub pour SMECTA® était magnifique.

Coralie, notre DJ : nous partageons exactement les mêmes valeurs, la même vision de la médecine. J'espère avoir l'occasion de travailler avec toi, je suis sûre que nous serions une équipe de choc.

Quentin, râleur célèbre en rhumatologie, tu deviens « el picador » les vendredis en HDJ. Félicitations pour ton petit Léon.

Julia, tu m'as fait rire dès notre première rencontre à une journée de DES inter-régional. Ton caractère bien trempé est un exemple, avec toi on ne s'ennuie jamais. Merci de m'avoir fait faire mon premier geste sous échographie !

Damien, merci pour ton aide à Le Tallec pendant la période COVID-19 et ta participation aux gueuletons qui l'ont accompagnée.

Marion, merci infiniment pour ton soutien quand j'en avais besoin, ça m'a vraiment touchée. Merci pour les progrès que tu m'as fait faire en rhumatologie.

Enzo le plus beau, Favasuli le plus gentil (désolée je n'ai pas pu m'empêcher) : merci d'avoir fait confiance à Robin pour ton pot de thèse, merci de m'apprendre tout plein de trucs et astuces en échographie. Promis, je t'expliquerai le test de O'Brien.

Morgane, Julian et Sophie : grâce à vous, je sais que l'avenir des internes en rhumatologie est entre de bonnes mains.

Guillaume et son don de rentrer toujours au meilleur moment dans mon bureau en HDJ. Merci de nous partager tes « cas » et de nous montrer de belles images dès que tu en as l'occasion. Et grâce à toi, je sais que le meilleur traitement, c'est toujours « une lichette d'ACLASTA® ».

Bénédicte, le "snipper de l'échographie". J'apprécie énormément ton bon sens dans la prise en charge des patients. C'est un vrai plaisir de travailler et d'apprendre avec toi. Tu m'impressionneras toujours par ton doigté pour manipuler la sonde.

Laurent, merci pour ta bienveillance et ton humour. Merci de toujours proposer ton aide, merci de nous apprendre "le mécanique". Tu m'as appris des choses qui me servent tous les jours en rhumatologie.

Pierre, grand spécialiste de la fibromyalgie. J'ai toujours été reconnaissante que tu sois toujours là pour m'aider. Depuis mes courriers lors de mon premier semestre en rhumatologie à mon passage à Auch où on a bien rigolé et même en remplacement, tu étais toujours là pour me donner un coup de main. I owe you man. PS : c'est moi qui préfère Christine le plus. PS2 : je me ferai un plaisir de prendre TON dictaphone quand je reviendrai à Auch.

A ceux qui m'ont accompagnée pendant mon internat :

Corinne, Laurence, Lionel, Sonia, Stéphanie, Véronique et Valérie de l'HDJ de rhumatologie, merci pour votre bonne humeur et votre humour à tous, merci pour votre gentillesse, merci de chouchouter les internes, de partager les joies et peines du quotidien, merci pour les petites attentions (le café-madeleine déposé en douce dans le bureau, c'est génial). C'est un bonheur de travailler avec vous.

Guillaume, Monsieur le Dr MOULIS. Depuis mon externat, tu fais partie de ceux qui m'ont appris la « belle médecine », celle basée sur un examen clinique précis et fin, celle qui s'appuie sur un interrogatoire policier, celle qui demande de prendre en charge le patient dans sa globalité, en tant que personne. J'ai toujours adoré travailler avec toi et apprendre à tes côtés (et à côté des madeleines...). Merci de partager avec nous tes connaissances, dont on se demande parfois si elles ont une limite. Notre jeu ? Essayer de trouver quelque chose que tu ne connais pas. Ta reconnaissance envers mon implication à Le Tallec a toujours été très importante pour moi. Vivement les prochaines visites ensemble.

Kylynne et son maté, son joyeux bazar de bureau à Le Tallec qui a nécessité un déménagement en plusieurs fois, ses erreurs adorables de vocabulaire : merci pour nos débriefs pimentés des gardes et nos bons moments en médecine interne.

Marie, merci d'avoir pris soin de Paul, Kylynne et moi. Tu es une fille brillante et je suis fière de pouvoir te compter parmi mes amis. Je te le dois bien, tu peux m'appeler pour toutes les ponctions de genou que tu veux.

Paul : l'organisation et toi, ça fait deux mais tu n'en reste pas moins un excellent médecin. Merci de nous avoir fait rire aux larmes à Le Tallec.

Pauline, merci pour nos folles soirées-courriers (youhou !) et tes pauses goûter si mignonnes. Je reste encore éblouie de ta motivation à aller courir dans la nuit et le froid après une journée de 10 heures de stage. Je suis impatiente de retravailler avec toi.

Mathilde, merci pour tes punchlines et ton enthousiasme devant des diagnostics improbables (une syphilis cérébrale !). Tu pourras m'aider pour mettre autre chose que de la tazo ?

A Marina, quel bonheur de travailler avec toi. Merci pour les moments à refaire le tableau du service ensemble, pour ton soutien dans les journées à rallonge, pour le partage de l'excitation quand on cherche un diagnostic. Merci de m'avoir donné confiance dans mes compétences de médecin.

Myriam, Anthony, Alice, Audrey, Salomé, Léa, Marine.L, Marine.G, Eusciane, Coralie, Sophie, Valérie, Valérie, Amandine, Stéphanie et ceux que j'oublie. Vous faites de Le Tallec un service exceptionnel. Tous les internes qui ont travaillé avec vous le disent : cette équipe paramédicale est une pépite. Merci de comprendre qu'on veuille des bilans tous les jours (mais on essaie de ne pas le faire, promis), qu'on vous demande de poser 4 perfusions d'antibiotiques et 2 transfusions en même temps, que parfois on soit stressé et fatigué. Merci pour votre humanité. Je suis impatiente de retravailler avec vous.

Léo, merci pour les contre-visites "Chez Jean" et les chansons home-made pendant le confinement.

Greg, merci pour le temps que tu as pris pour nous apprendre plein de choses : ta pédagogie est incomparable. Tu es le premier professeur que je tutoie !

Seb, merci pour tes expressions mythiques (c'est vraiment des ordures, des enflures, des crevures !) et tes larmes de rire.

Albanie, merci de nous avoir fait rire avec les histoires de Kiwi. Tu m'as fait faire plein de progrès en médecine interne.

Tiphaine, merci pour tes chansons sur le praziquantel et tes bons conseils pour la suite (donc quand on devient assistant, on ne sait plus rien, c'est ça ?).

Anastasia, merci pour toutes les bonnes soirées à débriefer des derniers potins et de nos aventures à l'hôpital, merci de partager tes mystères diagnostiques (ça ressemblait quand même vraiment à un Horton...).

Amélie, merci pour ton soutien moral dans mes galères d'interne, merci pour tes dessins, merci de partager mon affection pour les patients, merci pour ta sensibilité. Tu es géniale !

A toute l'équipe d'Auch, merci pour votre accueil chaleureux. Nawel, merci pour ta gentillesse sans limites, Régine ta force de caractère, ton sens pratique et ton efficacité. Il me tarde de revenir dans le service.

Ophélie, merci de ton soutien féminin au milieu de toute cette testostérone, merci pour les pintes de "cidre qui rend fou" au London, merci pour les potins. C'était vraiment un régal de bosser avec toi.

Hugo, merci d'avoir partagé ma galère de thèse, merci pour nos séances de boulot alors que le service est fermé, merci pour nos délires à la CUS, merci de nous avoir fait rire avec ton étourderie légendaire (ah bon il n'y avait pas de porte là ?). Et merci pour tes remerciements.

Guillaume, merci pour ton avis sur les ECG car moi, je vois des WPW partout. Merci d'avoir pris soin du genou de ma maman. Tu as tout mon respect d'arriver à allier carrière sportive et médicale.

Nico, merci d'avoir été un chef de clinique en or. Merci d'être toujours là pour voler à notre secours (la machine d'ISO beugue !!!), merci pour tes topos au top, merci pour ta patience.

Fabien, merci d'avoir pris le temps de nous former en physiologie, merci pour ta gentillesse. Ta curiosité médicale est un exemple.

Virginie, merci de m'avoir tellement appris en médecine du sport : tu es pour moi une référence en la matière. Merci de ta confiance dans mon travail, merci de m'avoir permis de faire mon premier remplacement.

Pauline, merci pour ta gentillesse et tes histoires de tortue, merci de m'en avoir appris un peu plus sur la chiropraxie.

A Anne et Laetitia ; à Valérie et Nancy : des secrétaires en platine !

A Chloé, merci de m'avoir prise sous ton aile pendant mon premier semestre : tu m'as aidée à survivre !

A Pauline, merci d'avoir partagé les galères de début d'internat mais aussi de bonnes crêpes bretonnes. Et s'il-te-plaît, fais attention à tes ischio-jambiers.

A Skipy, le bon chien.

A Papy, je suis certaine que tu as suivi mon parcours de là où tu es. Merci de m'avoir transmis l'importance de la famille et du don de soi. Merci de m'avoir toujours montré à quel point tu étais fier de moi. Tu m'avais dit : "une des clés du bonheur, c'est de trouver un métier qui ne soit pas un travail, mais une passion." C'est fait. Je pense souvent à toi en regardant les étoiles.

A Manou, tu voulais être là pour ma thèse mais tu avais mérité de te reposer. Tu continues à vivre à travers les valeurs que tu m'as transmises. Merci d'avoir toujours été friande de mes aventures à l'hôpital, d'avoir partagé avec moi tes anecdotes d'infirmière et d'avoir été une supportrice hors pair avant mes examens.

A Spoun, mon exemple depuis toujours. Tu m'as appris à retenir les tables de multiplications, puis à faire du vélo, puis à reconnaître une leptospirose ("c'est simple : le patient est jaune, ne pisse plus et a mal au crâne"). Tu m'as transmis tes valeurs de générosité, de ténacité et d'amour. Tu m'as enseigné l'importance du travail en équipe pour bien soigner. Ton humour me manque. Je pense que tu aurais été heureux de me voir docteur.

A Maya, tu sais à quel point tu es importante pour moi. Merci pour ton amour sans faille. Merci de m'avoir amenée au théâtre, au musée et à Utopia. Merci de m'avoir appris à faire des croquants et des fougasses. Merci pour nos soirées vin rouge-camembert devant "Les petits meurtres d'Agatha Christie", pour tes délicieux repas spécial repos de garde quand j'habitais chez toi. Tu m'as appris que "la relation médecin-malade, c'est 50% du traitement". Merci pour tes conseils toujours plein de sagesse et d'humour.

Aux patients qui m'ont appris l'humilité et l'importance de profiter de la vie. A ceux qui m'ont donné leur confiance, à ceux qui m'ont remerciée de les avoir aidés, à ceux qui m'ont émue, à ceux que je n'oublierai jamais.

TABLE DES MATIÈRES

LISTES DES ABREVIATIONS	17
INTRODUCTION	18
MATERIEL ET METHODE	26
Type d'étude	26
Population	26
Recueil de données	26
Critères de jugement	27
Analyse statistique	27
Analyse de sensibilité	28
RÉSULTATS	29
Description de la population	29
Lignes thérapeutiques	32
Maintien thérapeutique	34
Analyse de sensibilité	37
Facteurs prédictifs du maintien thérapeutique	38
DISCUSSION	40
CONCLUSION	49
BIBLIOGRAPHIE	50
ANNEXES	57
Annexe 1. Critères de New York modifiés	57
Annexe 2. Score BASDAI	57
Annexe 3. Score BASFI	58
Annexe 4. Score de CHARLSON	59
Annexe 5 : Maintien thérapeutique en fonction de la présence d'un score BASDAI disponible ou non à l'initiation de la biothérapie	59

LISTES DES ABREVIATIONS

ACR	American College of Rheumatology
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
Anti-TNF	Anti-Tumor Necrosis Factor
ARN	Acide Ribonucléique
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis international Society
ASDAS	Ankylosis Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Fonctionnal Index
bDMARDs	Biological Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs
BMP	Bone Morphogenetic Protein
CsDMARDs	Conventional synthetic Disease Modifying AntiRheumatic Drugs
CRP	C Reactive Protein
HLA	Human Leukocyte Antigen
IL-1	Interleukine 1
IL-17	Interleukine 17
IL-23	Interleukine 23
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
SFR	Société Française de Rhumatologie
SpA	Spondyloarthrite Axiale
TGF β	Transforming Growth Factor beta

INTRODUCTION

La spondyloarthrite est un terme qui désigne plusieurs entités phénotypiques. Elle regroupe les spondyloarthrites axiales avec atteinte radiographique ou non, les spondyloarthrites périphériques articulaires érosives ou non, les spondyloarthrites périphériques enthésitiques (1). Ces formes phénotypiques de spondyloarthrites ne sont pas indépendantes les unes des autres et peuvent se chevaucher.

Elles peuvent s'associer à des atteintes extra-articulaires et notamment aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, au psoriasis ou aux uvéites.

Ces différentes facettes du même rhumatisme inflammatoire chronique ont en commun une atteinte inflammatoire de l'enthèse, appelée enthésite, évoluant par poussées.

Il existe un terrain génétique prédisposant avec une forte association de la maladie avec le portage des allèles *HLA-B27*, expliquant l'agrégation familiale souvent observée dans cette maladie.

Classification des Spondyloarthrites

Spondyloarthrites axiales
Radiographiques ¹
Non radiographiques ¹
Spondyloarthrites périphériques articulaires
Erosives ¹
Non érosives ¹
Spondyloarthrites périphériques enthésitiques¹

¹ **Ajouter ici les éventuelles manifestations extra-articulaires concomitantes pour mieux caractériser le phénotype de l'atteinte (psoriasis, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, uvéite antérieure).**

Adapté à partir de : *Claudepierre P et al. Ankylosing spondylitis, spondyloarthropathy, spondyloarthritis, or spondylarthritis : what's in a name ? Joint Bone Spine. déc 2012;79(6):534-5. (1)*

Le diagnostic de spondyloarthrite axiale est posé à partir d'un tableau clinique évocateur, en général des rachialgies inflammatoires chez un sujet âgé de moins de 45 ans, associé à un terrain HLA-B27 positif et/ou une sacroiliite à l'imagerie, en présence d'autres manifestations de la sphère des spondyloarthrites. Les critères ASAS publiés en 2009 permettent le diagnostic de spondyloarthrite axiale avec une sensibilité de 82,9% et une spécificité de 84,4% chez des patients de moins de 45 ans présentant une lombalgie chronique (2).

Critères ASAS

CHEZ LES PATIENTS AVEC DES RACHIALGIES ≥ 3 MOIS ET UN ÂGE DE DÉBUT <45 ANS

Sacro-iliite à l'imagerie*

+
≥ 1 critère de SpA

et/ou

HLA-B27

+
≥ 2 critères de SpA

Critères de SpA :

- Rachialgie inflammatoire
- Arthrite
- Enthésite (talon)
- Uvéite
- Dactylite
- Psoriasis
- Maladie de Crohn/rectocolite hémorragique
- Bonne réponse aux AINS
- Antécédent familial de SpA
- HLA-B27
- CRP élevée

*radiographie, scanner ou IRM

SpA : spondyloarthrite axiale ; HLA : Human Leukocyte Antigen; AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens ;

CRP : C Reactive Protein

Adapté à partir de : *Rudwaleit M et al (2)*.

On distingue les spondyloarthrites axiales radiographiques et non radiographiques par la présence d'une sacro-iliite radiographique selon les critères de New York modifiés. Les critères de New-York modifiés sont disponibles en Annexe 1.

La spondylarthrite ankylosante correspond au groupe des spondyloarthrites axiales radiographiques.

La sacro-iliite radiographique se traduit initialement par une déminéralisation sous chondrale, donnant un aspect de pseudo-élargissement de l'articulation, avec une prédominance au tiers inférieur. Puis, apparition d'érosions des berges des sacro-iliaques alors décrites « en timbre poste » qui précède une condensation de l'os sous-chondral. Le stade final correspond à la disparition de l'interligne articulaire, ou ankylose (3).

Les spondyloarthrites non radiographiques se caractérisent par l'absence d'anomalie des sacro-iliaques à la radiographie ou au scanner. En revanche, on peut observer une sacro-iliite à l'IRM, définie par la présence d'un œdème osseux en séquence STIR ou de signe d'ostéite

en séquence T1 gadolinium en région sous-chondrale ou péri-articulaire. On parle alors de sacro-iliite magnétique (3).

Cette définition qui inclut donc les patients n'ayant pas encore de stigmates radiographiques du rhumatisme permet un diagnostic plus précoce de la maladie, l'évolution de la forme non radiographique vers la forme radiographique étant lente, de 5,1% en 5 ans et de 19% en 10 ans (4).

La physiopathologie de la maladie est encore mal comprise. L'antigène d'histocompatibilité humain ou HLA-B27 interviendrait en permettant la présentation d'un peptide antigénique « arthritogène » induisant une réponse T cytotoxique à l'origine de phénomènes d'auto-immunité et d'inflammation (3). Le caractère polygénique de l'affection est supposé, certains polymorphismes du gène de l'IL-1 et du récepteur de l'IL-23 ayant été retrouvés comme associés à la spondylarthrite ankylosante (3). La spondyloarthrite serait donc liée à une réponse immunitaire anormale, d'origine génétique, à un stimuli bactérien particulier.

L'implication du tube digestif, siège d'une inflammation chronique à bas bruit chez les patients atteints de spondyloarthrite est également évoquée. Il serait responsable d'une production d'IL-23, cytokine clé dans la physiopathologie de la spondyloarthrite (5).

Le TNF α est physiologiquement libéré par les leucocytes, l'endothélium, ou d'autres tissus, en réponse à une infection ou à la présence de cellules tumorales.

Chez les patients atteints de spondyloarthrite, il existe une production de TNF α en l'absence de stimulus antigénique. Il a été constaté des taux sériques élevés de cette cytokine dans la spondylarthrite, et la mise en évidence de quantités importantes d'ARN messager du TNF α sur les biopsies de sacro iliaques au cours de la maladie (3).

L'interleukine 17 est également une cytokine pro-inflammatoire, retrouvée augmentée dans le liquide synovial des patients atteints de rhumatisme psoriasique et dans les enthésites dans la spondyloarthrite. Elle est produite par plusieurs types de cellules de l'immunité (cellules dendritiques, polynucléaires neutrophiles, macrophages, mastocytes) (6). Sa production est notamment médiée par l'IL-23, qui polarise les cellules Th17 pour la production d'IL-17 (3).

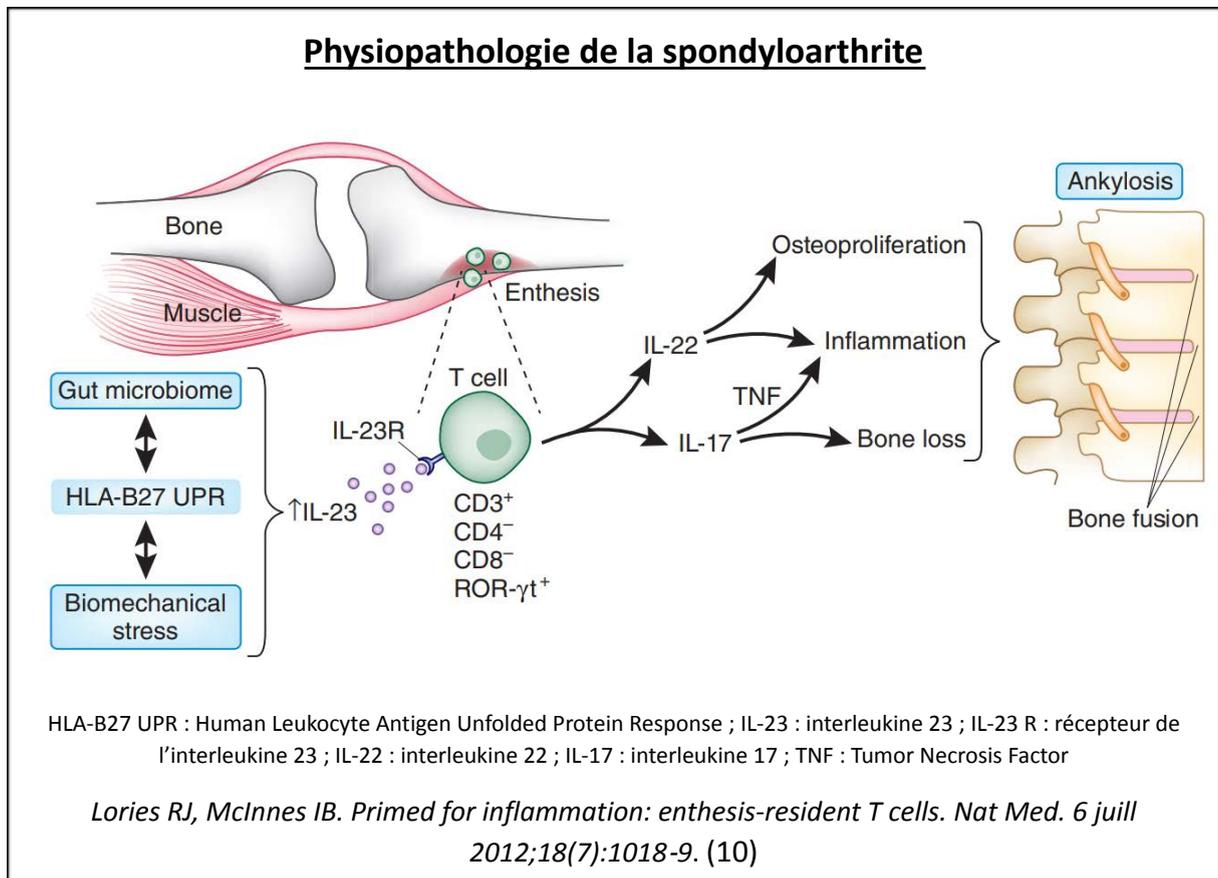
Plus précisément, il existe une famille IL-17 désignant 6 cytokines : IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E et IL-17F. L'IL-17A et l'IL-17F sont considérées comme les plus fortement impliquées dans la réponse pro-inflammatoire (7).

La cible des processus inflammatoires est l'enthèse, qui constitue la zone d'insertion des ligaments, des tendons et des capsules articulaires. L'inflammation à ce niveau conduit à l'apparition d'érosions osseuses qui en cicatrisant laissent la place à une zone d'ossification résiduelle, appelée syndesmophyte au rachis (3).

L'enthèse serait le siège d'une population unique de lymphocytes T. A la suite d'une activation de ces cellules particulières par l'IL-23, ces lymphocytes vont entraîner une

inflammation locale par l'intermédiaire de médiateurs dont l'IL-17 et le TNF α (8). La transduction de signal du récepteur de l'IL-23 est médiée par une voie des JAK-kinases (9).

Enfin, le processus d'ossification secondaire à la phase inflammatoire serait lié à l'activation des protéines Wnt, du BMP et du TGF β (5).



La prévalence mondiale de la spondyloarthrite axiale est estimée entre 0,2 à 1,6 % selon les pays, avec un gradient Nord-Sud (4). Elle survient en général dans la 3^{ème} décennie (11).

Alors que la spondylarthrite ankylosante, forme radiographique de la spondyloarthrite axiale, est plus fréquente chez l'homme (3), la répartition de la forme non radiographique est égale entre les sexes (11).

Le retentissement fonctionnel de la maladie peut être majeur aussi bien sur le plan social, professionnel que familial (12–14).

L'objectif des traitements est de limiter ce retentissement fonctionnel et les complications à type de déformation définitive du squelette.

Pour optimiser le suivi de cette maladie chronique, des scores ont été créés. Le score BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) est un auto-questionnaire permettant l'obtention d'un score d'activité de la spondyloarthrite à un instant t (15). Le score BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Fonctionnal Index) est complémentaire du BASDAI,

donnant un reflet chiffré du retentissement fonctionnel de la maladie sur le quotidien du patient à un moment donné (16). Le détail de ces scores est disponible en Annexe 2 et 3.

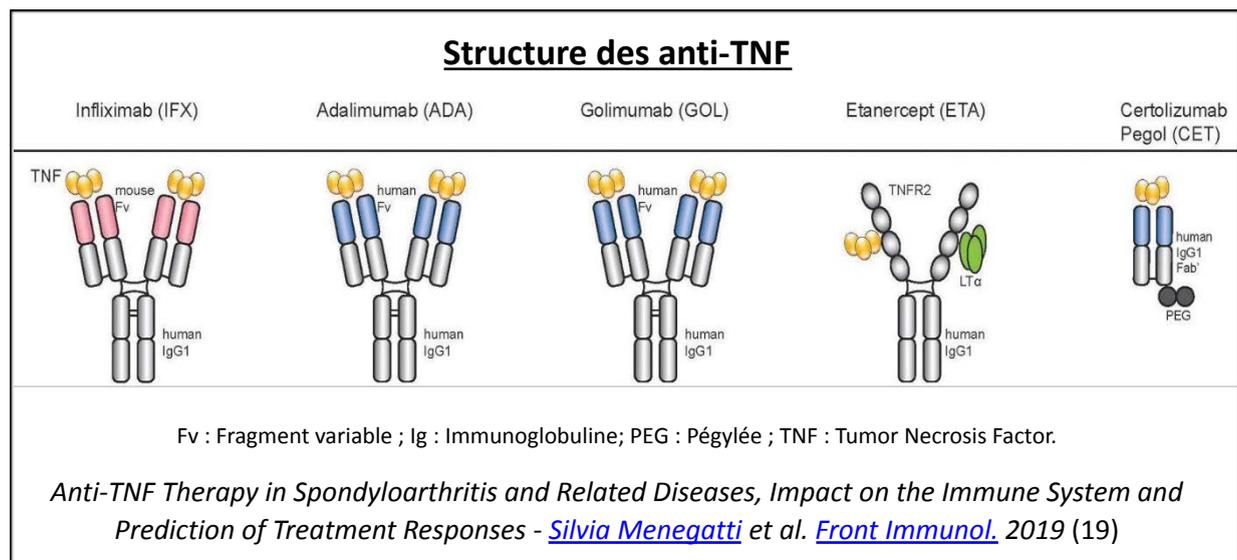
Le score ASDAS inclut à la fois des items correspondants au vécu du patient (rachialgie, dérouillage matinal, EVA globale du patient et sensation de gonflement des articulations périphériques) et la valeur de la CRP. Des niveaux d'activité sont définis à partir du résultat du score, une valeur <1,3 correspondant à une maladie inactive, un score entre 1,3 et 2,1 à une activité modérée, une valeur $\geq 2,1$ traduisant un rhumatisme actif (17). Il s'agit du score à privilégier dans le suivi de la spondyloarthrite axiale (18).

Le traitement de première ligne de la spondyloarthrite axiale est la prise d'AINS lors des poussées.

L'avènement des biothérapies (ou bDMARDs) au début des années 2000 a permis de développer un arsenal thérapeutique varié.

Les anti-TNF ont été la première classe de biothérapie à être utilisée dans la spondyloarthrite axiale. Les anti-TNF sont des anticorps monoclonaux complètement ou partiellement humanisés, ou des protéines chimériques se comportant comme des récepteurs solubles du TNF α . Ils vont permettre la diminution de la concentration sérique du TNF α soit en le neutralisant directement, soit en mimant son récepteur.

Cinq molécules ont l'AMM dans le traitement de la spondyloarthrite axiale : l'infliximab, anticorps monoclonal chimérique, l'éta nercept, récepteur soluble du TNF α , l'adalimumab, anticorps monoclonal de séquence humaine, le golimumab, anticorps monoclonal de séquence humaine et le certolizumab, association de deux fragments Fab anti TNF à une molécule pégylée (PEG).



Cependant, entre 30 et 40% des patients atteints de spondyloarthrite ont une réponse insuffisante ou une intolérance aux anti-TNF (6).

Depuis 2016 d'autres classes thérapeutiques ont désormais leur place dans la prise en charge de la spondyloarthrite, notamment les anti-IL17.

Deux anticorps monoclonaux ciblant l'IL-17 A ont actuellement l'AMM dans la spondyloarthrite axiale : le secukinumab et l'ixekizumab.

Les anti-TNF comme les anti-IL17 ont prouvé leur efficacité dans la spondyloarthrite axiale (20–29).

Plus récemment, les inhibiteurs de la voie des JAK kinases apparaissent comme une nouvelle alternative dans la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite. Leur prise per os offre un avantage certain pour les patients qui tolèrent mal l'administration sous-cutanée des autres biothérapies. Leur efficacité dans la spondyloarthrite axiale a été démontrée (30). L'upadacitinib est le premier anti-JAK disponible dans cette indication (31).

L'algorithme thérapeutique se complexifie donc de plus en plus. Le prescripteur doit tenir compte du terrain qui contre-indique l'utilisation de certaines molécules mais aussi des manifestations extra-articulaires de la maladie. Des recommandations des sociétés savantes permettent d'organiser la séquence thérapeutique.

Les AINS sont le traitement de première intention dans la spondyloarthrite axiale radiographique et non radiographique (32).

En cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS, un traitement par biothérapie peut être envisagé. L'introduction d'un bDMARDS est alors soumise à conditions (31–33) :

- réponse insuffisante à au moins 2 AINS différents utilisés à pleine dose pendant 15 jours consécutifs.

- activité de la maladie définie par un score BASDAI>4/10 et/ou ASDAS-CRP>2,1.

- signes objectifs d'activité de la maladie : élévation de la CRP en rapport avec le rhumatisme ou signes d'activité à l'imagerie (sacroiliite magnétique, progression structurale à la radiographie standard).

- un diagnostic certain de spondyloarthrite.

- la conviction du rhumatologue que les symptômes du patient sont bien en lien avec la spondyloarthrite.

Parfois, c'est l'atteinte extra-articulaire qui va justifier l'introduction d'une biothérapie.

Selon les dernières recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR) les anti-TNF sont la biothérapie de première ligne à initier après échec d'au moins 2 AINS différents (32).

Selon l'American College of Rheumatology (ACR), en cas d'échec primaire à un anti-TNF, il est recommandé d'initier un anti-IL17. En cas d'échappement à un premier anti-TNF, il est recommandé d'utiliser un deuxième anti-TNF (33).

Selon le rapport de la commission de transparence de la HAS du 5 mai 2021, en 2^{ème} ligne de traitement, les anti-TNF doivent être privilégiés compte tenu de l'absence de comparaison directe et du recul plus important en termes de tolérance et d'efficacité.

En 3^{ème} ligne et plus, les anti-IL17 ou l'introduction d'un 2^{ème} anti-TNF sont à privilégier en l'absence de donnée à ce jour sur l'efficacité de l'upadacitinib dans cette population à la différence des anti-IL17 (31).

L'échec primaire correspond à l'absence d'amélioration cliniquement significative dans les 3 à 6 mois qui suivent l'introduction du traitement. L'échec secondaire ou échappement correspond à une réapparition de signes d'activité de la maladie après une phase d'amélioration nette. L'échec, primaire ou secondaire, survient indépendamment d'une interruption du traitement, d'un problème de tolérance ou d'une mauvaise adhérence au médicament (33).

La spondyloarthrite survenant en général chez des patients jeunes (11), le diagnostic de la maladie étant plus précoce grâce à l'inclusion des formes non radiographiques, l'évolution du rhumatisme étant chronique, il est attendu que la prescription de bDMARDS soit faite au long cours. Le rhumatologue doit donc anticiper l'échec d'une première ligne de biothérapie mais également l'éventualité de la prescription d'une 3^{ème} ligne ou plus.

D'après une revue systématique de la littérature datant de 2017, il existe une réponse BASDAI 50 significative chez 25 à 56% des patients après introduction d'un anti-TNF en 2^{ème} ligne. Dans la même revue, 47% des patients répondaient à un traitement par anti-IL17 (réponse ASAS 40) introduit en 2^{ème} ligne après un traitement par anti-TNF. La réponse ne semble pas influencée par la raison d'arrêt de la première ligne ni par le type d'anti-TNF utilisé précédemment (34).

Quant au profil d'efficacité des anti-TNF et des anti-IL17 en 3^{ème}, 4^{ème} voire 5^{ème} ligne, les données se font plus rares. Il n'existe pas à ce jour d'essai randomisé publié comparant l'efficacité des anti-TNF aux anti-IL17 dans la spondyloarthrite axiale. Une étude randomisée financée par Novartis (SURPASS, à retrouver sur Clinicaltrial.gov) compare l'adalimumab au secukinumab sur la progression structurale dans la spondylarthrite ankylosante. Les résultats n'ont pas encore été présentés.

A notre connaissance, selon les données actuelles, le maintien thérapeutique du secukinumab est similaire à celui des anti-TNF chez les patients atteints de spondylarthrite axiale naïfs de biothérapie ou en 2^{ème} ligne de traitement (35–38).

En France, un essai randomisé multicentrique est actuellement en cours. Nommé « ROC SPA », son objectif principal est de comparer la réponse clinique à 24 semaines après l'instauration d'un second anti-TNF ou du secukinumab, après l'échec d'un premier anti-TNF dans la spondyloarthrite axiale.

Afin de compléter les conclusions à venir de cette étude, une analyse du maintien thérapeutique des anti-TNF comparé à celui des anti-IL17 en « vraie vie » est pertinente.

Le Dr EPIAIS a réalisé une thèse s'intéressant au secukinumab, présentée en septembre 2020. L'objectif principal était d'évaluer le maintien thérapeutique du secukinumab dans la spondylarthrite axiale chez des patients en échec d'au moins un anti-TNF. 61 patients suivis dans le service de Rhumatologie du CHU, traités par secukinumab, ont été inclus. Le taux de maintien était de 72,3% à 6 mois, 51,9% à 12 mois, 38,2% à 24 mois et 28,6% à 36 mois. Le secukinumab était majoritairement introduit en 3^{ème} ligne de biothérapie. L'arrêt était majoritairement dû à un échec primaire (71,8%).

Notre venons enrichir ce travail en constituant un groupe contrôle de patients ayant reçu un anti-TNF alpha en 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} ou 5^{ème} ligne de traitement.

Notre objectif principal était de comparer le maintien thérapeutique des anti-TNF par rapport au secukinumab en 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} ligne de traitement dans la spondylarthrite ankylosante, avec ou sans sacro-illite radiographique.

Notre objectif secondaire était d'identifier les facteurs prédictifs de réponse aux anti-TNF et aux anti-IL17 chez les patients ayant une spondyloarthrite axiale en situation d'échec à un ou plusieurs anti-TNF.

MATERIEL ET METHODE

1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective monocentrique au sein du Centre de rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse.

2. Population

La population étudiée provenait d'une liste de patients venus au moins une fois en consultation de rhumatologie au CHU de Toulouse, obtenue grâce à une requête faite sur logiciel ORBIS.

A partir de cette liste, les données de l'ensemble du dossier médical de chaque patient (courrier de consultation, compte-rendu d'imagerie, courrier d'hospitalisation, biologie) ont été consultées.

Les critères d'inclusion étaient :

- patients âgés de plus de 18 ans pour lesquels le diagnostic de spondyloarthrite axiale certain avait été posé par le rhumatologue.
- en échec d'au moins un anti-TNF et avec une visite au moins 3 mois après l'introduction de la ligne de biothérapie étudiée.
- débutant un anti-TNF ou un anti-IL17 en 2^{ème} ligne ou plus pour le traitement de leur spondyloarthrite axiale

Les critères d'exclusion étaient :

- spondylarthrite autre qu'une spondylarthrite axiale (rhumatisme psoriasique périphérique, arthrite réactionnelle, syndrome de chevauchement, SAPHO, arthrite juvénile, maladie de Still).
- spondyloarthrite périphérique.
- patients pour lesquels il n'était pas possible de vérifier les critères d'éligibilité ou le critère de jugement principal, à l'étude du dossier médical.

3. Recueil de données

Les données collectées pour chaque patient comprenaient :

- des données démographiques : âge et sexe.
- les comorbidités de chaque patient par l'intermédiaire du score de CHARLSON. Les items recueillis dans le score de CHARLSON sont détaillés en Annexe 4. La présence d'une fibromyalgie et/ou d'une dépression selon l'avis du clinicien était également recueillie.
- des caractéristiques de la spondyloarthrite : critères ASAS, durée de la maladie à l'inclusion, atteinte extra-articulaire (psoriasis, MICI, uvéite), atteinte périphérique (arthrite, dactylite) statut HLA-B27, présence d'un syndrome inflammatoire biologique en rapport avec le rhumatisme authentifié par le passé, sensibilité aux AINS.

-des critères d'imagerie : sacro-iliite radiographique et/ou magnétique (décrites comme tel par le rhumatologue), atteinte rachidienne à l'IRM du rachis (hypersignal du coin antérieur d'au moins 3 vertèbres).

-critères justifiant le changement de biothérapie : signes objectifs d'inflammation à l'initiation de la ligne thérapeutique d'intérêt (syndrome inflammatoire biologique en rapport avec le rhumatisme et/ou sacroiliite magnétique et/ou signes d'activité à l'IRM du rachis). Score BASDAI > 4/10 et/ou ASDAS-CRP > 2,1.

-évaluation de l'efficacité : scores d'activité (BASDAI, BASFI et ASDAS-CRP), présence d'un syndrome inflammatoire biologique et valeur de la CRP le cas échéant, à l'initiation de la biothérapie d'intérêt et à la première visite de suivi.

-le nombre de CsDMARDS antérieurs, l'association ou non de la biothérapie étudiée à un CsDMARDS, et lequel le cas échéant.

-quel anti-TNF précédait l'anti-IL17 ou l'anti-TNF étudié, et la raison de son arrêt.

-concernant la ligne thérapeutique d'intérêt : le type de molécule (adalimumab, etanercept, certolizumab, infliximab ou golimumab pour le groupe anti-TNF ; secukinumab ou ixekizumab pour le groupe anti-IL17), la date d'initiation, la date et la raison d'arrêt le cas échéant, la date des dernières nouvelles.

4. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux de maintien thérapeutique de la ligne de traitement étudiée en fonction du temps.

Pour les patients n'ayant reçu que des anti-TNF, la ligne de traitement étudiée était la dernière utilisée. Pour les patients sous anti-IL17, la ligne de traitement n'était pas nécessairement celle en cours aux dernières nouvelles. Les patients ayant reçu un anti-IL17 au moins une fois dans leur histoire thérapeutique étaient classés dans le groupe anti-IL17.

5. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel EasyMedStat (version 3.18, www.easymedstat.com).

Les variables quantitatives ont été exprimées en effectifs, moyennes (+/- écart type) avec leur intervalle de confiance et en pourcentages. Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre et pourcentage.

Le test du Chi-2 a permis la comparaison des caractéristiques d'inclusion des patients entre les deux groupes de traitement. Le risque alpha était fixé à 5%. En cas de faible effectif, un test de Fisher était appliqué. Les variables quantitatives ont été comparées par un test de Student si elles suivaient une Loi Normale ou de Wilcoxon si elles ne suivaient pas la Loi Normale. Aucun test de comparaison n'était effectué si le nombre de données manquantes était supérieur à 30%.

Le maintien thérapeutique était étudié via des courbes de survie obtenues par la méthode de Kaplan-Meier. Les patients perdus de vue ou pour lesquels le traitement était maintenu aux dernières nouvelles étaient censurés.

Le test du Log-rank était utilisé pour la comparaison du maintien thérapeutique entre les groupes anti-TNF et anti-IL17. Le risque alpha était fixé à 5%.

L'analyse univariée des facteurs pouvant influencer le maintien thérapeutique a été réalisée également grâce au test du Log-rank.

Le modèle de Cox a été utilisé pour l'analyse multivariée des facteurs prédictifs du maintien thérapeutique. Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

Les facteurs étudiés en analyse multivariée étaient les suivants : âge, sexe, traitement par anti-IL17 ou anti-TNF, ligne de traitement, durée d'évolution de la maladie, raison d'arrêt de l'avant-dernière biothérapie, présence d'une sacroiliite radiographique, du terrain HLA-B27, présence d'une uvéite, d'un psoriasis ou d'une MICI à l'introduction de la ligne thérapeutique étudiée, présence d'une fibromyalgie, d'une dépression associée et enfin association d'un Cs-DMARDS au traitement par anti-TNF ou anti-IL17.

Pour l'analyse multivariée : les causes d'arrêt du précédent anti-TNF étaient regroupées en échec primaire, échappement secondaire, intolérance et autre. Les patients en 4^{ème}, 5^{ème} ou 6^{ème} ligne étaient regroupés.

L'imputation multiple des données manquantes était réalisée au-delà du seuil de 10% de données manquantes.

L'indépendance des variables étudiées (absence de multicollinéarité) était contrôlée par la technique de Belsley-Kuh Welsch et les risques proportionnels ont été vérifiés avec le test des résidus de Schoenfeld.

6. Analyse de sensibilité

Après obtention des premiers résultats, une analyse de sensibilité était réalisée.

Étaient recueillies de façon complémentaire la date d'initiation et la date d'arrêt le cas échéant des 3^{ème} lignes thérapeutiques des patients du groupe anti-TNF initialement étudiés pour leur dernière ligne en cours, soit la 4^{ème} ou 5^{ème} ligne de traitement.

Le maintien thérapeutique et la comparaison entre les deux groupes était faite de façon identique à celle décrite plus haut.

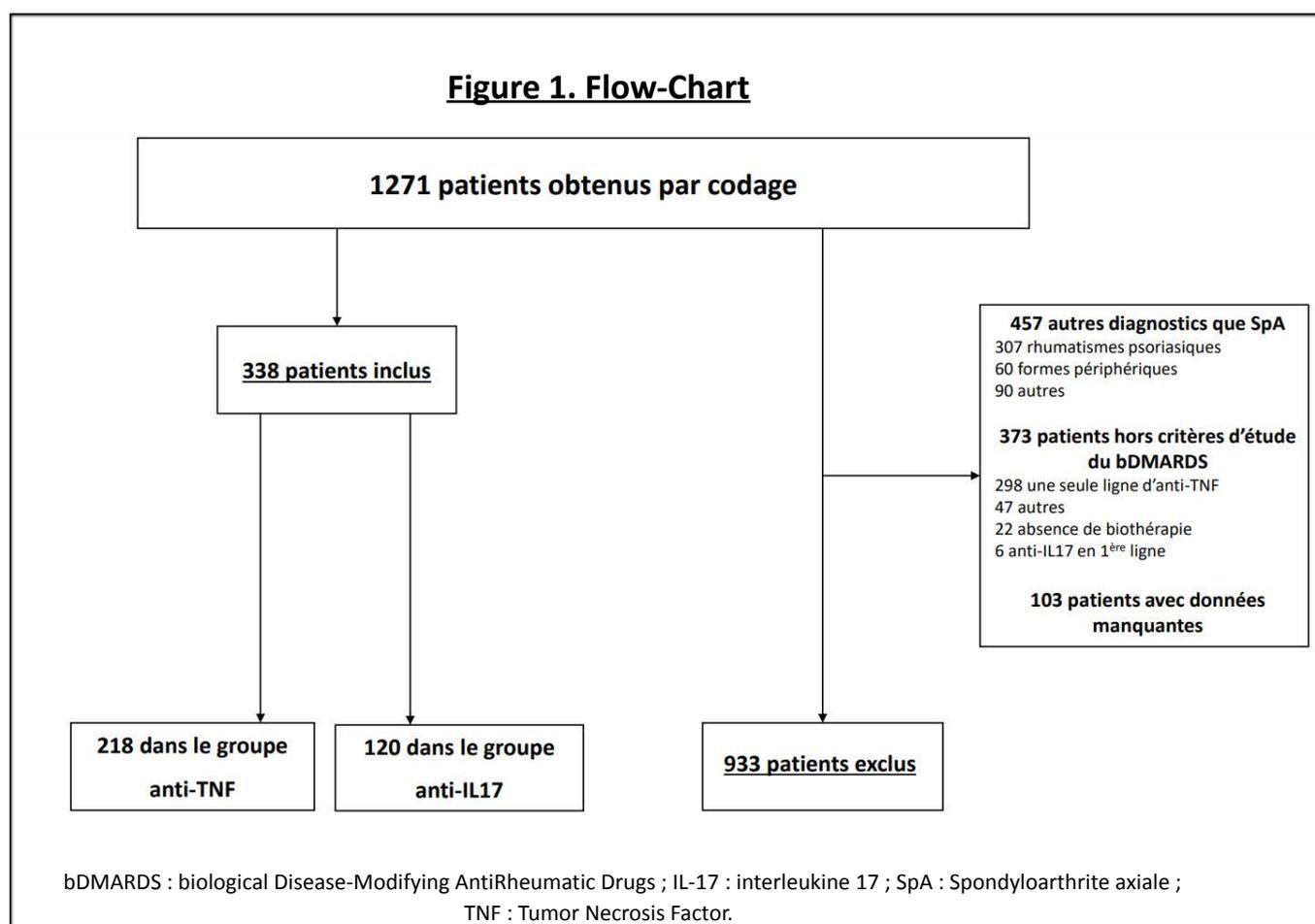
RÉSULTATS

1. Description de la population

Après requête informatique, 1271 patients suivis dans le service de Rhumatologie au CHU ont été identifiés par le codage pour un diagnostic de spondyloarthrite et recevant un traitement par anti-TNF ou anti-IL17. Sur ces 1271 patients, 338 ont été inclus : 218 dans le groupe anti-TNF, 120 dans le groupe anti-IL17 soit un ratio de 1,8 patients sous anti-TNF pour 1 patient sous anti-IL17.

933 patients ont été exclus. Les 2 principales causes d'exclusion étaient le diagnostic de rhumatisme psoriasique (33% des patients exclus) et l'absence d'échec à au moins 1 anti-TNF (32% des patients exclus).

Le détail est présenté dans la Figure 1.



Dans la population des patients inclus : il y avait une majorité d'hommes (51,2%). L'âge moyen était de 44,6 ans à l'inclusion (IC95% [42,3 – 45,2]). La durée moyenne de la maladie était de 14,8 ans (IC95% [13,5 – 16,1]). Il s'agissait majoritairement de patients sans comorbidités, avec un score de CHARLSON nul pour 79% des patients.

Concernant le diagnostic de spondyloarthrite axiale : 96% des patients inclus répondaient aux critères ASAS. La majorité des patients avaient une sacroiliite radiographique (70%) et étaient HLA-B27 positifs (74%).

L'atteinte périphérique concernait 53% des patients.

Les atteintes extra-articulaires les plus fréquentes étaient l'uvéite et le psoriasis.

Les deux groupes de traitement étaient comparables sur le sexe, l'âge à l'inclusion, la durée d'évolution de la maladie. Il existait une différence significative entre la proportion de patient porteur d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (13,3% dans le groupe anti-TNF contre 1,7% dans le groupe anti-IL17 ; $p < 0,001$).

Les patients sous anti-IL17 avaient un plus grand nombre de comorbidités que les patients du groupe anti-TNF : 30% des patients du groupe anti-IL17 présentaient un score de CHARLSON ≥ 1 contre seulement 16% des patients sous anti-TNF ($p = 0,004$).

La proportion de patients fibromyalgiques était significativement plus importante dans le groupe anti-IL17 (11%) que dans le groupe de patients sous anti-TNF (4%) ($p = 0,021$).

Enfin, la biothérapie était plus souvent associée à un traitement conventionnel dans le groupe anti-TNF (17%) que dans le groupe anti-IL17 (12%) ($p = 0,003$). Le CsDMARDS le plus utilisé était le méthotrexate.

La médiane de suivi était de 25,5 mois pour l'ensemble des patients (Q1-Q3 [9,0-61,0]), de 44,0 mois dans le groupe anti-TNF (Q1-Q3 [13,8-74,6]) et 12,7 mois dans le groupe anti-IL17 (Q1-Q3 [4,6-26,9]).

La description des patients inclus dans le groupe anti-TNF alpha et dans le groupe anti-IL17 est détaillée dans le Tableau 1.

Concernant l'évolution des scores d'activité (BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP) et du syndrome inflammatoire biologique à l'inclusion et la première visite de suivi, devant le grand nombre de données manquantes, la comparaison entre les deux groupes n'est pas donnée. Le détail des valeurs disponibles pour chaque groupe est donné dans le Tableau 2.

Tableau 1. Caractéristiques des patients inclus

	Groupe Anti-TNF N=218	Groupe Anti-IL17 N=120	p-Value	Total N=338	Données manquantes
Caractéristiques démographiques					
Sexe masculin	118 (54,1%)	55 (45,8%)	0,178	173 (51,2%)	0 (0%)
Sexe féminin	100 (45,9%)	65 (54,8%)		165 (48,8%)	0 (0%)
Age à l'inclusion en années (±ET)	44 (± 14)	45 (± 11)	0,325	45 (±13)	0 (0%)
Durée de la maladie en années (±ET)	15 (± 12)	14 (± 9)	0,952	15 (± 11)	44 (13,0%)
Caractéristiques de la spondyloarthrite					
Patients remplissant les critères ASAS	205 (95,8%)	110 (95,6%)	>0,999	315 (95,7%)	9 (2,7%)
HLA-B27 positif	163 (78,7%)	78 (66,1%)	0,018	241 (74,1%)	13 (3,8%)
Sacro-iliite radiographique	132 (71,0%)	73 (68,2%)	0,718	205 (70,0%)	45 (13,3%)
Sacro-iliite magnétique	85 (68,5%)	66 (73,3%)	ND	151 (70,6%)	124 (36,7%)
IRM rachidienne positive	17 (22,1%)	13 (17,3%)	ND	30 (19,7%)	186 (55,0%)
Atteinte périphérique	112 (51,6%)	67 (55,8%)	0,529	179 (53,1%)	1 (0,3%)
Arthrite	55 (26,6%)	41 (34,7%)	0,154	96 (29,5%)	13 (3,8%)
Dactylite	14 (7,0%)	9 (8,3%)	0,821	23 (7,5%)	31 (9,2%)
Uvéite	39 (17,9%)	18 (15,0%)	0,598	57 (16,9%)	0 (0%)
Psoriasis	34 (15,6%)	24 (20,0%)	0,381	58 (17,2%)	0 (0%)
MICI	29 (13,3%)	2 (1,7%)	<0,001	31 (9,2%)	0 (0%)
Syndrome inflammatoire biologique passé	123 (65,0%)	67 (58,8%)	0,328	190 (62,7%)	35 (10,3%)
Sensibilité aux AINS	158 (84,5%)	80 (76,9%)	0,149	238 (81,8%)	47 (13,9%)
Comorbidités					
Score de CHARLSON			0,004		1 (0,3%)
0	183 (83,9%)	83 (69,7%)		266 (78,9%)	
1	28 (12,8%)	23 (19,3%)		51 (15,1%)	
2	3 (1,4%)	9 (7,6%)		12 (3,6%)	
3	3 (1,4%)	3 (2,5%)		6 (1,8%)	
4	1 (0,5%)	0 (0%)		1 (0,3%)	
5	0 (0%)	1 (0,8%)		1 (0,3%)	
Fibromyalgie	9 (4,1%)	13 (10,8%)	0,021	22 (6,5%)	0 (0%)
Dépression	38 (17,5%)	17 (14,2%)	0,521	55 (16,3%)	1 (0,3%)
Critères justifiant le changement de biothérapie à l'initiation du traitement					
Syndrome inflammatoire biologique et/ou signes d'activité à l'IRM	66 (48,9%)	35 (41,2%)	ND	101 (45,9%)	118 (34,9%)
Score BASDAI>4/10 et/ou ASDAS-CRP>2,1	71 (75,5%)	57 (83,8%)	ND	128 (79,0%)	210 (62,1%)
CsDMARDS associés à la biothérapie					
Aucun	180 (82,6%)	105 (87,5%)	0,003	285 (84,3%)	0 (0%)
Méthotrexate	34 (15,6%)	7 (5,8%)		41 (12,1%)	
Leflunomide	0 (0%)	2 (1,7%)		2 (0,6%)	
Salazopyrine	4 (1,8%)	6 (5,0%)		10 (3,0%)	

ASAS : Assessment of Spondyloarthritis international Society; ASDAS : Ankylosis Spondylitis Disease Activity Score; AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens; BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CRP : C Reactive Protein; CsDMARDS : Conventional synthetic Disease Modifying AntiRheumatic Drugs; HLA-B27 : Human Leukocyte Antigen B27; IL-17 : interleukine 17; IRM : Imagerie par Résonance Magnétique ; MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale ; ND = non donné ; TNF : Tumor Necrosis Factor.

Tableau 2. Scores d'activité et syndrome inflammatoire biologique à l'inclusion et la première visite de suivi

Groupe anti-IL17 n=120

	A l'inclusion [IC 95%], (± ET)	Données manquantes	A la première visite de suivi [IC 95%], (± ET)	Données manquantes
BASDAI moyen/100	56 [52 - 60]	44%	51 [46 - 57]	55%
BASFI moyen/100	52 [43 - 62]	73%	60 [50 - 70]	60%
ASDAS-CRP moyen	3,56[2,97 - 4,15]	90%	3,35[2,10 - 4,60]	94%
CRP augmentée	27 (32,1%)	30%	25 (29,8%)	30%
Chiffre de CRP si élevée	25,8 (± 24,1)	4%	29,1 (± 20,5)	4%

Groupe anti-TNF n=218

	A l'inclusion [IC 95%], (± ET)	Données manquantes	A la première visite de suivi [IC 95%], (± ET)	Données manquantes
BASDAI moyen/100	51 [48 - 55]	57%	34 [29 - 38]	61%
BASFI moyen/100	43 [38 - 49]	70%	27 [21- 34]	76%
ASDAS-CRP moyen	3,12[2,60 - 3,65]	95%	1,87 [1,36 - 2,37]	97%
CRP augmentée	56 (40,9%)	37%	20 (16,4%)	47%
Chiffre de CRP si élevée	25,5 (± 25,2)	5%	12,4 (± 9,7)	10%

ASDAS : Ankylosis Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Fonctionnal Index; CRP: C Reactive Protein; IL-17 : interleukine 17; TNF : Tumor Necrosis Factor.

2. Lignes thérapeutiques

Dans le groupe anti-TNF, la dernière ligne thérapeutique étaient majoritairement représentée par le golimumab (28,9%) et l'adalimumab (22,5%) suivi par le certolizumab (18,8%) puis l'éta nercept (15,6%) et enfin l'infliximab (14,2%).

Dans le groupe anti-IL17, la ligne thérapeutique d'intérêt était le secukinumab pour 93,3% des patients et l'ixekizumab pour 6,7%.

La majorité des patients inclus étaient en 2^{ème} ligne thérapeutique (42,6% des patients) comme représenté dans le Tableau 3.

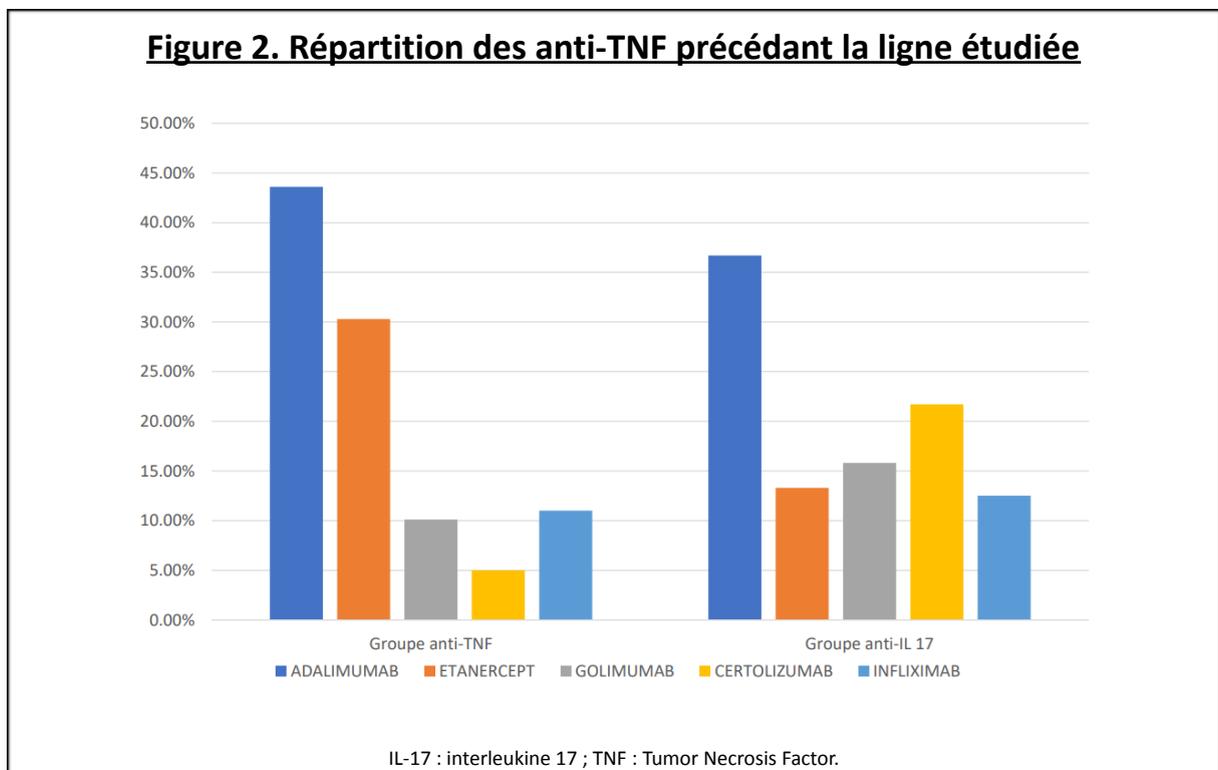
Tableau 3. Répartition des patients entre les différentes lignes thérapeutiques

Ligne de traitement	Groupe Anti-TNF/218	Groupe Anti-IL17/120	Total/338
2^{ème} ligne	119 (54,6%)	25 (20,8%)	144 (42,6%)
3^{ème} ligne	65 (29,5%)	39 (32,5%)	104 (30,8%)
4^{ème} ligne	26 (11,9%)	33 (27,5%)	59 (17,5%)
5^{ème} ligne	8 (3,7%)	16 (13,3%)	24 (7,1%)
6^{ème} ligne	0 (0,0%)	7 (5,8%)	7 (2,0%)

IL-17 : interleukine 17 ; TNF : Tumor Necrosis Factor.

Pour simplifier l'analyse entre les deux groupes de traitement, les lignes 4, 5 et 6 étaient fusionnées en une ligne « 4 et plus ». On remarque alors qu'il existe une différence statistiquement significative entre les patients du groupe anti-IL17, majoritairement en 4^{ème} ligne thérapeutique ou plus (n=56 soit 46,7%) et les patients du groupe anti-TNF, majoritairement en 2^{ème} ligne thérapeutique (n=119 soit 54,6%) ($p < 0,001$).

A l'analyse des traitements précédant la ligne thérapeutique étudiée, on observait une différence significative ($p < 0,001$) entre le groupe anti-TNF, avec une avant-dernière ligne représentée majoritairement par l'adalimumab (43,6%) contre une répartition plus panachée dans le groupe anti-IL17, comme illustré par la Figure 2.



Il n'y avait pas de différence significative en termes de raison d'arrêt de l'avant-dernière biothérapie entre les deux groupes ($p = 0,359$). Les deux principales causes d'arrêt de l'avant-dernier bDMARDs étaient l'échec primaire (29,9% dans le groupe anti-TNF, 39,2% dans le groupe anti-IL17) et l'échappement secondaire (40,6% dans le groupe anti-TNF, 35,0% dans le groupe anti-IL17).

Parmi les patients qui arrêtaient la dernière ligne de biothérapie étudiée pour cette étude (anti-TNF ou anti-IL17), on distinguait une différence entre le groupe anti-IL17 où le traitement était arrêté pour échec (primaire ou secondaire) dans 69,9% des cas contre 44,2% des patients pour la même raison dans le groupe anti-TNF ($p=0.018$). Cette répartition est illustrée par le Tableau 4.

Raison d'arrêt de la ligne étudiée	Groupe Anti-TNF n=71	Groupe Anti-IL17 n=83
Échec primaire	22 (31,0%)	37 (44,6%)
Échec secondaire	10 (14,1%)	21 (25,3%)
Intolérance	15 (21,1%)	13 (15,7%)
Manifestation extra-articulaire (psoriasis, MICI ou uvéite)	6 (8,4%)	5 (6,0%)
Autre*	18 (25,3%)	7 (8,4%)

*cancer, grossesse, absence de signes objectifs d'activité de la maladie, rémission, désir du patient, insuffisance cardiaque, début de la pandémie au COVID-19, sarcoïdose.

IL-17 : interleukine 17 ; MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale ; TNF : Tumor Necrosis Factor.

Après arrêt du dernier anti-TNF, les patients étaient principalement sans traitement de fond (42,2%) ou traités par un autre anti-TNF (35,2%). En relais du traitement par anti-IL17, on observait plutôt l'introduction d'un traitement par anti-TNF (56,6%) ($p=0,008$).

3. Maintien thérapeutique

Il existait une différence significative de maintien thérapeutique entre les patients du groupe anti-TNF et du groupe anti-IL17 ($p<0.0001$).

Dans le groupe anti-TNF : 71 patients (32,6%) avaient arrêté le traitement aux dernières nouvelles contre 83 (69,2%) dans le groupe anti-IL17 ($p < 0.001$).

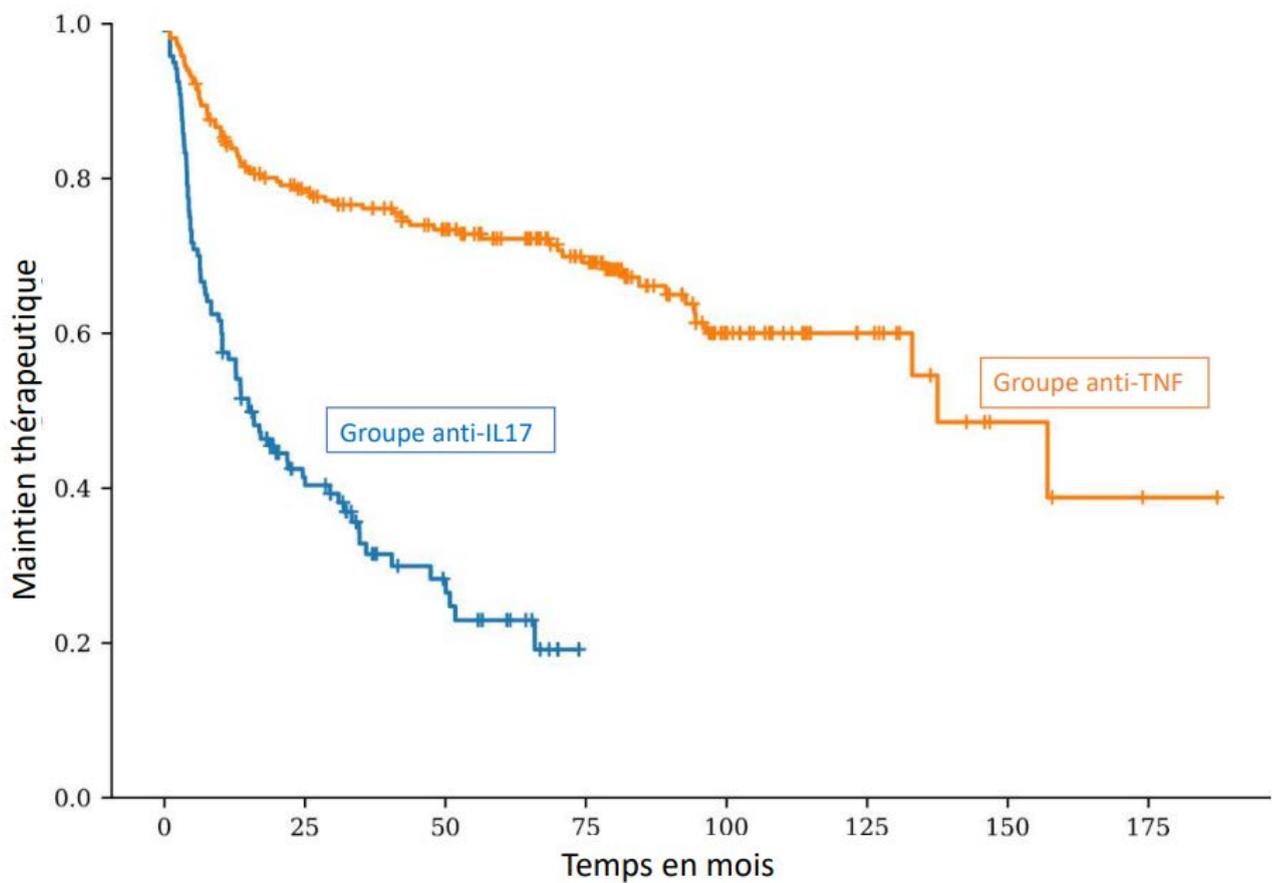
La durée maximale de maintien thérapeutique dans le groupe anti-IL17 était de 5,5 ans contre 13 ans dans le groupe anti-TNF.

La médiane de maintien thérapeutique dans le groupe anti-IL17 était de 15 mois contre 137,5 mois dans le groupe anti-TNF.

La survie thérapeutique à 12 mois était de 56,7% (IC95% [47,3-65,0]) dans le groupe anti-IL17 contre 83,9% (IC95% [78,3-88,2]) dans le groupe anti-TNF.

Cette différence de maintien thérapeutique entre les 2 groupes est illustrée par une courbe de Kaplan-Meier (Figure 3).

Figure 3. Maintien thérapeutique du traitement par anti-TNF versus anti-IL17



Temps en mois	A 25 mois	A 50 mois	A 75 mois	A 150 mois
Groupe anti-IL17				
Patients restants	39	16	0	0
Censurés	12	25	37	37
Arrêt du traitement	69	79	83	83
Groupe anti-TNF				
Patients restants	159	128	85	5
Censurés	13	34	71	141
Arrêt du traitement	46	56	62	72

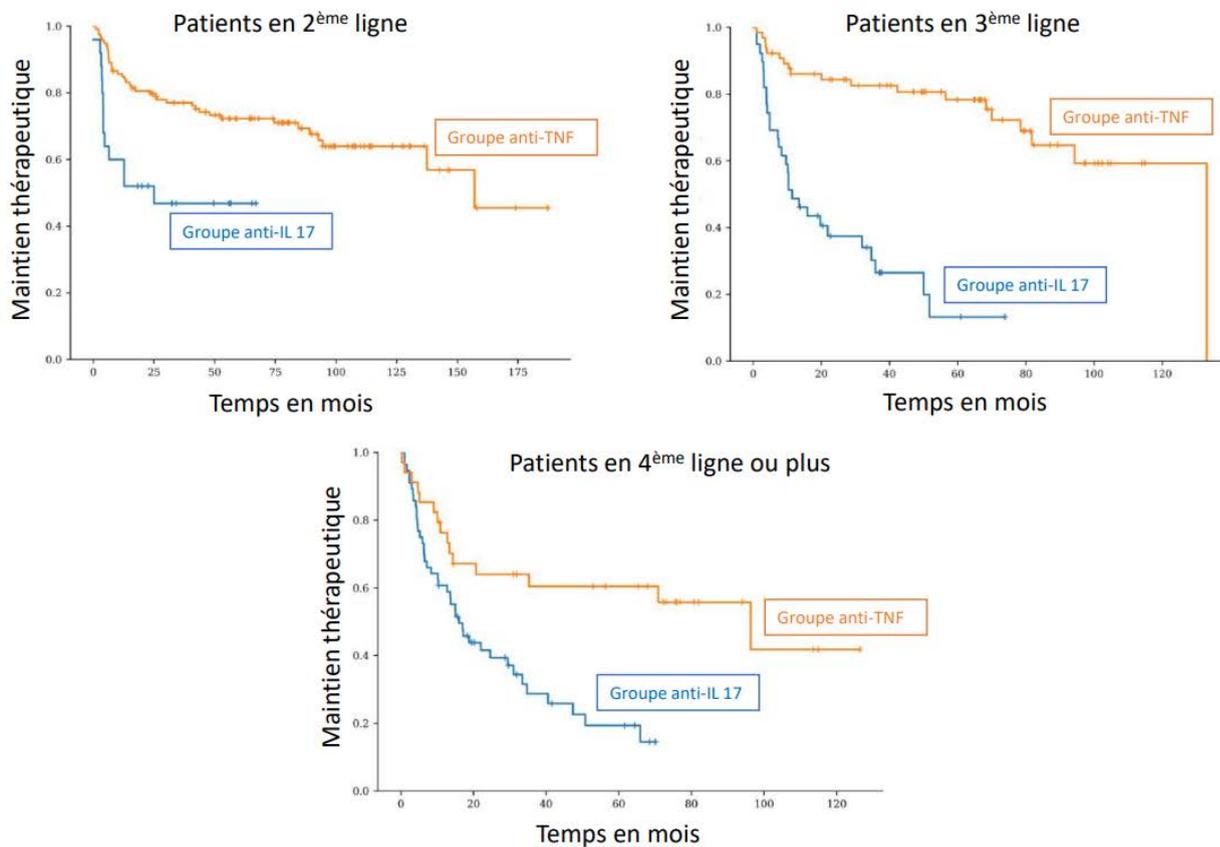
IL-17: interleukine 17 ; TNF : Tumor Necrosis Factor.

La différence de maintien thérapeutique entre les groupes anti-TNF et anti-IL17 est toujours présente en analyse univariée quand on compare les patients en 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} ligne ou plus ($p=0,000932$, $p<0,001$ et $p=0,0012$ respectivement).

Ainsi, dans le sous-groupe des patients en 2^{ème} ligne, le maintien thérapeutique à 2 ans était de 52% (IC95% [31-69]) dans le groupe anti-IL17 contre 80% dans le groupe anti-TNF (IC95% [71-86]).

Le maintien thérapeutique dans les sous-groupes de ligne thérapeutique est illustré par des courbes de Kaplan-Meier par la Figure 4.

Figure 4. Maintien thérapeutique en fonction de la ligne de traitement



IL-17 : interleukine 17 ; TNF : Tumor Necrosis Factor.

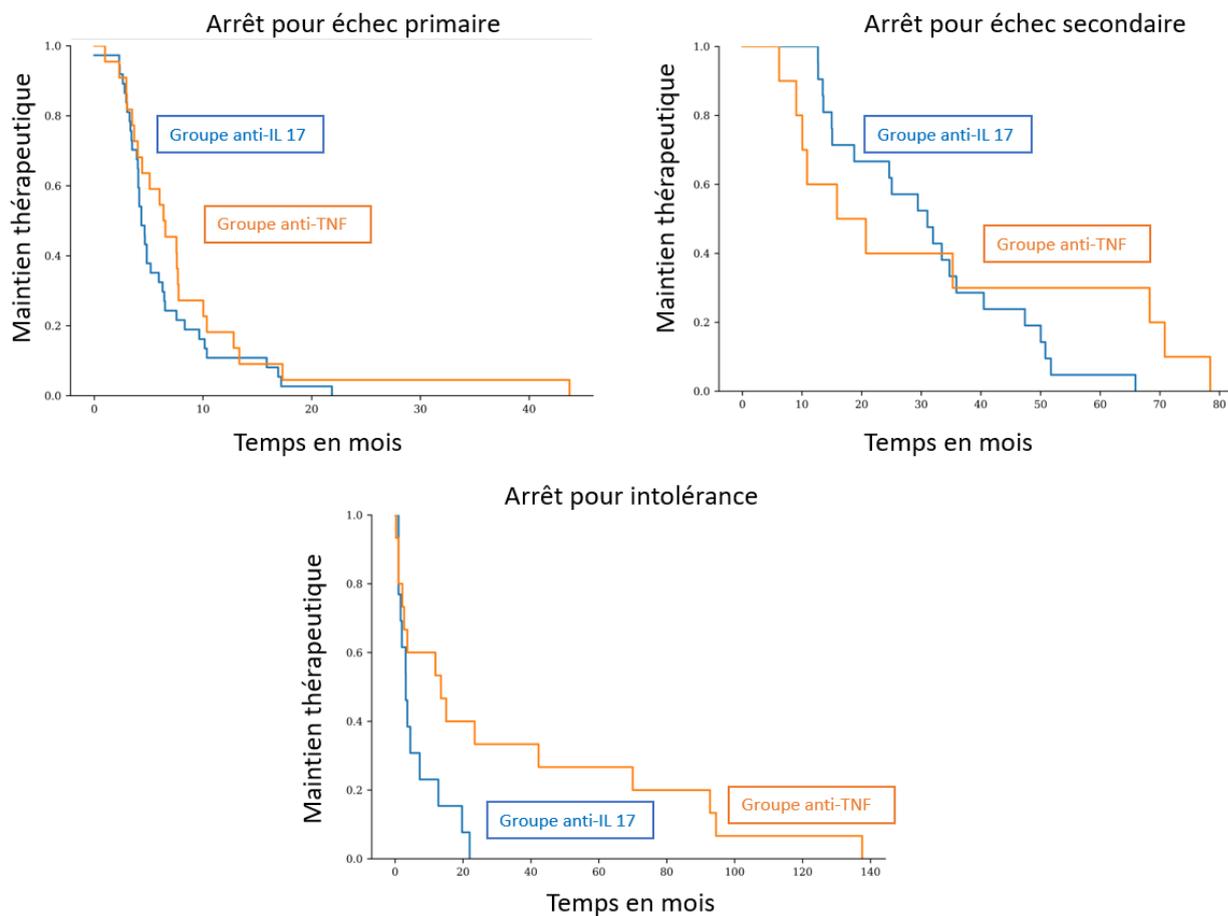
Nous nous sommes ensuite intéressés aux patients qui arrêtaient le traitement par anti-TNF ou anti-IL17.

Le délai d'arrêt de la biothérapie pour échec primaire ou secondaire n'était pas significativement différent entre le groupe anti-TNF et le groupe anti-IL17 ($p=0,211$ et $0,408$).

En revanche, on mettait en évidence un arrêt du traitement pour intolérance plus précoce dans le groupe anti-IL17 que dans le groupe anti-TNF ($p=0,0277$). Ainsi, à 1 an de traitement, 77% des patients avaient arrêté le traitement par anti-IL17 pour intolérance contre 47% des patients traités par anti-TNF à la même date.

Le maintien thérapeutique en analyse univariée en fonction de la raison d'arrêt du traitement est illustré par la Figure 5.

Figure 5. Maintien thérapeutique en fonction de la raison d'arrêt du traitement



IL-17 : interleukine 17 ; TNF : Tumor Necrosis Factor.

4. Analyse de sensibilité

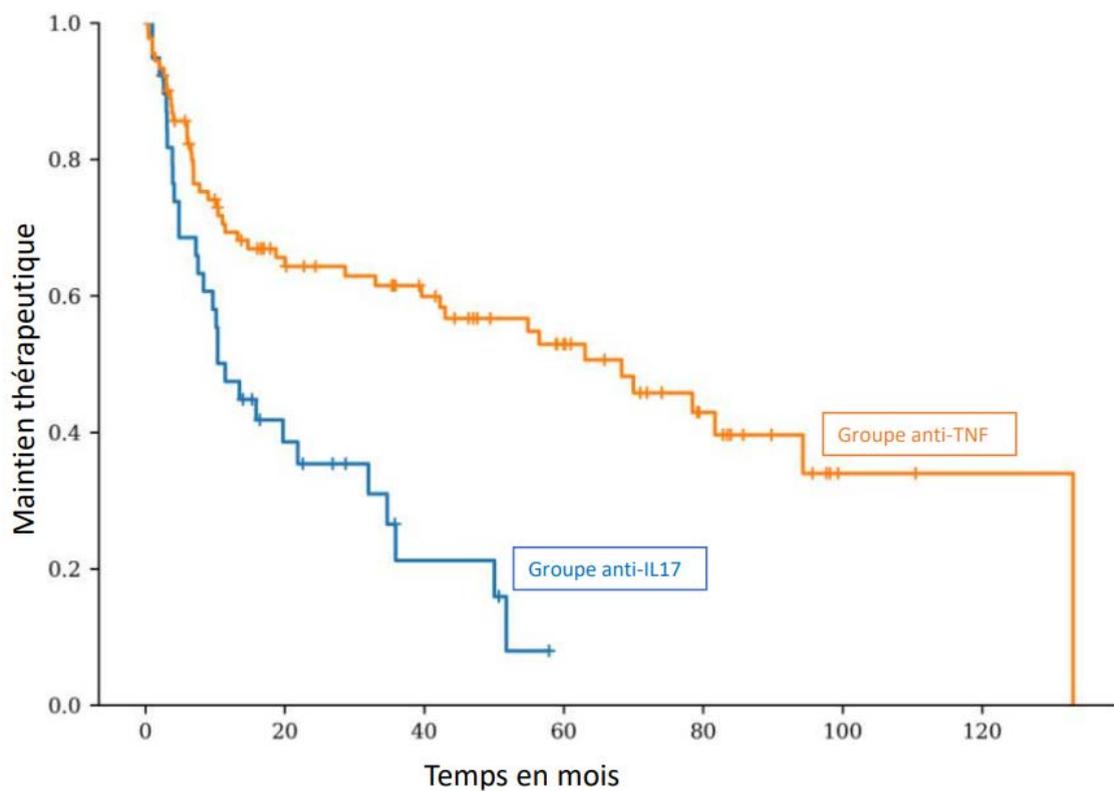
Après obtention des premiers résultats, nous avons décidé de réaliser une analyse de sensibilité pour comparer de façon différente le maintien thérapeutique entre les deux groupes. Ainsi, nous avons précédemment comparé le maintien thérapeutique des patients sous anti-TNF en 3^{ème} ligne comme dernière ligne en cours au moment du recueil, aux patients sous anti-IL17 en 3^{ème} ligne, et ce que l'anti-IL17 soit ou non la dernière ligne en cours. L'analyse complémentaire consistait à comparer la survie thérapeutique de l'ensemble des anti-TNF prescrits en 3^{ème} ligne, y compris ceux ne correspondant pas à la dernière ligne en cours, aux anti-IL17 prescrits en 3^{ème} ligne.

130 patients étaient analysés, 91 dans le groupe anti-TNF, 39 dans le groupe anti-IL17.

La différence de maintien thérapeutique entre les deux groupes se maintenait dans cette analyse de sensibilité ($p=0,000133$). A 12 mois, la survie thérapeutique était de 47% (IC95% [31-62]) dans le groupe anti-IL17 contre 69% (IC95% [59-78]) dans le groupe anti-TNF. Les courbes de survie sont représentées dans la Figure 6.

A titre de comparaison, la survie thérapeutique à 12 mois chez les patients sous anti-TNF en 3^{ème} ligne comme dernière ligne connue était de 86% (IC95% [75-92]).

Figure 6. Analyse de sensibilité : maintien thérapeutique des anti-TNF versus anti-IL17 en 3^{ème} ligne de traitement



IL-17 : interleukine 17 ; TNF : Tumor Necrosis Factor.

5. Facteurs prédictifs du maintien thérapeutique

L'analyse multivariée confirmait que le traitement par anti-TNF était associé à un meilleur maintien thérapeutique (HR=0,25, IC95%[0,17 ; 0,38]).

Il n'y avait pas de différence significative de maintien thérapeutique en fonction de l'âge. En revanche, le sexe féminin était associé à un surrisque d'arrêt du traitement (HR=1,48, IC95%[1,03 ; 2,13]).

Il n'y avait pas d'influence de la présence d'une sacro-iliite radiographique, du HLA-B27, d'une manifestation extra-articulaire de la spondylarthrite, d'une atteinte périphérique sur le maintien thérapeutique. La durée d'évolution de la maladie à l'introduction de la biothérapie n'avait pas non plus d'influence.

La fibromyalgie associée au rhumatisme ne semblait pas être un facteur de risque d'arrêt du traitement.

En revanche, l'antécédent actuel ou passé de dépression était associé de façon significative à un surrisque d'arrêt de la biothérapie (HR = 1,70, IC95% [1,11 ; 2,62]).

Il n'y avait pas de surrisque d'arrêt du bDMARDs en fonction de la ligne de traitement, ni de l'association à un CsDMARDs. La raison d'arrêt du traitement précédant la biothérapie étudiée ne semblait pas non plus influencer le maintien thérapeutique.

Tableau 5. Facteurs prédictifs du maintien thérapeutique

	Hazard Ratio [IC 95%]	p-value
Âge (par année)	1,00 [0,99 ; 1,00]	0,070
Sexe féminin	1,48 [1,03 ; 2,13]	0,036
Traitement par anti-TNF	0,25 [0,17 ; 0,38]	<0,0001
Durée de la maladie (par année)	1,01 [0,99 ; 1,03]	0,163
HLA B27	0,82 [0,55 ; 1,23]	0,331
MICI	1,08 [0,51 ; 2,29]	0,843
Psoriasis	1,46 [0,97 ; 2,19]	0,068
Uvéite	0,92 [0,57 ; 1,50]	0,753
Sacro-iliite radiographique	1,14 [0,77 ; 1,68]	0,523
Fibromyalgie	1,00 [0,54 ; 1,80]	0,991
Dépression	1,70 [1,11 ; 2,62]	0,015
Arrêt de l'avant-dernier traitement pour intolérance	0,91 [0,57 ; 1,44]	0,678
Arrêt de l'avant-dernier traitement pour échec primaire	1,01 [0,69 ; 1,48]	0,961
Association à un CsDMARDs	0,70 [0,42 ; 1,20]	0,170
3 ^{ème} ligne thérapeutique	1,09 [0,70 ; 1,68]	0,704
4 ^{ème} ligne thérapeutique	1,21 [0,76 ; 1,92]	0,431

CsDMARDs : Conventional synthetic Disease Modifying AntiRheumatic Drugs; HLA : Human Leukocyte Antigen; MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale; TNF : Tumor Necrosis Factor.

L'imputation multiple des données manquantes était réalisée pour l'analyse multivariée des facteurs « durée de la maladie » et « sacro-iliite radiographique ».

DISCUSSION

Principaux résultats

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 338 patients atteints de spondyloarthrite axiale, suivis dans le centre de rhumatologie du CHU de Toulouse et traités par anti-TNF ou anti-IL17 après un échec à au moins un anti-TNF.

Dans notre étude, il existait une différence claire de maintien thérapeutique des anti-TNF par rapport aux anti-IL17 en 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} ligne de traitement dans la spondyloarthrite axiale, avec ou sans sacro-illite radiographique.

La durée maximale de poursuite des anti-TNF était plus de 2 fois plus longue que celle des anti-IL17. La médiane de maintien thérapeutique dans le groupe anti-TNF était 9 fois plus grande que dans le groupe anti-IL17.

Cette différence de maintien thérapeutique se maintenait en analyse univariée que les patients soient en 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} ou 5^{ème} ligne thérapeutique.

La principale cause d'arrêt de la biothérapie était l'échec primaire dans les deux groupes.

Les facteurs de risque de moindre maintien thérapeutique identifiés en dehors du type de traitement étaient l'antécédent de dépression et le sexe féminin.

Durée moyenne de traitement et comparaison du maintien thérapeutique entre anti-IL17 et anti-TNF

Concernant le secukinumab, principal anti-IL17 utilisé dans notre étude, l'étude princeps MEASURE 2 fait état d'un meilleur maintien que celui mis en évidence dans notre travail. Ainsi, alors que la survie thérapeutique est de 82,6% à 52 semaines dans l'étude MEASURE 2, elle n'est que de 54,1% dans notre population (IC 95% [44,8-62,5]). Cette différence peut s'expliquer par le fait que l'essai randomisé MEASURE 2 portait sur le secukinumab en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne thérapeutique uniquement (25).

Une étude multicentrique basée sur des données recueillies en "vraie vie" à partir des registres de 13 pays Européens (1860 patients) a étudié le maintien thérapeutique du secukinumab en 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} ligne ou plus (39). On retrouve là aussi un meilleur maintien thérapeutique : 82% des patients étaient toujours traités par secukinumab à 6 mois de suivi contre 70% (IC95% [61-77]) dans notre étude et 72% à 12 mois contre 57% (IC95% [47-65]) dans notre population.

On retrouve un maintien thérapeutique plus long que dans notre travail dans une étude multicentrique étudiant la survie thérapeutique du secukinumab en « vraie vie » introduit chez des patients atteints de spondyloarthrite axiale ou de rhumatisme psoriasique, naïfs de biothérapie ou ayant déjà eu jusqu'à 4 lignes de traitements ou plus. Le maintien du secukinumab était alors de 77% à 1 an (40).

Concernant les anti-TNF, la lecture des études princeps (20–22,28,29) montre un maintien thérapeutique de 99% à 24 semaines pour l’infliximab, 94% à 24 semaines pour l’adalimumab et le golimumab, 93% pour le certolizumab et 91% pour l’étanercept. Dans notre travail, on trouve un résultat cohérent avec les études sus-citées puisque le maintien thérapeutique dans le groupe anti-TNF était de 92% à 24 semaines.

En se penchant sur les phases d’extension des études princeps du golimumab et de l’adalimumab, les deux principaux anti-TNF utilisés dans notre étude, on constate un maintien thérapeutique dans la spondylarthrite ankylosante de 72% à 5 ans pour le golimumab (41) et de 82% à 2 ans pour l’adalimumab (42). Là encore, on retrouve une adéquation avec nos résultats puisque le maintien thérapeutique du groupe anti-TNF était de 78,7% (IC95% [72,6-83,6]) à 2 ans et de 72,3% (IC95% [65,6-77,9]) à 5 ans. Cependant, ces études d’extension analysent la survie thérapeutique du traitement chez des patients favorables à sa poursuite à la fin de l’étude princeps, ce qui constitue en soit un biais de sélection, avec un risque de surestimation du maintien thérapeutique. On s’interroge donc sur la similarité du maintien thérapeutique dans notre étude réalisée en « vraie vie » par rapport aux phases d’extension des essais sus-cités.

En revanche, la durée moyenne de traitement par anti-TNF, était beaucoup plus longue dans notre étude comparée à l’étude basée sur le registre DANBIO au Danemark, qui a analysé le maintien thérapeutique des anti-TNF chez des patients en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement (43). Ainsi, alors que la médiane de traitement était de 1,6 ans chez les patients traités par anti-TNF en 2^{ème} ligne dans l’étude danoise, elle était de 4 ans dans notre groupe. On retrouve un écart de résultats similaire chez les patients en 3^{ème} ligne avec une médiane de traitement de 1,8 ans dans cette étude contre 3,6 ans dans notre population. Cette différence peut s’expliquer par le suivi prolongé de notre population sous anti-TNF avec une médiane de suivi à 3,6 ans contre 2,4 ans dans l’étude sus-citée. Ainsi, on obtient des durées moyennes de traitement potentiellement plus longues car les patients ont été suivis plus longtemps.

Quant au maintien thérapeutique à 2 ans des patients traités par anti-TNF en 2^{ème} ligne, il est de 47% contre 80% (IC95% [71,3-85,9]) dans notre étude. En 3^{ème} ligne, 49% des patients étaient toujours traités par anti-TNF dans l’étude danoise contre 84% (IC95% [72,8-91,3]) dans notre population.

Une étude grecque a décrit le maintien thérapeutique à 10 ans des anti-TNF prescrit en première ligne dans la spondylarthrite (44). Le taux de maintien thérapeutique des anti-TNF dans la spondylarthrite ankylosante était de 55% à 10 ans. On retrouve là aussi une différence avec nos valeurs, avec un maintien des anti-TNF de 60,2 % à 10 ans (IC95% [51,5-67,8]).

En l’état actuel des connaissances, la différence de maintien thérapeutique observée entre les anti-IL17 et les anti-TNF dans notre étude n’a jamais été mise en évidence de manière comparable.

Une étude suisse s'est intéressée au maintien thérapeutique du secukinumab comparé aux anti-TNF chez des patients précédemment traités par anti-TNF dans la spondyloarthrite axiale. 390 patients étaient inclus, 106 dans le groupe secukinumab, 284 dans le groupe anti-TNF. Le maintien thérapeutique était comparable entre les deux groupes (36).

En Corée, une étude rétrospective de 246 patients atteints de spondyloarthrite axiale radiographique (182 dans le groupe anti-TNF, 64 dans le groupe secukinumab) montrait un maintien thérapeutique et une efficacité similaires des deux types de biothérapie (38).

Un biais méthodologique participe certainement aux résultats observés dans notre étude. En effet, pour le groupe anti-TNF, la molécule étudiée était systématiquement celle prescrite en dernière ligne alors que dans le groupe anti-IL17, la durée de traitement était recueillie quelle que soit la position de la molécule dans l'historique thérapeutique du patient. Nous avons initialement fait l'hypothèse qu'en prenant les dernières lignes thérapeutiques pour le groupe anti-TNF, nous analyserions des patients déjà en échec de plusieurs molécules, potentiellement plus difficiles à traiter, et nous nous attendions plutôt à sous-estimer le maintien des anti-TNF. Il apparaît au contraire qu'en étudiant les dernières lignes thérapeutiques, on s'intéresse en réalité au traitement le plus efficace pour le patient et donc maintenu au long cours. La survie thérapeutique est donc surestimée par rapport au groupe anti-IL17.

Ce constat nous amène à réévaluer la manière de comparer les deux biothérapies.

Dans l'étude suisse déjà décrite (36), tous les patients traités par au moins un anti-TNF étaient inclus à partir de février 2015, date à laquelle la première prescription de secukinumab était enregistrée dans la base de données du Swiss Clinical Quality Management. L'attribution du groupe d'étude anti-TNF ou anti-IL17 était réalisée après inclusion, en fonction de la prescription de l'une ou l'autre molécule au cours du suivi. Le mode d'inclusion des patients dans chaque groupe était donc réalisé de façon comparable, contrairement à notre étude.

Un mode de recueil similaire à l'étude suisse était utilisé dans l'étude coréenne sus-citée (38).

Cette méthode présente l'inconvénient de ne pas prendre en compte tous les patients traités par anti-IL17, si un autre anti-TNF est premièrement prescrit après l'inclusion. Or, le nombre de patients sous anti-IL17 étant plus faible, cette thérapeutique étant plus récente, l'effectif du groupe sous anti-IL17 risquerait d'être particulièrement réduit si nous appliquions cette méthode dans notre étude.

Une autre méthode pourrait consister en l'appariement de patients sous-anti-TNF avec des patients sous-anti-IL17. Le calcul d'un score de propension permettrait de pallier des biais de confusion comme l'association de la spondyloarthrite à une MICI par exemple, qui orienterait vers la prescription d'un anti-TNF plutôt que vers un anti-IL17.

En attendant de préciser la meilleure façon de comparer les deux groupes, nous avons réalisé une analyse de sensibilité qui vient compléter les résultats de notre étude. Pour essayer de diminuer le biais lié au mode d'inclusion des patients dans le groupe anti-TNF ou anti-IL17, nous avons comparé le maintien thérapeutique de tous les patients qui avaient reçu un anti-TNF en 3^{ème} ligne (y compris ceux pour lesquels il ne s'agissait pas de la dernière ligne thérapeutique) au maintien thérapeutique des patients traités par anti-IL17 en 3^{ème} ligne.

On relevait une survie thérapeutique à 12 mois des patients sous anti-TNF en 3^{ème} ligne de 69,4% (IC95% [58,6-77,9]) contre 86,0% (IC95% [74,9-92,5]) dans l'analyse précédente.

Malgré ce moins bon maintien des anti-TNF par rapport à l'analyse précédente, on constatait la persistance d'une différence de maintien thérapeutique significative entre les deux groupes.

Par ailleurs, d'autres hypothèses permettent d'expliquer les résultats obtenus dans notre travail.

Si on se penche sur la comparaison du maintien thérapeutique chez des patients en échec d'une ou plusieurs biothérapies, une étude réalisée à partir de registres médicaux de 5 pays nordiques a permis l'analyse prospective d'une cohorte conséquente de 10 853 patients. 842 étaient traités par secukinumab, 10 011 par anti-TNF. Le maintien thérapeutique à 1 an du secukinumab était comparable à l'adalimumab en première et deuxième ligne thérapeutique, mais devenait moins bon chez les patients en troisième ligne (37). Ce dernier élément peut donner une piste supplémentaire pour expliquer les résultats de notre étude. En effet, dans le groupe de patients traités par anti-IL17, la majorité des patients étaient en 4^{ème} ligne thérapeutique ou plus, alors que les patients du groupe anti-TNF étaient principalement en 2^{ème} ligne. Ainsi, la différence de maintien thérapeutique observée entre les deux biothérapies pourrait être expliquée par l'usage des anti-IL17 surtout prescrits chez des patients en échec à plusieurs lignes d'anti-TNF.

Cette constatation est cependant à pondérer par le fait que la différence de maintien thérapeutique entre anti-TNF et anti-IL17 persistait en analyse stratifiée par ligne thérapeutique dans notre travail.

Ensuite, nos deux groupes de traitement étaient comparables, sauf pour certaines caractéristiques qu'il convient de souligner.

Tout d'abord, la médiane de suivi des patients sous anti-TNF était plus longue que celle des patients sous anti-IL17. On peut expliquer ce résultat par le fait que les traitements anti-IL17 sont arrivés sur le marché plus de 15 ans après les anti-TNF dans l'arsenal thérapeutique et on dispose donc mécaniquement d'un suivi maximal plus court que pour les patients sous anti-TNF. Le corollaire de cette différence est que le maintien thérapeutique maximal des patients sous anti-IL17 est probablement plus faible que pour les patients sous anti-TNF, tout simplement car le recul est encore insuffisant pour le mettre en évidence. Cette hypothèse

est cependant à nuancer par le fait que la différence de maintien thérapeutique entre les deux groupes apparaît très précocement, dès les premiers mois d'utilisation des deux molécules. D'autre part, l'analyse en survie permet de prendre en compte cette différence de durée de suivi entre les deux groupes.

Par ailleurs, les patients sous anti-IL17 avaient un plus grand nombre de comorbidités que les patients du groupe anti-TNF. Cela pourrait expliquer le maintien thérapeutique moins pérenne dans le groupe anti-IL17, chez des patients plus fragiles et donc plus enclins à stopper la biothérapie, pour intolérance notamment. L'analyse stratifiée sur la raison d'arrêt de la biothérapie vient conforter cette hypothèse puisque l'arrêt du traitement était plus précoce chez les patients qui stoppaient le traitement pour intolérance.

Dans notre travail, la biothérapie était plus souvent associée à un traitement conventionnel dans le groupe anti-TNF que dans le groupe anti-IL17. On pourrait envisager cette différence comme ayant eu un rôle dans la poursuite plus pérenne des anti-TNF par rapport aux anti-IL17. L'association du traitement par anti-TNF à un CsDMARDS ne semble pas influencer le maintien thérapeutique pour certains auteurs (43,45,46). Cependant, une étude longitudinale espagnole s'est penchée sur les facteurs associés à la rémission ou à la faible activité de la spondylarthrite chez des patients traités par anti-TNF ou anti-IL17 en première ligne (47). Le méthotrexate associé à la biothérapie était significativement associé à l'obtention d'un BASDAI au seuil de rémission ou de faible activité du rhumatisme.

Enfin, la proportion de patients fibromyalgiques était significativement plus importante dans le groupe anti-IL17 que dans le groupe anti-TNF. Or, il a été montré que la présence d'une fibromyalgie associée à la spondylarthrite est un facteur de moindre efficacité des anti-TNF (48,49) et on peut supposer que cette comorbidité impacte de façon similaire le traitement par anti-IL17.

Facteurs de maintien thérapeutique

Plusieurs facteurs prédictifs du succès des deux biothérapies étudiées ici ont été identifiés dans la littérature.

Concernant les anti-TNF : les patients de sexe masculin (43,50), d'âge jeune (51–54), avec une plus courte durée d'évolution de la maladie (34,51) et naïfs d'anti-TNF (54) ont une meilleure probabilité de réponse thérapeutique et/ou de maintien du traitement. Le terrain HLA-B27 (34,52,54), un ASDAS élevé (50) et/ou un BASFI faible (43,51–53,55), l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique (34,50,52–55), la présence d'arthrites périphériques (50), de signaux inflammatoires au rachis à l'IRM (56) à l'introduction du traitement sont également des facteurs prédictifs de réponse aux anti-TNF.

Une efficacité claire de l'anti-TNF dès la première année de traitement présagerait aussi de sa poursuite sur le long terme (44).

A l'inverse, le sexe féminin (57,58), le surpoids et l'obésité (57), le caractère non radiographique de la spondyloarthrite et l'exposition antérieure à des médicaments biologiques (58) sont des facteurs prédictifs de moins bonne réponse aux anti-TNF.

Nous disposons de moins de données concernant les anti-IL17. Les patients de sexe masculin (40) et ayant une CRP élevée à l'introduction du traitement anti-IL17 (59) auraient de meilleures chances de réussite thérapeutique. Comme déjà décrit plus haut, les patients naïfs d'anti-TNF alpha auraient de meilleures chances de réussite thérapeutique (25,60) et le maintien du secukinumab serait moins bon plus le nombre de biothérapies antérieures serait grand (39).

Le sexe féminin est un facteur de moins bon maintien thérapeutique déjà décrit pour les anti-TNF, que nous avons retrouvé dans notre étude. Plusieurs études évoquent des pistes pour expliquer cette différence de réponse thérapeutique liée au sexe. Tout d'abord, le délai diagnostique est plus long chez les femmes selon une méta-analyse de 42 études (61).

Or il a été montré que l'errance diagnostique est associée à un vécu de la maladie plus difficile avec un retentissement plus grand sur la qualité de vie (62). Les femmes rapportent des scores BASDAI et BASFI plus élevés que les hommes (63).

Elles seraient plus fréquemment atteintes par deux manifestations extra-articulaires de la spondyloarthrite : les MICI et le psoriasis, complexifiant la prise en charge thérapeutique (62). Les manifestations enthésitiques de la maladie seraient également plus fréquentes et plus sévères chez le sexe féminin (64).

Enfin, l'anxiété et la dépression seraient plus fréquentes chez les femmes atteintes de spondylarthrite ankylosante comparé aux hommes (65). Or, la dépression a été décrite comme un facteur de moins bonne réponse aux anti-TNF dans la spondyloarthrite (65), ce que nous avons d'ailleurs retrouvé dans notre étude.

Dans notre travail, l'analyse multivariée des facteurs de maintien thérapeutique dans l'ensemble de notre population retrouve donc la dépression comme facteur de risque de moins bon maintien de la biothérapie.

Dans la spondylarthrite ankylosante, la prévalence de la dépression est importante, entre 15 et 38% selon les études (66). Or, il a déjà été démontré que le syndrome dépressif est responsable d'une déformation cognitive avec anticipation négative des phénomènes douloureux (67). La conséquence est une amplification centrale de tout stimulus douloureux et une plus grande difficulté à gérer émotionnellement la douleur. Il est donc attendu que cette comorbidité psychiatrique, par la sensibilisation à la douleur qu'elle génère, impacte négativement la réponse au traitement de fond de la spondylarthrite.

Une étude basée sur 742 patients atteints de spondyloarthrite axiale naïfs de biothérapie a confirmé cette hypothèse. Les patients atteints de dépression modérée à sévère présentaient une moins bonne réponse au traitement par anti-TNF (65).

D'après cette démonstration, on s'attend à ce que la fibromyalgie soit également associée à un moins bon maintien thérapeutique. L'impact de la fibromyalgie sur l'efficacité des anti-TNF dans la spondylarthrite a d'ailleurs déjà été montré (48,49). Cependant, cette comorbidité ne semble pas affecter la survie thérapeutique dans notre étude.

La rapidité d'arrêt de la biothérapie pour échec primaire ou secondaire n'était pas significativement différente entre le groupe anti-TNF et le groupe anti-IL17 dans notre travail. En revanche, on mettait en évidence un arrêt du traitement pour intolérance plus précoce dans le groupe anti-IL17 que dans le groupe anti-TNF, faisant soulever l'hypothèse de l'apparition plus rapide des effets indésirables provoqués par les anti-IL17 que ceux des anti-TNF. L'appréhension du prescripteur, moins habitué à la prescription d'anti-IL17, pouvait également expliquer l'arrêt plus rapide de ce traitement lors de signes d'intolérance.

Enfin, une étude multicentrique française a mis en évidence un meilleur maintien thérapeutique chez les patients traités par secukinumab pour lesquels le BASDAI + CRP ou le score ASDAS étaient renseignés au cours des consultations de suivi (68).

Ce travail vient documenter l'intérêt d'une prise en charge des patients selon le modèle du « treat-to-target ». Selon les recommandations de l'ASAS-EULAR datant de 2016, le traitement de fond de la spondyloarthrite axiale doit être associé à un objectif de niveau d'activité du rhumatisme comme cible thérapeutique (69).

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre la présence d'un score BASDAI complété à l'initiation de la biothérapie et une meilleure survie thérapeutique ($p=0,854$). Les courbes de survie correspondantes sont disponibles en Annexe 5.

Biais et Forces de notre étude

Parmi les forces de notre étude, on peut souligner l'effectif de la population et le recueil de données réalisé de manière systématique et identique pour tous les patients. L'analyse « en vraie vie », proche de la pratique clinique quotidienne, apporte des données complémentaires à celles des études randomisées et prospectives.

On peut considérer que la majorité des patients avaient un diagnostic certain de spondyloarthrite axiale, puisque 96% des patients inclus répondaient aux critères ASAS.

Notre population était comparable à celle décrite dans les études épidémiologiques. Il y avait une discrète majorité d'hommes, avec un ratio de 1,2 hommes pour 1 femme, sans contradiction avec la littérature : en effet, la majorité des patients de notre étude avaient une spondyloarthrite radiographique, or cette forme est plus fréquente chez l'homme, alors que la répartition de la forme non radiographique est égale entre les sexes (3). L'âge moyen de 44,6 ans était cohérent pour des patients en 2^{ème} ligne thérapeutique ou plus, étant donné que l'âge habituel de début des symptômes se situe dans la 3^{ème} décennie, avec un délai diagnostique allant jusqu'à 8 ans (70).

La durée de suivi sur plusieurs années, facilitée par le caractère rétrospectif de notre étude, apporte des données à long terme, non disponibles dans les essais cliniques.

Il s'agit d'une étude rétrospective, qui pose le problème de plusieurs biais en plus du biais de sélection décrit plus haut.

Les données recueillies concernaient des patients uniquement suivis dans le service de rhumatologie du CHU de Toulouse. Il existe donc un effet-centre à ne pas négliger.

De plus, compte tenu des critères d'inclusion impliquant au moins une visite de suivi au CHU après l'introduction de la biothérapie, seuls les patients plus complexes ou avec un rhumatisme plus grave que des patients suivis en ville étaient sélectionnés dans cette étude.

L'analyse descriptive de notre population souffrait de données manquantes. Ainsi, la comparaison de la présence d'une sacro-iliite magnétique et de signes de spondyloarthrite à l'IRM du rachis n'était pas réalisée entre les deux groupes du fait d'un manque d'éléments > 30%.

L'étude comparative des critères justifiant le changement de biothérapie (syndrome inflammatoire biologique et/ou signes d'activité à l'IRM ; score BASDAI > 4/10 et/ou ASDAS-CRP > 2,1) n'était pas réalisée non plus, faute de données suffisantes.

Les données manquantes diminuaient le nombre de patients utilisés pour les analyses multivariées, biaisant potentiellement les résultats. L'imputation multiple des données manquantes était réalisée pour l'analyse multivariée des facteurs « durée de la maladie » et « sacro-iliite radiographique » pour diminuer ce biais.

Enfin, le choix d'analyse du maintien thérapeutique comme critère de jugement principal est en lui-même critiquable. Il n'est pas le reflet idéal de l'efficacité du traitement, la biothérapie étant parfois poursuivie malgré un rhumatisme non contrôlé, faute d'alternative disponible. Un suivi de paramètres objectifs (CRP, BASDAI, BASFI, ASDAS) sous traitement aurait été pertinent mais malheureusement impossible ici du fait du grand nombre de données manquantes. A titre d'exemple, le recueil du BASDAI à l'inclusion et à la première visite de suivi relevait 52% et 58% de données manquantes respectivement.

Synthèse et perspectives

Notre étude a donc mis en évidence une différence de maintien thérapeutique entre les anti-TNF et les anti-IL17 dans la spondylarthrite. Ce résultat est à pondérer par plusieurs biais et par la discordance de résultats avec le reste de la littérature qui serait plutôt en faveur d'une équivalence de survie thérapeutique entre les deux traitements. Par ailleurs, notre travail n'a pas évalué des paramètres objectifs d'efficacité.

Une analyse plus fine de ces données semble nécessaire pour expliquer cette discordance avec les données de la littérature. Pour limiter le biais de sélection, il serait intéressant de

réaliser un appariement sur un score de propension. D'autre part, des analyses de sensibilité tenant compte des dates d'inclusion et des lignes de traitement sont nécessaires.

Nous avons réalisé une première analyse de sensibilité dans notre travail, centrée sur les patients en 3^{ème} ligne thérapeutique. On retrouve la différence de maintien thérapeutique observée dans l'analyse initiale.

La réalisation d'un essai randomisé comparant les deux biothérapies apparaît comme indispensable pour documenter l'hypothèse d'une supériorité des anti-TNF par rapport aux anti-IL17 dans le traitement de la spondyloarthrite axiale.

D'autre part, les anti-JAK ont plus récemment prouvé leur efficacité dans la spondyloarthrite axiale (71). Leur place par rapport aux anti-TNF et aux anti-IL17 dans la stratégie thérapeutique devra être précisée.

D'autres molécules sont amenées à prendre place sur l'échiquier thérapeutique. Ainsi, le blocage simultané des interleukines 17-A et 17-F est réalisé avec le bimekizumab, alors que les anti-IL17 disponibles jusqu'ici ne visaient que l'IL17-A. Le bimekizumab a prouvé son efficacité dans la spondylarthrite ankylosante dans un essai de phase II (72).

Enfin, dans les cas les plus sévères, en échec de la monothérapie, se pose la question d'associer les anti-TNF aux anti-IL17. Cette bithérapie a été étudiée dans un essai de phase II et a montré une efficacité similaire à l'adalimumab dans le rhumatisme psoriasique (73). L'association des deux inhibiteurs de cytokines a été testée sur un modèle de spondylarthrite chez le rat, avec des résultats encourageants (74).

Le critère économique interviendra également dans la prescription de ces médicaments coûteux, notamment avec l'arrivée des biosimilaires. Des études médico-économiques pourront aussi aider le clinicien à choisir la meilleure stratégie coût-efficacité pour un patient donné.

Notre travail a également confirmé que la dépression est associée à un moins bon maintien thérapeutique des bDMARDS dans la spondyloarthrite axiale. Le dépistage et le traitement de cette comorbidité apparaissent donc comme cruciaux dans la prise en charge globale des patients. Le sexe féminin apparaît également comme associé à une survie thérapeutique plus courte. Chez les femmes, il conviendra d'être particulièrement attentif à la prise en charge des manifestations extra-articulaires et enthésitiques de la maladie, et sur son retentissement sur la vie quotidienne.

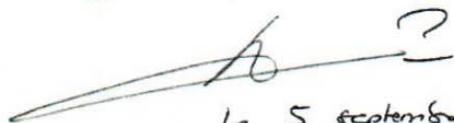
CONCLUSION

Notre étude rétrospective observationnelle avait pour objectif la comparaison du maintien thérapeutique des anti-IL17 par rapport aux anti-TNF en pratique clinique dans la spondyloarthrite axiale après échec d'un premier anti-TNF, et l'identification des facteurs de maintien thérapeutique de ces deux biothérapies. La survie thérapeutique des anti-IL17 paraît plus faible que celle des anti-TNF et ce quelle que soit la ligne thérapeutique. Cependant, ce résultat est à pondérer par plusieurs biais et notamment la méthode d'inclusion des patients dans chaque groupe de traitement.

D'autres études « en vraie vie » et des essais randomisés sont nécessaires pour confirmer ou infirmer les résultats de notre travail.

Dans notre étude, la dépression et le sexe féminin étaient associés à un moins bon maintien thérapeutique des anti-TNF et des anti-IL17 dans la spondyloarthrite axiale.

Bon pour impression.



le 5 septembre 2022.

Professeur Alain CANTAGREL
RPPS 10002859576
Rhumatologie
Hôpital Pierre-Paul Riquet
Place du Docteur Baylac - TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY



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*. déc 2012;79(6):534-5.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. juin 2009;68(6):777-83.
3. PR D. WENDLING , CHEF DE SERVICE , RHUMATOLOGIE –CHRU JEAN MINJOZ – BESANÇON, PR P. CLAUDEPIERRE , SERVICE DE RHUMATOLOGIE- CHU MONDOR- CRETEIL. SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE. 2020.
4. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. mars 2018;30(2):137-43.
5. Nissen MJ. [General concepts and pathogenesis of the spondyloarthropathies]. *Rev Med Suisse*. 9 mars 2016;12(509):485-9.
6. Maldonado-Ficco H, Perez-Alamino R, Maldonado-Cocco JA. Secukinumab: a promising therapeutic option in spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. sept 2016;35(9):2151-61.
7. Torgutalp M, Poddubnyy D. IL-17 inhibition in axial spondyloarthritis: current and future perspectives. *Expert Opin Biol Ther*. juill 2019;19(7):631-41.
8. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med*. 1 juill 2012;18(7):1069-76.
9. Klavdianou K, Tsiami S, Baraliakos X. New developments in ankylosing spondylitis-status in 2021. *Rheumatol Oxf Engl*. 24 déc 2021;60(Suppl 6):vi29-37.
10. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: enthesal resident T cells. *Nat Med*. 6 juill 2012;18(7):1018-9.
11. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet Lond Engl*. 1 juill 2017;390(10089):73-84.
12. Shen CC, Hu LY, Yang AC, Kuo BIT, Chiang YY, Tsai SJ. Risk of Psychiatric Disorders following Ankylosing Spondylitis: A Nationwide Population-based Retrospective Cohort Study. *J Rheumatol*. mars 2016;43(3):625-31.
13. Song Y, Wang C, Chen H. Functional limitation and associated factors in outpatients with ankylosing spondylitis in Southwest China. *Clin Rheumatol*. avr 2017;36(4):871-7.
14. Nikiphorou E, Ramiro S. Work Disability in Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 27 juill 2020;22(9):55.

15. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* déc 1994;21(12):2286-91.
16. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O’Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* déc 1994;21(12):2281-5.
17. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* janv 2009;68(1):18-24.
18. Molto A, López-Medina C, Van den Bosch FE, Boonen A, Webers C, Dernis E, et al. Efficacy of a tight-control and treat-to-target strategy in axial spondyloarthritis: results of the open-label, pragmatic, cluster-randomised TICOSPA trial. *Ann Rheum Dis.* nov 2021;80(11):1436-44.
19. Menegatti S, Bianchi E, Rogge L. Anti-TNF Therapy in Spondyloarthritis and Related Diseases, Impact on the Immune System and Prediction of Treatment Responses. *Front Immunol.* 19 mars 2019;10:382.
20. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* juill 2006;54(7):2136-46.
21. 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.* févr 2005;52(2):582-91.
22. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* janv 2014;73(1):39-47.
23. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 24 déc 2015;373(26):2534-48.
24. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther.* 22 déc 2017;19(1):285.
25. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis.* mars 2017;76(3):571-92.

26. Van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 8 déc 2018;392(10163):2441-51.
27. Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, Supronik J, Martin R, Talloczy Z, et al. Efficacy and Safety of Secukinumab 150 mg with and Without Loading Regimen in Ankylosing Spondylitis: 104-week Results from MEASURE 4 Study. *Rheumatol Ther*. 18 août 2018;5(2):447-62.
28. Inman RD, Davis JC, Heijde D van der, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. nov 2008;58(11):3402-12.
29. Davis JC, 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*. nov 2003;48(11):3230-6.
30. McInnes IB, Szekanecz Z, McGonagle D, Maksymowych WP, Pfeil A, Lippe R, et al. A review of JAK–STAT signalling in the pathogenesis of spondyloarthritis and the role of JAK inhibition. *Rheumatol Oxf Engl*. 20 oct 2021;61(5):1783-94.
31. CT-19044_RINVOQ_SA_PIC_EI_AvisDef_CT19044.pdf. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19044_RINVOQ_SA_PIC_EI_AvisDef_CT19044.pdf
32. Wendling D, Hecquet S, Fogel O, Letarouilly JG, Verhoeven F, Pham T, et al. 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. mai 2022;89(3):105344.
33. Mm W, A D, Ls G, M D, D Y, Ma K, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2019.
34. Navarro-Compán V, Plasencia-Rodríguez C, de Miguel E, Diaz del Campo P, Balsa A, Gratacós J. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with axial spondyloarthritis: results from a systematic literature review. *RMD Open*. 10 oct 2017;3(2):e000524.
35. Maksymowych WP, Strand V, Nash P, Yazici Y, Thom H, Hunger M, et al. Comparative effectiveness of secukinumab and adalimumab in ankylosing spondylitis as assessed by matching-adjusted indirect comparison. *Eur J Rheumatol*. déc 2018;5(4):216-23.
36. Micheroli R, Tellenbach C, Scherer A, Bürki K, Niederman K, Nissen MJ, et al. Effectiveness of secukinumab versus an alternative TNF inhibitor in patients with axial

spondyloarthritis previously exposed to TNF inhibitors in the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis.* sept 2020;79(9):1203-9.

37. Glintborg B, Lindström U, Giuseppe DD, Provan SA, Gudbjornsson B, Hetland ML, et al. One-Year Treatment Outcomes of Secukinumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Spondyloarthritis: Results From Five Nordic Biologic Registries Including More Than 10,000 Treatment Courses. *Arthritis Care Res.* mai 2022;74(5):748-58.

38. Min HK, Kim HR, Lee SH, Hong YS, Kim MY, Park SH, et al. Retention rate and effectiveness of secukinumab vs TNF inhibitor in ankylosing spondylitis patients with prior TNF inhibitor exposure. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 déc 2021;60(12):5743-52.

39. Michelsen B, Lindström U, Codreanu C, Ciurea A, Zavada J, Loft AG, et al. Drug retention, inactive disease and response rates in 1860 patients with axial spondyloarthritis initiating secukinumab treatment: routine care data from 13 registries in the EuroSpA collaboration. *RMD Open.* sept 2020;6(3):e001280.

40. Chimenti MS, Fonti GL, Conigliaro P, Sunzini F, Scrivo R, Navarini L, et al. One-year effectiveness, retention rate, and safety of secukinumab in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a real-life multicenter study. *Expert Opin Biol Ther.* juill 2020;20(7):813-21.

41. Inman RD, Davis JC, Heijde D van der, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* nov 2008;58(11):3402-12.

42. Van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis.* juin 2009;68(6):922-9.

43. Glintborg B, Østergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AGR, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* juill 2013;72(7):1149-55.

44. Flouri ID, Markatseli TE, Boki KA, Papadopoulos I, Skopouli FN, Voulgari PV, et al. Comparative Analysis and Predictors of 10-year Tumor Necrosis Factor Inhibitors Drug Survival in Patients with Spondyloarthritis: First-year Response Predicts Longterm Drug Persistence. *J Rheumatol.* juin 2018;45(6):785-94.

45. Sepriano A, Ramiro S, van der Heijde D, Ávila-Ribeiro P, Fonseca R, Borges J, et al. Effect of Comedication With Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Retention of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Spondyloarthritis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* nov 2016;68(11):2671-9.

46. Nissen M, Delcoigne B, Di Giuseppe D, Jacobsson L, Hetland ML, Ciurea A, et al. The impact of a csDMARD in combination with a TNF inhibitor on drug retention and clinical remission in axial spondylarthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 22 mars 2022;keac174.

47. Benavent D, Franco-Gómez K, Plasencia-Rodriguez C, Novella-Navarro M, Bogas P, Nieto R, et al. Achievement rate and predictive factors of the recommended therapeutical target in patients with axial spondyloarthritis who remain on biological therapy: a prospective cohort study in Spain. *BMJ Open*. 29 avr 2022;12(4):e057850.
48. Wendling D, Prati C. Spondyloarthritis and fibromyalgia: interfering association or differential diagnosis? *Clin Rheumatol*. sept 2016;35(9):2141-3.
49. Bello N, Etcheto A, Béal C, Dougados M, Moltó A. Evaluation of the impact of fibromyalgia in disease activity and treatment effect in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 9 févr 2016;18:42.
50. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijnsma MK, Houtman PM, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 20 juin 2011;13(3):R94.
51. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. juin 2004;63(6):665-70.
52. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, Wang Y, Deodhar A, Hsu B, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis*. juin 2011;70(6):973-81.
53. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. 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*. nov 2010;69(11):2002-8.
54. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Cortina EL, Sieper J, Kron M, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. avr 2009;36(4):801-8.
55. Davis JC, Van der Heijde DMFM, 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*. sept 2005;32(9):1751-4.
56. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. sept 2008;67(9):1276-81.
57. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Massara A, et al. Body weight, gender and response to TNF- α blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. mai 2014;53(5):875-81.
58. Bilgin E, Farisoğulları B, Armağan B, Sarı A, Yardımcı GK, Bölek EÇ, et al. Predictors of drug retention and treatment response in axial spondyloarthritis patients treated with certolizumab: real-life results from the HURBIO registry. *Clin Exp Rheumatol*. 14 août 2019.

59. Braun J, Deodhar A, Landewé R, Baraliakos X, Miceli-Richard C, Sieper J, et al. Impact of baseline C-reactive protein levels on the response to secukinumab in ankylosing spondylitis: 3-year pooled data from two phase III studies. *RMD Open*. 2018;4(2):e000749.
60. Yu CL, Yang CH, Chi CC. Drug Survival of Biologics in Treating Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Real-World Evidence. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. oct 2020;34(5):669-79.
61. Jovaní V, Blasco-Blasco M, Ruiz-Cantero MT, Pascual E. Understanding How the Diagnostic Delay of Spondyloarthritis Differs Between Women and Men: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. févr 2017;44(2):174-83.
62. Wright GC, Kaine J, Deodhar A. Understanding differences between men and women with axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. août 2020;50(4):687-94.
63. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Curr Rheumatol Rep*. 12 mai 2018;20(6):35.
64. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, Dubost JJ, Ristori JM, Claudepierre P, et al. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res*. sept 2013;65(9):1482-9.
65. Zhao SS, Jones GT, Hughes DM, Moots RJ, Goodson NJ. Depression and anxiety symptoms at TNF inhibitor initiation are associated with impaired treatment response in axial spondyloarthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 13 mars 2021;60(12):5734-42.
66. Zhao S, Thong D, Miller N, Duffield SJ, Hughes DM, Chadwick L, et al. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 11 juill 2018;20(1):140.
67. Strigo IA, Simmons AN, Matthews SC, Craig AD (Bud), Paulus MP. Major Depressive Disorder is Associated with Altered Functional Brain Response During Anticipation and Processing of Heat Pain. *Arch Gen Psychiatry*. nov 2008;65(11):1275-84.
68. Dougados M, Lucas J, Desfleurs E, Lukas C, Saraux A, Tournadre A, et al. Impact of disease activity outcome measures reporting in the medical records of patients with axial spondyloarthritis on the retention rates of biological treatment: the example of secukinumab use in daily practice in France. *RMD Open*. mars 2022;8(1):e002106.
69. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. juin 2017;76(6):978-91.
70. Hay CA, Packham J, Ryan S, Mallen CD, Chatzixenitidis A, Prior JA. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2022;41(7):1939-50.
71. Keeling S, Maksymowych WP. JAK inhibitors, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis: a critical review of clinical trials. *Expert Rev Clin Immunol*. juill 2021;17(7):701-15.

72. Van der Heijde D, Gensler LS, Deodhar A, Baraliakos X, Poddubnyy D, Kivitz A, et al. Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis.* mai 2020;79(5):595-604.
73. Mease PJ, Genovese MC, Weinblatt ME, Peloso PM, Chen K, Othman AA, et al. Phase II Study of ABT-122, a Tumor Necrosis Factor- and Interleukin-17A-Targeted Dual Variable Domain Immunoglobulin, in Patients With Psoriatic Arthritis With an Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* nov 2018;70(11):1778-89.
74. Hammoura I, Fiechter RH, Bryant SH, Westmoreland S, Kingsbury G, Waegell W, et al. Dual Blockade of TNF and IL-17A Inhibits Inflammation and Structural Damage in a Rat Model of Spondyloarthritis. *Int J Mol Sci.* 13 janv 2022;23(2):859.

ANNEXES

1. Annexe 1. Critères de New York modifiés

Grade 0 : normal

Grade 1 : suspicion d'anomalies

Grade 2 : anomalies minimales : zones d'érosion localisée ou de sclérose, sans altération de l'espace articulaire

Grade 3 : anomalie non équivoque : sacro iliite modérée ou avancée avec un ou plusieurs des aspects suivants : érosion, sclérose, élargissement, pincement ou ankylose articulaire

Grade 4 : ankylose totale

Adapté à partir de : PR D. WENDLING , CHEF DE SERVICE , RHUMATOLOGIE –CHRU JEAN MINJOZ – BESANÇON, PR P. CLAUDEPIERRE, SERVICE DE RHUMATOLOGIE- CHU MONDOR- CRETEIL. SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE. 2020 (3).

2. Annexe 2. Score BASDAI

1 - Où situeriez-vous votre degré global de fatigue ?
Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

2 - Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?
Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

3 - Où situeriez-vous votre degré global de douleur / gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches ?
Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

4 - Où situeriez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou la pression ?
Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

5 - Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil ?
Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

6 - Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ?
Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

Calcul du BASDAI:

- Calculer la moyenne aux réponses 5 et 6.
- Puis, calculer la moyenne des 5 valeurs (la valeur moyenne des réponses 5 et 6 et la valeur des réponses aux 4 premières questions).

Alternativement, une EVA entre 0 et 10 cm ou 0 et 100 mm peut être utilisée. L'ASAS préfère l'utilisation d'une EN.



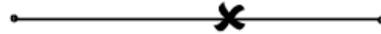
Adapté de Garrett S et al. J Rheumatol 1994;21:2286-91 (avec autorisation)

Adapté de Claudepierre P, et al. J Rheumatol 1997;24:1954-8 (avec autorisation)

PR D. WENDLING , CHEF DE SERVICE , RHUMATOLOGIE –CHRU JEAN MINJOZ – BESANÇON, PR P. CLAUDEPIERRE, SERVICE DE RHUMATOLOGIE- CHU MONDOR- CRETEIL. SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE. 2020 (3).

3. Annexe 3. Score BASFI

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



<p>1 Pouvez-vous mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou de tout autre moyen extérieur (ex : petit appareil vous aidant à mettre vos chaussettes) ?</p> <p>sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	Évaluation par docteur
<p>2 Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un moyen extérieur?</p> <p>sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	<input type="text"/>
<p>3 Pouvez-vous atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur?</p> <p>sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	<input type="text"/>
<p>4 Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accouder sans utiliser vos mains ou toute autre aide?</p> <p>sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	<input type="text"/>
<p>5 Pouvez-vous vous relever de la position « couché sur le dos » sans aide?</p> <p>sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	<input type="text"/>
<p>6 Pouvez-vous rester debout sans soutien pendant 10 minutes sans ressentir de gêne?</p> <p>sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	<input type="text"/>
<p>7 Pouvez-vous monter 12 à 15 marches, en ne posant qu'un pied sur chaque marche, sans vous tenir à la rampe ou utiliser tout autre soutien?</p> <p>sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	<input type="text"/>
<p>8 Pouvez-vous regarder par dessus votre épaule sans vous retourner?</p> <p>sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	<input type="text"/>
<p>9 Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique (ex : mouvements de kinésithérapie, jardinage ou sports)?</p> <p>sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	<input type="text"/>
<p>10 Pouvez-vous avoir des activités toute la journée, que ce soit au domicile ou au travail?</p> <p>sans aucune difficulté 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 impossible</p>	<input type="text"/>

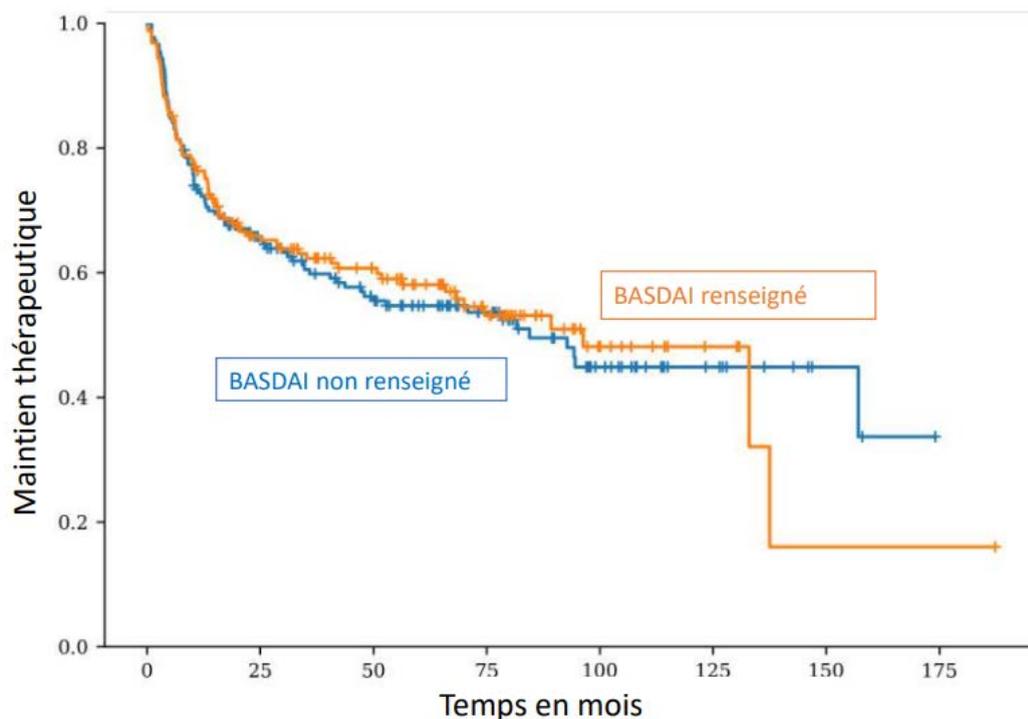
BASFI =

$$\text{BASFI} = (1+2+3+4+5+6+7+8+9+10) / 10$$

4. Annexe 4. Score de CHARLSON

Pathologie	Points/38
Infarctus du myocarde	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Maladies vasculaires périphériques	1
Maladies cérébro-vasculaires (sauf hémiplégie)	1
Démence	1
Maladies pulmonaires chroniques	1
Maladies du tissu conjonctif	1
Ulcères oeso-gastro-duodénaux	1
Diabète sans complication	1
Maladies hépatiques légères	1
Hémiplégie	2
Maladies rénales modérées ou sévères	2
Diabète avec atteinte d'organe cible	2
Cancer	2
Leucémie	2
Lymphome	2
Myélome multiple	2
Maladie hépatique modérée ou sévère	2
Tumeur métastasée	6
SIDA	6

5. Annexe 5 : Maintien thérapeutique en fonction de la présence d'un score BASDAI disponible ou non à l'initiation de la biothérapie



BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

Comparaison du maintien thérapeutique des anti-TNF par rapport aux anti-IL17 dans la spondyloarthrite axiale, après échec d'un ou de plusieurs anti-TNF : étude rétrospective au CHU de Toulouse

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

Introduction : les anti-IL17 sont désormais une alternative au traitement par anti-TNF dans la spondyloarthrite axiale. Les études comparant les deux biothérapies sont encore rares. L'objectif de cette étude observationnelle était de comparer le maintien thérapeutique des anti-TNF par rapport aux anti-IL17 dans la spondyloarthrite axiale en échec d'anti-TNF et d'identifier les facteurs de survie thérapeutique.

Méthode : il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique au Centre Hospitalier Universitaire à Toulouse. La population étudiée était constituée de patients suivis pour une spondyloarthrite axiale radiographique ou non radiographique traités par anti-TNF ou anti-IL17 après échec d'au moins un anti-TNF.

Résultats : 338 patients ont été inclus. Il existait une différence de maintien thérapeutique des anti-TNF par rapport aux anti-IL17 en 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} ligne de traitement. La durée maximale de poursuite des anti-TNF était plus de 2 fois plus longue que celle des anti-IL17. La médiane de maintien thérapeutique dans le groupe anti-TNF était 9 fois plus grande que dans le groupe anti-IL17. Cette différence de maintien thérapeutique se maintenait en analyse univariée que les patients soient en 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} ou 5^{ème} ligne thérapeutique. La principale cause d'arrêt de la biothérapie était l'échec primaire dans les deux groupes. Les facteurs prédictifs de moindre maintien thérapeutique identifiés en dehors du type de traitement était l'antécédent de dépression et le sexe féminin.

Conclusion : dans notre étude, la survie thérapeutique des anti-IL17 est plus faible que celle des anti-TNF et ce quelle que soit la ligne thérapeutique.

TITRE EN ANGLAIS : Drug retention of anti-IL17 versus TNF inhibitors in patients with axial spondyloarthritis at the CHU of Toulouse, Pierre Paul Riquet Hospital, after the failure of one or more anti-TNF drugs.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : spondyloarthrite axiale, anti-IL17, anti-TNF, maintien thérapeutique

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directrice de thèse : Madame le Professeur Adeline RUYSSSEN-WITRAND