



Maintenance thérapeutique des anti-TNF α au cours des spondylarthrites en pratique quotidienne

MEMOIRE PRESENTE PAR

DOCTEUR MOUNIR AMINA

Née le 25 Aout 1988 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPECIALITE EN
MEDECINE

OPTION : RHUMATOLOGIE

Sous la direction de:

Professeur : HARZY Taoufik

Co-rapporteur : Pr. AKASBI Nessrine

Session Mai-2019



DEDICACES

A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie ce mémoire à...



A mes chers parents,

De tous les parents, vous étiez les meilleurs, vous avez su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Vous n'avez pas cessé de me soutenir et de m'encourager. Votre amour, votre générosité exemplaire et votre présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Vos prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Que ce travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur pour que vous demeuriez le flambeau illuminant notre chemin.

A mon cher mari,

Aucun mot ne saurait exprimer mon estime et mon profond amour.

Tu étais constamment une source de force, de motivation

et d'inspiration pour moi.

Ton soutien moral, ta gentillesse sans égale et ta présence m'ont permis

de concrétiser mes objectifs.

Les mots me manquent pour t'exprimer mon admiration profonde et ma

grande reconnaissance pour ta patience et tous les sacrifices que tu as

consentis au cours de cette période.

Que ce travail soit le témoignage de mon amour sincère et fidèle.

Que Dieu préserve notre union et nous procure un bonheur infini et un

avenir radieux.

A mes très chers frères,

Vous avoir tous à mes côtés est le baume de mon existence.

Vous étiez toujours mes fidèles accompagnants dans les moments les plus difficiles.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude pour l'épaule inconditionnelle que vous représentez pour moi.

Je ne saurais jamais exprimer mes sentiments fraternels et chers que j'éprouve pour vous tous.

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

REMERCIEMENTS

A notre cher Maître et Rapporteur, Monsieur le Professeur

Taoufik Harzy

C'est avec une grande émotion et un profond respect et estime que nous avons l'honneur d'écrire ce modeste mot afin de vous rendre hommage et de vous formuler notre profonde gratitude.

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir.

Nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui n'a jamais épargné d'efforts pour nous octroyer une formation meilleure. Vous avez montré à notre égard beaucoup de patience et un indéfectible soutien. Vos qualités humaines et professionnelles, votre rigueur et droiture nous serviront certainement d'exemple dans notre carrière.

Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués...

Aux Professeurs Abourazzak, Fatima Ezzahra et Tahiri Latifa

On n'oubliera jamais vos conseils, vos soucis de transmettre les connaissances, votre bienveillance et simplicité.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et profond respect.

A notre chère Professeur Nessrine Akasbi

De votre enseignement brillant et précieux, nous gardons les meilleurs souvenirs. Vos qualités humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué. Nous vous remercions vivement et nous vous exprimons notre profond respect et notre sincère gratitude.

Sommaire :

| | |
|--|----|
| <u>Liste des tableaux et figures</u> | 12 |
| <u>ABREVIATIONS</u> | 15 |
| <u>INTRODUCTION</u> | 18 |
| <u>PATIENTS ET METHODES</u> | 20 |
| I- <u>Patients :</u> | |
| II- <u>Méthodes:</u> | |
| <u>RESULTATS</u> | 25 |
| <u>I- Paramètres des patients au moment de l'inclusion:</u> | |
| 1. <u>Données sociodémographiques :</u> | |
| 2. <u>Caractéristiques de la spondyloarthrite :</u> | |
| 3. <u>Taux de maintenance thérapeutique du 1^{er} anti-TNFα :</u> | |
| 4. <u>Causes d'arrêt du 1^{er} anti-TNFα :</u> | |
| <u>II- Etude analytique : facteurs prédictifs d'arrêt d'anti-TNFα.....</u> | 34 |
| 1. <u>Analyse bi-variée:</u> | |
| 2. <u>Analyse multivariée:</u> | |
| 3. <u>Tableau récapitulatif :</u> | |
| <u>DISCUSSION</u> | 41 |
| <u>CONCLUSION</u> | 52 |
| <u>RESUME</u> | 54 |
| <u>BIBLIOGRAPHIE</u> | 57 |
| <u>ANNEXES</u> | 65 |

Liste des tableaux et figures :

✓ Tableaux:

- Tableau 1 : les caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée atteinte de spondylarthrite selon la poursuite ou non d'anti-TNF α .
- Tableau 2 : les caractéristiques cliniques de la spondylarthrite selon la poursuite ou non d'anti-TNF α .
- Tableau 3 : analyse d'association entre les scores et la maintenance thérapeutique
- Tableau 4 : analyse d'association entre les traitements associés à l'anti-TNF α et la maintenance thérapeutique
- Tableau 5 : analyse d'association entre les différents types d'anti-TNF α et leur maintenance thérapeutique
- Tableau 6: tableau récapitulatif montrant les associations entre les différents paramètres étudiés et la maintenance thérapeutique
- Tableau 7 : Comparaison de nos résultats avec différentes études sur la maintenance thérapeutique des anti- TNF α

✓ **Figures:**

- Graphique 1: Répartition des patients selon le sexe
- Graphique 2: Répartition des spondylarthrites selon la forme étiologique
- Graphique 3: Répartition des patients selon sévérité de la spondyloarthrite
- Graphique 4: Répartition des patients selon l'activité de la SpA (BASDAI)
- Graphique 5: Syndrome inflammatoire
- Graphique 6: Répartition des patients selon le retentissement fonctionnel
- Graphique 7 : répartition des patients selon le type de sacro-iliite
- Graphique 8: Répartition des patients selon le traitement associé (%)
- Graphique 9 : Répartition des patients selon le type d'anti-TNF α utilisé
- Graphique 10: Taux de maintenance thérapeutique des anti-TNF α (%)
- Graphique 11: Causes d'arrêt d'anti-TNF α

ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

ADA : adalimumab

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

Anti-TNF α : anti-Tumor Necrosis Factor α

ASAS: Assessment of Spondylo-Arthritis international Society

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

ATCD: Antécédents

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index

bDMARDS: biological Disease modifying anti rheumatic drugs

CRP: C-Réactive protein

csDMARDS: conventional synthetic Disease modifying anti rheumatic
drugs

ETN: étanercept

EULAR: European Ligue Againt Rheumatism

EVA : échelle visuelle analogique

GOL: golimumab

HLA B27: human leucocyte antigen B27

I.V. : intraveineuse

IFX : infliximab

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MTX : méthotrexate

RP : rhumatisme psoriasique

S.c.: sous-cutanée

SA : spondyloarthrite ankylosante

SAPHO : synovite, acné, pustulose, hyperostose et ostéite

SLZ : salazopyrine

SpA : spondyloarthrite

TNF α : tumor necrosis factor alpha

INTRODUCTION

Les spondylarthrites (SpA) sont un groupe de rhumatismes inflammatoires ayant en commun une topographie axiale et/ou périphérique avec une atteinte préférentielle de l'enthèse, un terrain génétique particulier et des manifestations extra-articulaires (1). Elles sont dues à une interaction complexe entre les facteurs environnementaux et les facteurs génétiques, entre autres l'antigène HLA-B27, avec déclenchement d'une cascade de réactions inflammatoires responsables de l'inflammation (2-5), la destruction et de l'ossification progressive des enthèses. Plusieurs cytokines pro-inflammatoires sont impliquées dans la physiopathologie des SpA, y compris le *tumor necrosis factor alpha* (TNF α). Dans ce sens, les avancées physiopathologiques ont permis de développer des thérapeutiques ciblées efficaces à effet symptomatique sur la SpA et notamment les traitements biologiques, entre autres les anti-TNF α . On se dispose actuellement de cinq anti-TNF α :

- quatre anticorps monoclonaux : infliximab (IFX), Remicade® et ses biosimilaires Remsima® et Inflectra® ; adalimumab (ADA), Humira® ; golimumab (GOL), Simponi® ; certolizumab pégol, Cimzia®
- et une protéine de fusion : étanercept (ETN), Enbrel®.

A travers une littérature abondante, les anti-TNF α ont prouvés qu'ils sont efficaces et bien tolérés au cours de la SpA. Ils permettent de réduire la douleur et la raideur articulaire et prévenir les complications de la SpA telles que l'ankylose et les déformations. Néanmoins, les données publiées sur la

Maintenance thérapeutique des anti-TNF α au cours des spondyloarthrites en pratique quotidienne

maintenance thérapeutique des anti-TNF α chez des patients atteints de SpA et dans les conditions de pratique clinique quotidienne sont actuellement limitées.

Nous évaluons dans notre étude, portant sur des patients non sélectionnés atteints de SpA, la maintenance thérapeutique des quatre d'anti-TNF α disponibles au Maroc dans les conditions de « vraie vie ». Nous analysons également les facteurs associés à la poursuite ou l'arrêt du 1^{er} anti-TNF α .

PATIENTS ET MÉTHODES

I- Patients :

1- Critères d'inclusion :

Tous les patients atteints d'une SpA pris en charge au service de rhumatologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès et traités par un anti-TNF α depuis au moins trois mois durant la période entre janvier 2010 et janvier 2018 ont été inclus. La SpA a été retenue selon les critères ASAS pour les formes axiales et périphériques (annexe 1) (6,7).

Les anti-TNF α ont été introduits selon les schémas thérapeutiques recommandées. Ainsi: la posologie de l'ETN était de 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg par semaine administré par voie sous-cutanée (s.c.); la posologie de l'ADA était de 40 mg deux fois par mois administré par voie s.c.; la posologie de l'IFX était d'une perfusion intra-veineuse de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines ; la posologie de GOL était d'une injection s.c. mensuelle de 50 mg.

Les anti-TNF α ont étaient parfois associés à un traitement de fond classique: le méthotrexate (MTX) ou la salazopyrine (SLZ).

I.1. Critères d'exclusion :

Les patients qui présentent une contre-indication à la mise d'un anti-TNF α à savoir : une tuberculose active prouvée, tumeurs ou hémopathies malignes ou insuffisance rénale chronique ou atteinte du système nerveux central ou insuffisance cardiaque congestive, ont été exclu de l'étude.

II-Méthodes :

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique. Différents données ont été recueillies à l'instauration du 1^{er} anti-TNF α :

- Les caractéristiques démographiques des patients : identité, âge, sexe.
- Les caractéristiques cliniques et biologiques de la SpA :
 - ✓ La durée d'évolution
 - ✓ Forme étiologique
 - ✓ L'activité de la maladie évaluée par le BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) (Annexe 2) (8). Il s'agit d'un auto-questionnaire comprenant 6 questions, évaluant chacune les principaux symptômes de la maladie. Une maladie était considérée comme active si BASDAI ≥ 4 .
 - ✓ Le retentissement fonctionnel évalué par le BASFI (*Ankylosing Spondylitis Functional Index*) (annexe 3) (9). Il évalue à travers 10 questions le statut fonctionnel du patient à un moment donné. Un retentissement fonctionnel était présent si BASFI ≥ 4 .
 - ✓ Syndrome inflammatoire biologique, objectivé par une C-Réactive Protéine (CRP) $> 6\text{mg/L}$ et une vitesse de sédimentation (VS) $> (\text{âge}/2)$ mm H1 pour l'homme et $> (\text{âge}+10)/2$ mmH1 pour la femme.

- ✓ Les facteurs de sévérité (10) :
 - un début précoce de la maladie ;
 - l'atteinte coxo-fémorale et les autres atteintes articulaires périphériques ;
 - la faible efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
 - le tabagisme ;
 - la présence d'un syndrome inflammatoire biologique (vitesse de sédimentation supérieure à 30 mm).
- ✓ La sacro-iliite à l'imagerie.
- ✓ Les données de l'efficacité, la tolérance, les effets indésirables et les arrêts d'anti-TNF α .

Pour répondre à l'objectif de cette étude, la maintenance thérapeutique a été définie comme « la durée entre l'introduction et la suspension d'anti-TNF α ». Les patients étaient censurés à la date d'arrêt thérapeutique, de switch thérapeutique, de fin de suivi thérapeutique ou de décès.

Les motifs d'arrêt thérapeutique étaient :

- Echec primaire défini comme l'absence d'efficacité depuis l'introduction du traitement,
- Echec secondaire défini comme l'absence d'efficacité après une période initiale d'efficacité de 3 à 6 mois
- Événement indésirable.

- Autres (décision personnelle du patient, grossesse, perte de suivi).

L'évaluation du taux de maintenance thérapeutique a été réalisé par le calcul du pourcentage des patients ayant poursuivi l'anti-TNF α en fonction du temps. La durée médiane de traitement et le taux de survie à 3, 6 et 12 mois ont été analysés. Les données étaient saisies et codées sur Excel puis analysées à l'aide du logiciel SPSS v20, en collaboration avec l'unité d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès. Les données descriptives ont été réalisées en premier. Les données qualitatives ont été exprimées en fréquence et en pourcentage. Les données quantitatives ont été exprimées en moyennes et en déviations standard ou en médiane et en intervalle. Une analyse bi-variée a été réalisée en comparant tous les paramètres recueillis entre le groupe ayant arrêté le traitement par un 1^{er} anti-TNF α et le groupe ayant poursuivi la réponse au 1^{er} anti-TNF α , afin de déterminer les facteurs associés à la maintenance thérapeutique. Un test du Chi² a été utilisé afin de comparer les patients qui ont poursuivi leur 1^{er} anti-TNF α et ceux qui l'ont arrêté selon les items qualitatifs. Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les résultats étaient rapportés sous forme de graphiques et de tableaux commentés.

RÉSULTATS

I- Paramètres des patients au moment de l'inclusion:

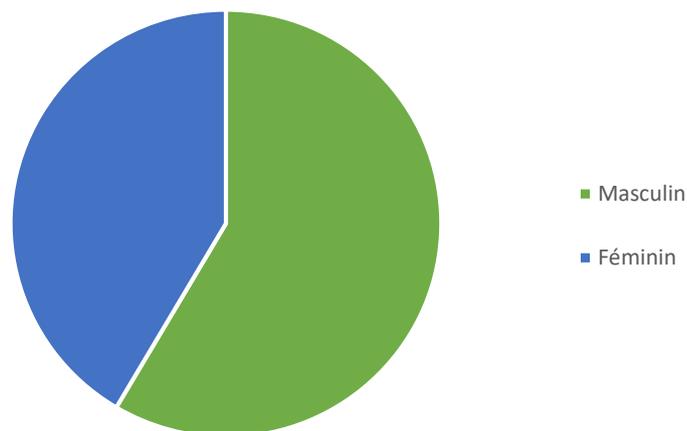
1. Données sociodémographiques :

1.1. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen des patients était de 36.89 ans \pm 11.33 [16-65] ans.

1.2. Répartition selon le sexe :

Une légère prédominance masculine a été constatée dans notre échantillon avec 48 hommes (soit 58.5%) et 34 femmes (soit 41,5%). Le sex-ratio (H/F) était de 1,41. (Graphique 1)



Graphique1: Répartition des patients selon le sexe

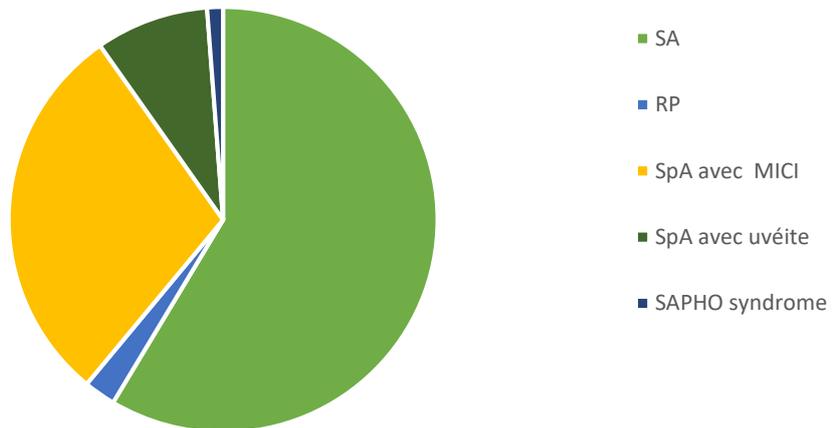
2. Caractéristiques de la spondyloarthrite :

2.1. Durée d'évolution :

La durée moyenne de l'évolution des symptômes était de 8.98 ans \pm 5.71 [0,33-27] ans.

2.2. Répartition des spondylarthrites selon la forme étiologique :

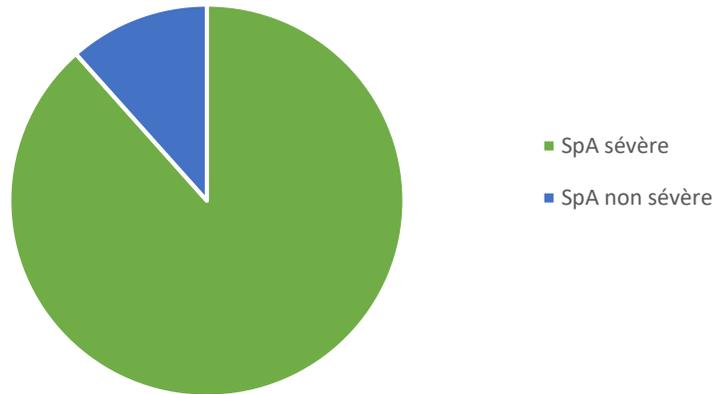
Parmi les quatre-vingt-deux patients, on retrouvait : 58.57% de spondylarthrite ankylosante (SA), 2.4 % de rhumatisme psoriasique (RP), 29.3% de SpA avec maladies inflammatoire chroniques des intestins (MICI), 8,53 % de SpA avec uvéite, 1.2 % de syndrome de SAPHO (synovite, acné, pustulose, hyperostose et ostéite) (Graphique 3).



Graphique 2: Répartition des spondylarthrites selon la forme étiologique

2.3.Sévérité de la spondylarthrite :

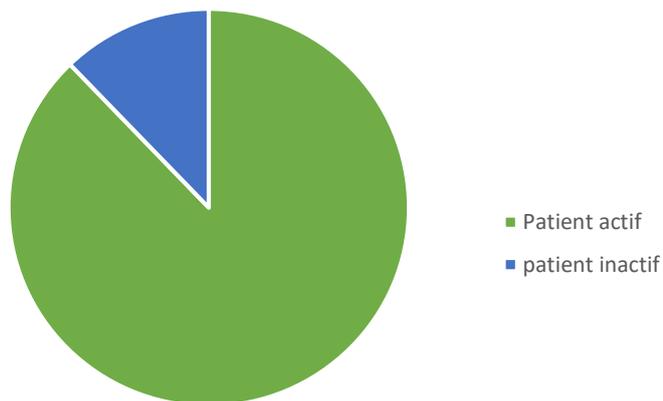
Dans notre étude nous avons noté que la majorité des malades avaient une SpA sévère dans 80,5 % des cas, alors que 19,5% des patients présentaient une maladie non sévère (Graphique 3).



Graphique 3: répartition des patients selon sévérité de la spondyloarthrite

2.4. Activité de la maladie :

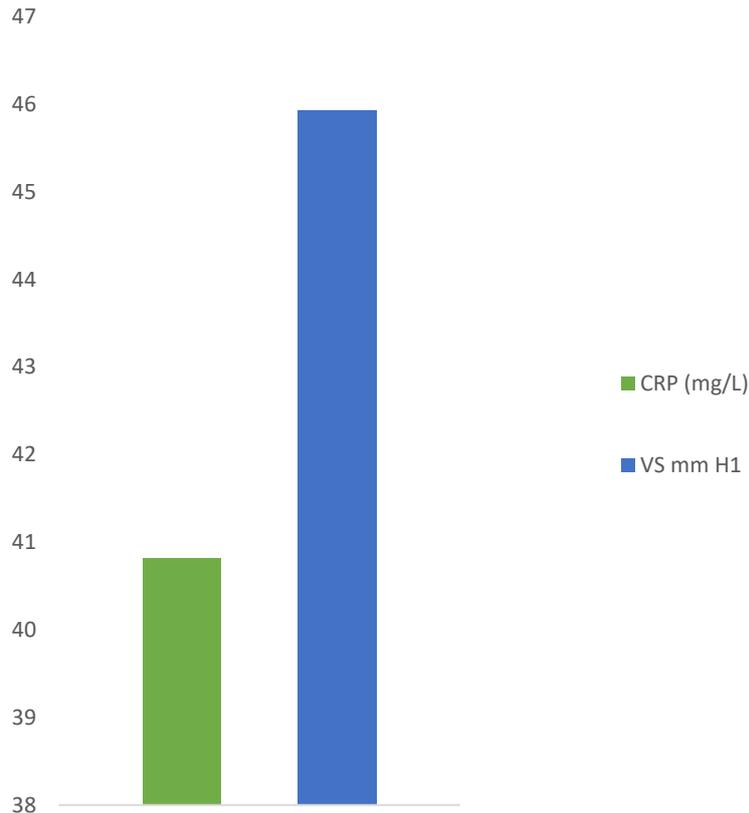
Selon le score BASDAI, nous avons retrouvé 71 patients qui avaient une maladie active avec un BASDAI ≥ 4 (soit 87,80%) dans notre population d'étude (Graphique 4). Le taux moyen de BASDAI était de $4,89 \pm 1,45$ [1-9,9].



Graphique 4 : Répartition des patients selon l'activité de la SpA (BASDAI)

2.5. Syndrome inflammatoire biologique:

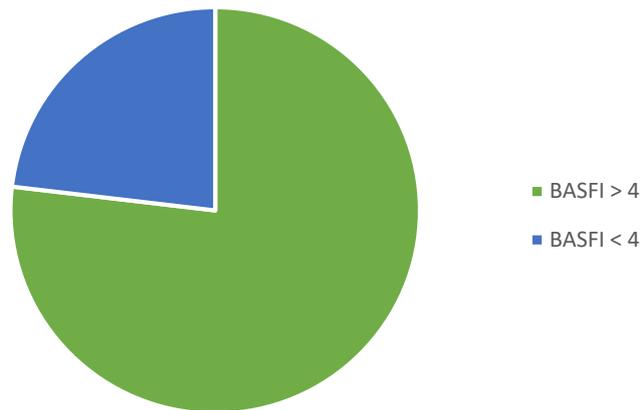
Les valeurs moyennes de la VS et de la CRP étaient successivement de 40,82 mm H1 \pm 30,76 [1,120] et de 45,93 mg/L \pm 67,31 [0,343] (Graphique 5).



Graphique 5: syndrome inflammatoire

2.6. Retentissement fonctionnel :

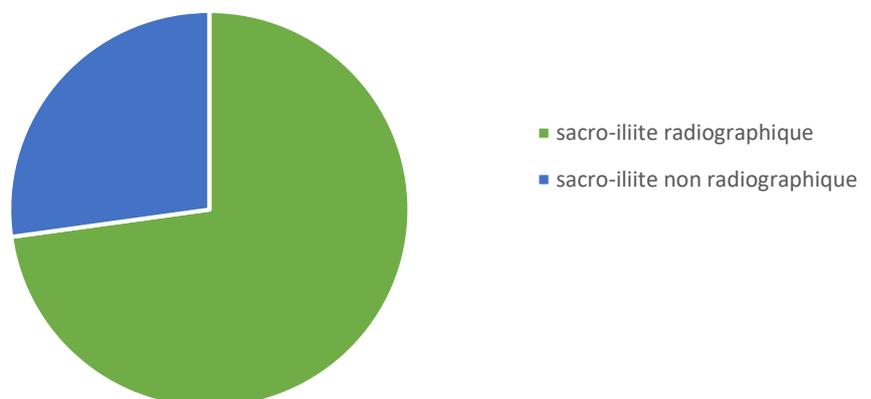
63 patients (76,82 %) avaient un retentissement fonctionnel objectivé par un BASFI \geq 4 (Graphique 6). Le taux moyen de BASFI était de 5,16 \pm 1,86 [1-9,5].



Graphique 6 : Répartition des patients selon le retentissement fonctionnel

2.7. Définition de la sacro-iliite selon l'imagerie :

Chez notre population, 72,8 % des patients avaient une sacro-iliite radiographique retenue selon la classification de Forestier (annexe 4) sur une radiographie standard du bassin de face : ces patients ont été nommés ayant une sacroiliite radiographique. Alors que 27,2% des malades avaient une sacro-iliite non radiographique retenue sur l'IRM (Graphique 7).

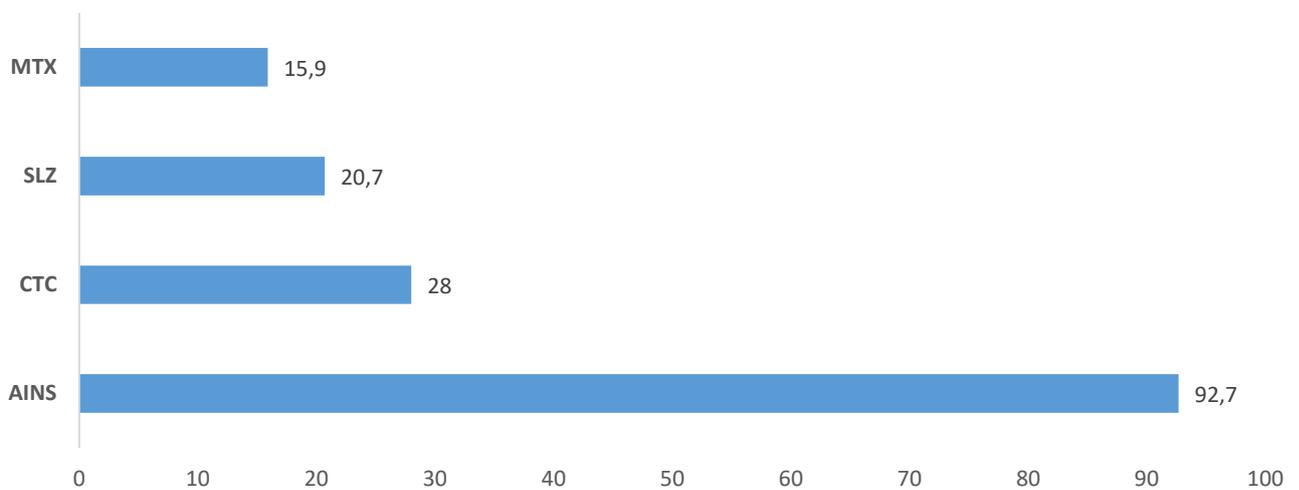


Graphique 7: répartition des patients selon le type de sacro-iliite

2.8. Traitements associés à l'instauration du 1^{er} anti-TNF α :

Les AINS étaient associés à l'anti-TNF α dans 92,7 %. La corticothérapie était associée dans 28% des cas. Un *conventional synthetic Disease modifying anti rheumatic drugs* (cs-DMARD) était associé dans 27 cas soit 33% des patients porteurs de SpA. 20,7% des patients étaient sous SLZ et 15,9% sous MTX.

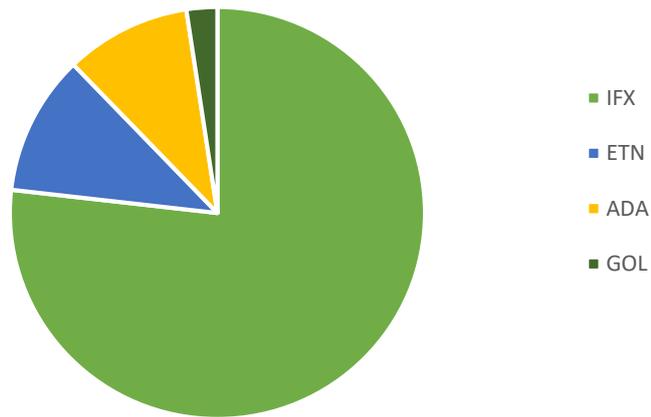
(Graphique 8)



Graphique 8: Répartition des patients selon le traitement associé (%)

2.9. Répartition des anti-TNF α :

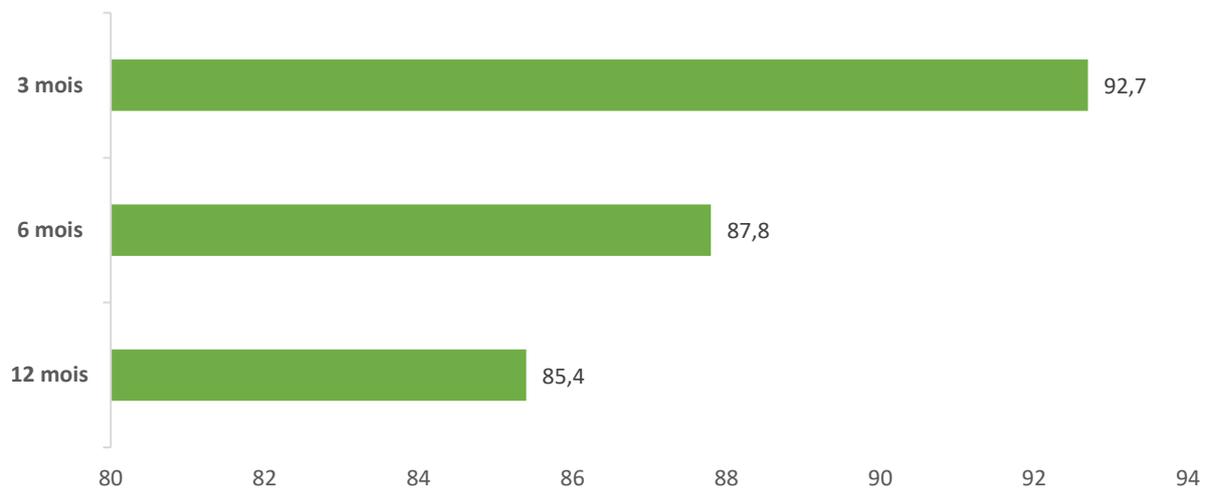
La majorité des patients recevaient comme 1^{er} anti-TNF α l'infliximab dans 76,8% des cas, suivi de l'étanercept dans 11% des cas, l'adalimumab dans 9,8 % et du golimumab dans 2,4% des cas. (Graphique 9)



Graphique 9 : Répartition des patients selon le type d'anti-TNF α utilisé

3. Taux de maintenance thérapeutique du 1^{er} anti-TNF α :

Le délai du suivi moyen lors d'un traitement par 1^{er} anti-TNF α était de 3.17 +/- 2.07 [1-9] ans. Le taux de maintenance thérapeutique des anti-TNF α était successivement de 92.7%, 87.8%, 85.4% à 3, 6 et 12 mois (Graphique 10).



Graphique 10: taux de maintenance thérapeutique des anti-TNF α (%)

4. Causes d'arrêt du 1^{er} anti-TNF α :

Au cours de la période de l'étude, il y a eu 16 cas d'arrêts du traitement par le 1^{er} anti-TNF α pour les causes suivantes (graphique 11) :

4.1.Echec primaire : 0 cas

4.2.Echec secondaire :

La prévalence d'arrêt du traitement par anti-TNF α pour échec secondaire variait selon le type d'anti-TNF α . On note :

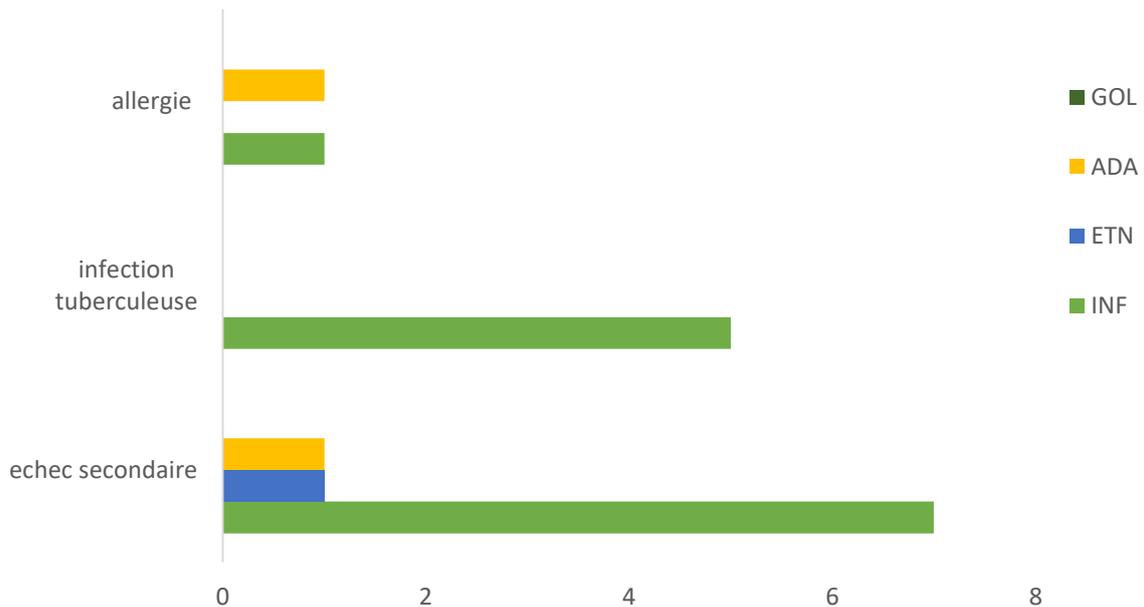
- 07 cas pour l'infliximab soit 11.1% de la population,
- 01 cas pour l'éta nercept,
- 01 cas pour l'adalimumab.

4.3.Infection :

Les arrêts de traitements secondaires à la survenue d'une infection étaient de 05 cas. Il s'agissait de cas d'infection tuberculeuse sous infliximab.

4.4.Allergie :

Deux cas d'allergie cutanée ont été notés dans notre population d'étude. Il s'agissait d'un cas pour l'adalimumab et d'un cas pour l'infliximab.



Graphique 11: causes d'arrêt d'anti-TNF α

II- Etude analytique : facteurs prédictifs d'arrêt d'anti-TNF α :

1. Analyse bi-variée:

1.1. Analyse des paramètres sociodémographiques (tableau 1):

- Age :

Dans notre échantillon nous avons constaté que l'âge moyen des sujets ayant poursuivi le traitement par anti-TNF α était de 35,6 ans, alors qu'il était de 44,2 ans chez les sujets ayant arrêté l'anti-TNF α . Par conséquent, un âge moyen plus avancé était associé à l'arrêt d'anti-TNF α ($p=0,014$).

- Sexe :

La poursuite de l'anti-TNF α n'était pas associée au sexe masculin dans notre étude ($p = 0,366$).

Tableau 1 : les caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée atteinte de spondylarthrite selon la poursuite ou non d'anti-TNF α

| Paramètres sociodémographiques | Poursuite d'anti-TNFα | Arrêt d'anti-TNFα | <i>p value</i> |
|---------------------------------------|--|--|-----------------------|
| Age moyen (ans) | 35,63 +- 10,99 | 44,25+- 10,85 | 0,014 |
| Sexe masculin (%) | 51,21 | 7,31 | 0,366 |

1.2. Analyse des caractéristiques de la spondylarthrite :

Tableau 2 : les caractéristiques cliniques de la spondylarthrite selon la poursuite ou non d'anti-TNF α

| Variable | Poursuite d'anti-TNFα | Arrêt d'anti-TNFα | P value |
|---------------------------------|--|--|----------------|
| Durée d'évolution (ans) | 9,10 +- 5,86 | 8,25 +- 4,84 | 0,635 |
| SpA sévère (%) | 70,73 | 9,75 | 0,177 |
| Sacro-iliite radiographique (%) | 62,19 | 9,75 | 0,418 |
| RP (%) | 1,21 | 1,21 | 0,273 |
| SAPHO Syndrome (%) | 1,21 | 0 | 0,854 |
| SpA avec MICI (%) | 24,4 | 4,87 | 0,489 |

Aucune des caractéristiques de la SpA n'est associée à l'arrêt du 1^{er} anti-TNF α . La durée moyenne d'évolution de la SpA chez nos patients ayant eu échec à l'anti-TNF α était moins élevée (8,25 ans) par rapport aux patients ayant répondu à l'anti-TNF α (9,10 ans), mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs ($p=0,635$).

1.3. Analyse des outils d'évaluation de la spondylarthrite :

Tableau 3 : analyse d'association entre les scores et la maintenance thérapeutique

| Variable | Poursuite d'anti-TNFα | Arrêt d'anti-TNFα | <i>P value</i> |
|-----------------|--|--|-----------------------|
| VS (mm H1) | 39,11+- 30,35 | 50,75 +- 32,60 | 0,228 |
| CRP (mg/L) | 44,36 +- 64,77 | 55,08 +- 83,32 | 0,613 |
| Moyenne BASDAI | 4,84 +- 1,39 | 5,17 +- 1,81 | 0,469 |
| Moyenne BASFI | 5,19 +- 1,85 | 4,96 +- 1,95 | 0,697 |

Il n'y avait pas d'association entre la poursuite d'anti-TNF α et le BASDAI, BASFI ou le syndrome inflammatoire biologique important, avec des valeurs p successivement de : 0,469 ; 0,697 et 0,569.

1.4. Analyse des traitements associés à l'anti-TNF α :**Tableau 4 : analyse d'association entre les traitements associés à l'anti-TNF α et la maintenance thérapeutique :**

| Variable | Poursuite d'anti-TNF α | Arrêt d'anti-TNFα | <i>P value</i> |
|-----------------|---|--|-----------------------|
| AINS (%) | 80,48 | 12,2 | 0,391 |
| MTX (%) | 13,41 | 2,44 | 0,607 |
| SLZ (%) | 13 | 4 | 0,211 |

Les patients étant sous AINS, MTX ou SLZ étaient plus fréquemment répondeurs au 1^{er} anti-TNF α par rapport aux autres patients sans être statistiquement significatif, avec des valeurs de p successivement de 0,391; 0,607 et 0,211.

1.5. Analyse des différents types d'anti-TNF α :**Tableau 5 : analyse d'association entre les différents types d'anti-TNF α et leur maintenance thérapeutique**

| Variable | Poursuite d'anti-TNF α | Arrêt d'anti-TNFα | <i>P value</i> |
|-----------------|---|--|-----------------------|
| Infliximab (%) | 54 | 10 | 0,481 |
| Adalimumab (%) | 6 | 1 | 0,729 |
| Etanercept (%) | 8 | 1 | 0,608 |
| Golimumab (%) | 2 | 0 | 0,727 |

Aucune association entre le type du 1^{er} anti-TNF α et la maintenance thérapeutique n'a été observée, quel que soit pour les anticorps monoclonaux ou pour les récepteurs solubles du TNF α .

2. Analyse multivariée :

Une analyse multivariée n'avait pas été réalisé car uniquement un seul facteur sortait associé à l'arrêt du 1^{er} anti- TNF α .

3. Tableau récapitulatif :

Tableau 6 : tableau récapitulatif montrant les associations entre les différents paramètres étudiés et la maintenance thérapeutique

| Paramètre étudié | Poursuite d'anti-TNF α | Arrêt d'anti-TNF α | <i>p value</i> |
|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------|
| Age moyen (ans) | 35,63 +- 10,99 | 44,25+- 10,85 | 0,014 |
| Sexe masculin (%) | 51,21 | 7,31 | 0,366 |
| Durée d'évolution (ans) | 9,10 +- 5,86 | 8,25 +- 4,84 | 0,635 |
| SpA sévère (%) | 70,73 | 9,75 | 0,177 |
| Sacro-iliite radiographique (%) | 62,19 | 9,75 | 0,418 |
| RP (%) | 1,21 | 1,21 | 0,273 |
| SAPHO Syndrome (%) | 1,21 | 0 | 0,854 |
| SpA avec MICI (%) | 24,4 | 4,87 | 0,489 |
| VS (mm H1) | 39,11+- 30,35 | 50,75 +- 32,60 | 0,228 |
| CRP (mg/L) | 44,36 +- 64,77 | 55,08 +- 83,32 | 0,613 |

| | | | |
|----------------|--------------|--------------|-------|
| Moyenne BASDAI | 4,84 +- 1,39 | 5,17 +- 1,81 | 0,469 |
| Moyenne BASFI | 5,19 +- 1,85 | 4,96 +- 1,95 | 0,697 |
| AINS (%) | 80,48 | 12,2 | 0,391 |
| MTX (%) | 13,41 | 2,44 | 0,607 |
| SLZ (%) | 13 | 4 | 0,211 |
| Infliximab (%) | 54 | 10 | 0,481 |
| Adalimumab (%) | 6 | 1 | 0,729 |
| Etanercept (%) | 8 | 1 | 0,608 |
| Golimumab (%) | 2 | 0 | 0,727 |

DISCUSSION

Les spondylarthrites est un groupe de rhumatismes inflammatoires ayant en commun une topographie axiale et/ ou périphérique avec une atteinte préférentielle de l'enthèse (insertion des ligaments et tendons), un terrain génétique particulier (HLA-B27 notamment), des manifestations extra-articulaires (uvéite, psoriasis, entérocolopathie), et une absence d'auto-anticorps (11).

Le groupe des spondyloarthrites inclut les entités nosologiques suivantes: spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, arthrite réactionnelle, rhumatismes associés aux entérocolopathies inflammatoires, spondyloarthrites indifférenciées et le syndrome « synovite, acné, pustulose, hyperostose et ostéite» dit SAPHO (dont la position est discutée au sein du groupe) (11).

Les raisons du regroupement de ces maladies sont le partage de nombreuses caractéristiques cliniques et radiologiques avec un terrain génétique commun. D'un point de vue clinico-radiologique, ces maladies associent à des degrés différents, un syndrome axial (ou pelvi-rachidien), un syndrome périphérique articulaire, un syndrome enthésitique et un syndrome extra-rhumatologique (uvéite, psoriasis, balanite, urétrite, diarrhée, entérocolopathie inflammatoire). Le syndrome axial traduit l'inflammation des enthèses du rachis et des sacro-iliaques. Il en résulte une raideur axiale évoluant vers une ankylose rachidienne. Le syndrome enthésopathique est la traduction clinique de l'enthésite. Il concerne surtout les enthèses des membres inférieurs. Le syndrome articulaire périphérique

est représenté classiquement par une oligoarthritis des membres inférieurs touchant volontiers les grosses articulations. L'atteinte coxofémorale est fréquente et redoutable (coxite). On peut noter également des arthrites des interphalangiennes distales ou des dactylites (doigt « en saucisse ») en particulier dans le rhumatisme psoriasique.

Une nouvelle terminologie a été proposée, permettant de décrire au mieux le phénotype clinico-radiographique d'un patient atteint de SpA et déterminer une stratégie thérapeutique bien ciblée (12).

On parle alors de :

- ✓ Spondyloarthrite axiale :
 - Radiographique (avec sacro-iliite radiographique) = spondylarthrite ankylosante (SA).
 - Non radiographique (sans sacro-iliite radiographique)
- ✓ Spondyloarthrite périphérique articulaire :
 - Erosive
 - Non érosive
- ✓ Spondyloarthrite périphérique enthésitique

On ajoute les éventuelles manifestations extra-articulaires concomitantes pour mieux caractériser la SpA. Par exemple:

- ✓ spondyloarthrite axiale non radiographique avec uvéite

- ✓ spondyloarthrite périphérique articulaire érosive avec psoriasis, etc

La physiopathologie de la SpA est complexe et reste mal connue à ce jour. Elle s'agit d'une maladie fortement liée à l'HLA-B27 (13). Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'induction de la SpA par l'HLA-B27. La plus ancienne est celle du « peptide arthritogène » (14) selon laquelle l'HLA-B27 serait capable de lier un peptide endogène au récepteur des lymphocytes T (LT) CD8+ cytotoxiques et induirait leur activation. Les LT CD8+ auto-réactifs sont les acteurs d'une réponse pro-inflammatoire responsable des symptômes articulaires observés au cours de la SpA (15). Une hypothèse complémentaire est celle du « mimétisme moléculaire » (14): des peptides dérivés de micro-organismes bactériens sont à l'origine de l'activation initiale des LT CD8+. Les LT CD8+ produisent des cytokines pro-inflammatoires essentiellement l'IL 17 et le TNF alpha qui seraient à l'origine d'une inflammation pathogène, principalement par l'intermédiaire des neutrophiles activés. Autre que l'HLA-B27, la SA est liée au gène IL23R codant pour la sous-unité spécifique du récepteur à l'IL23(16). Ce récepteur a été exprimé au niveau des enthèses, l'oeil, l'aorte et la muqueuse digestive au cours d'un modèle animal de spondyloarthrite. L'IL23 est une des cytokines clé de la différenciation des LT CD4+ naïfs en LT effecteurs producteurs d'IL-17 : lymphocytes Th17. Ces dernières sont spécialisées dans la réponse dirigée contre des pathogènes extracellulaires (notamment dans le tube

digestif) et sont mis en cause dans plusieurs pathologies auto-immunes telles que les MICI et le psoriasis.

Ce processus inflammatoire déclenché, touche une cible anatomique principale dans les SpA qui est l'enthèse. Cette dernière est définie comme la zone d'insertion osseuse des tendons, des ligaments, des capsules et des fascias. L'inflammation semble débuter dans la plaque osseuse sous chondrale (sous le fibrocartilage contenu dans l'enthèse). L'infiltrat inflammatoire à cet endroit provoque tout d'abord une érosion constituant le premier signe radiologique discret du foyer inflammatoire. Le processus inflammatoire gagne par la suite les espaces ostéo-médullaires sous-jacents: c'est l'ostéite. Le processus de cicatrisation conduit à une fibrose ayant la caractéristique de s'ossifier. C'est à ce stade qu'apparaissent les enthésophytes. Ces mécanismes créent la triade érosion-ostéite-ossification. D'autre part, on peut observer de véritables synovites. A noter que le processus d'ossification est sous la dépendance de certains facteurs de croissance locaux (transforming growth factor- β , bone morphogenic protein s) (17,18), partiellement indépendants du TNF, pouvant expliquer en partie la dissociation entre inflammation et la progression de l'ossification au cours de la SpA.

Le diagnostic des SpA axiale et périphérique repose actuellement sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie rapportés dans les critères ASAS (*Assessment in Spondyloarthritis International Society*) (voir annexe).

L'apport majeur de ces critères est la prise en compte de la définition de la sacroiliite en IRM, pouvant remplacer l'atteinte radiographique, dans l'objectif de classer de façon plus fiable et plus précoce un patient atteint de SpA. Ces nouveaux critères de classification sont justifiés surtout avec l'avènement des anti-TNF α qui se sont révélés plus efficace dans la SpA non radiographique. Plusieurs études révèlent une bonne efficacité des anti-TNF α dans ces formes non radiographiques, en particulier celles récentes, avec des pourcentages de patients atteignant une réponse ASAS 40 entre 50 et 70 %, (contre 12 à 17 % dans les groupes placebo), ce qui est supérieur pour certains aux résultats des études contrôlées pivot de ces différents agents anti-TNF α dans des cas de spondylarthrites définies radiographiquement (19). L'étude CRESPE, qui est une étude randomisée contre placebo réalisée sur 60 patients atteints de SpA périphérique récente (< 12 semaines), a montré que l'initiation précoce d'un anti-TNF α permet d'obtenir rapidement une rémission, sans traitement symptomatique (20). Ces constats pourraient être en faveur d'une éventuelle « fenêtre d'opportunité » à l'instar de ce qui est connu dans d'autres maladies rhumatologiques inflammatoires, telle la polyarthrite rhumatoïde.

Bien qu'à ce jour, on ne dispose pas de traitement curatif de la SpA, les anti-TNF α sont des traitements symptomatiques très efficaces. Cinq molécules sont utilisées actuellement dans cette indication:

- quatre anticorps monoclonaux : infliximab, Remicade® et ses biosimilaires Remsima® et Inflectra® ; adalimumab, Humira® ; golimumab, Simponi® ; certolizumab pégol, Cimzia®
- et une protéine de fusion : étanercept, Enbrel®.

Conformément aux recommandations des deux sociétés marocaine et française de rhumatologie (20,21), l'instauration d'un traitement par un anti-TNF α doit être proposée aux patients dont la maladie est active et résistante aux traitements conventionnels.

Nombreuses études non contrôlées et contrôlées contre placebo ont fait état de l'efficacité remarquable des anti-TNF α dans le traitement des SpA. En 2016, Wei Liu et al. ont effectué une méta-analyse sur 1855 études englobant 2574 patients atteints de SA actifs traités avec des anti-TNF α et ont retrouvé que l'adalimumab, l'étanercept, le golimumab et l'infliximab étaient significativement plus efficaces que le placebo selon les réponses ASAS20, ASAS40 et BASDAI 50% (OR > 1) (22).

La preuve d'un effet structural n'est pas encore apportée par les études disponibles. Le suivi sur 2 ans de groupes importants de patients inclus dans des essais thérapeutiques avec l'infliximab et l'étanercept n'a pas montré de différence dans la progression du score mSASSS (score de lésions radiologiques axiales) comparativement à un groupe contrôle constitué de patients de la cohorte OASIS (23,24). Le débat de l'éventuel effet structural de ces traitements au cours

de la SpA reste ouvert, et nécessitera des études complémentaires, surtout en cas de SpA traitée bien précocement.

En « vraie vie », la réponse aux anti-TNF α est variable selon les individus. Certains patients obtiennent une rémission durable tandis que d'autres sont non-répondeurs ou présentent une perte d'efficacité secondaire. Ces échecs sont soit dus à :

- L'immunogénicité (25) qui correspond au développement d'anticorps dirigés contre des protéines reconnues comme appartenant au "non soi". La structure des anticorps monoclonaux anti-TNF est reconnue comme étrangère par l'organisme et conduit à la formation des ADAb (*Anti-Drug Antibodies*). Les données récemment publiées de la cohorte ARTIS (26), réalisé sur 1914 patients atteint de SpA axiale, rapportaient un meilleur taux de maintien du 1^{er} anti-TNF α lorsqu'il était administré en combinaison avec un csDMARD. Les anti-TNF α étudiés étaient : l'infliximab, l'adalimumab, l'étanercept, le golimumab, et le certolizumab pégol. Les csDMARD étaient représentés par le méthotrexate, la sulfasalazine et léflunomide.
- sous-dosage des patients en médicament.
- Ou au fait que le TNF α ne soit pas le seul impliqué dans la physiopathologie de la SpA.

Dans notre contexte, nos patients ont montré une excellente maintenance thérapeutique des quatre anti-TNF α disponibles au Maroc, avec

successivement des taux de 92.7%, 87.8%, 85.4% à 3, 6 et 12 mois et ceci au cours d'une période de suivi moyenne de 3,17 années. Ces résultats sont en accord avec ceux des études précédemment publiées comme le montre l'étude de S.Boussaid et al. et autres études (Tableau 6).

Tableau 7 : Comparaison de nos résultats avec différentes études sur la maintenance thérapeutique des anti- TNF α

| Auteurs | Année | Population étudiée | Anti-TNF α étudié | MT à 3 mois | MT à 4 mois | MT à 6 mois | MT à 12 mois | MT à 36 mois |
|----------------------------------|-------|--------------------|--------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| A.-S. Soubrier et al. (27) | 2015 | 193 (RP) | IFX ADA ETN GOL | - | - | - | 77 % | - |
| S. Boussaid et al. (28) | 2016 | 55 (SpA + PR) | IFX ADA ETN | 100% | - | 92% | 57% | - |
| Chiochan wisawakit P et al. (29) | 2018 | 138 (SA+ RP) | IFX ETN | -- | 55% - | - | - | 75% - 96% |
| Notre série | 2018 | 82 (SpA) | ETN ADA IFX GOL | 92.7% | - | 87.8% | 85.4% | - |

En outre, nous avons noté une diminution légère du taux de maintenance thérapeutique du 1^{er} anti-TNF α dans le temps. Ceci pourrait s'expliquer par la formation d'anticorps humains anti-TNF α . Cependant, le maintien d'un pourcentage élevé de patients poursuivant le traitement, et suivis jusqu'à la fin de

la période d'étude, indique que les anticorps inhibant l'anti-TNF α ne semblent pas être les seuls jouer un rôle important dans la maintenance de la réponse clinique.

Ces bons taux de poursuite thérapeutique du 1^{er} anti-TNF α témoignent de la bonne tolérance de ces traitements au cours de la SA. L'évaluation de la tolérance des anti-TNF a fait objet de plusieurs registres internationaux. L'OR (odds ratio) du risque d'infection sévère sous anti-TNF est proche de 1,0 selon les registres suédois (ARTIS) (30), britannique (BSRBR) (31) et américains (Unitedhealth, Medicare, NDBRD) (32). Pour le risque de néoplasie sous anti-TNF α , deux bases de données américaines et une canadienne ont montré que l'OR ajusté global est de 1,11 en termes de lymphoproliférations, de 0,91 en termes de cancers solides et de 0,98 en termes de néoplasies (33).

Par ailleurs, les causes d'arrêt des anti-TNF α sont très variables selon les études. Nos patients avaient arrêté leurs 1^{er} anti-TNF α essentiellement pour échec secondaire. La survenue de tuberculose a été notée dans 6,09% des cas et l'allergie à l'anti-TNF α dans 2,43% des cas. Il s'agit d'une excellente tolérance de des anti-TNF α utilisés malgré que le Maroc soit un pays d'endémie tuberculeuse et ceci grâce au respect de bonnes règles de prescription de ces traitements et de la surveillance étroite des patients sous biothérapie. Pour Chiowchanwisawakit et al (29), les causes d'abandon du 1^{er} anti-TNF α rapportent étaient premièrement la bonne réponse à l'anti-TNF α , suivie de la toxicité puis la non-observance. Aussi,

ils notent que les facteurs associés à l'arrêt de l'anti-TNF α étaient la bonne réponse au 1^{er} anti-TNF α , l'évaluation globale initiale du patient de 3 à 6/10, l'utilisation du léflunomide et l'infliximab. Soubrier et al. (27) ont identifié que la maladie cardiovasculaire était un facteur de risque indépendant d'arrêt thérapeutique pour le 1^{er} anti-TNF α , chez des patients atteints de RP. Dans notre étude, un âge plus avancé était associé à l'arrêt du traitement par 1^{er} anti-TNF α , toutes causes confondues.

Enfin, il faut mentionner que notre travail présente plusieurs points pertinents. Il s'agit d'une étude de « vraie vie » réalisée dans les conditions de pratique clinique quotidienne, en opposition aux conditions standardisées des essais cliniques randomisés, sur des patients non sélectionnés. En contrepartie, il y a certaines limites à l'interprétation de nos données, vu qu'il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique dont les effectifs constitutifs restent modestes. Dans ce sens, un registre national multicentrique de biothérapie a été lancé afin de recueillir les données sur la maintenance thérapeutique l'efficacité et la tolérance des biomédicaments et compléter l'expérience apportée par les essais randomisés.

CONCLUSION

Les anti-TNF α sont des médicaments efficaces et bien tolérés permettant souvent le contrôle des symptômes des patients ayant une spondylarthrite rebelle, que celle-ci soit axiale ou périphérique. Administrés de façon précoce chez un sujet bon répondeur, ils peuvent induire une rémission de la maladie. A la lumière de notre étude, nous confirmons, en « vraie vie », que les anti-TNF α sont des traitements bien tolérés dans la SpA et nous rassurons le clinicien sur leur utilisation en toute sécurité en présence d'un bilan initial correct et en respectant les règles de prescription et un suivi rigoureux. Une vigilance particulière sur les complications infectieuses est recommandée surtout vis-à-vis la tuberculose dans notre contexte marocain. En outre, la maintenance thérapeutique du 1^{er} anti-TNF α été élevée comparativement avec la littérature. Les facteurs d'arrêt du traitement par 1^{er} anti-TNF α étaient un âge avancé de nos patients.

RÉSUMÉ

Introduction:

Les anti-TNF α font partie de l'arsenal thérapeutique des SpA. Par ailleurs, leur utilité peut être évaluée par le taux de maintenance thérapeutique. L'objectif de notre étude est d'évaluer le taux de maintenance thérapeutique des anti-TNF α au cours des SpA et d'identifier leurs facteurs prédictifs d'arrêt chez cette population.

Patients et méthodes:

Etude transversale à visée descriptive et analytique, menée au service de rhumatologie CHU Hassan II de Fès sur la période s'étalant du mois de janvier 2009 au janvier 2018, incluant tous les patients atteints de SpA s et ayant été traités par un anti-TNF α selon le schéma thérapeutique habituel. L'évènement d'intérêt était l'arrêt du 1^{er} anti-TNF α afin de calculer le taux de maintenance thérapeutique à 3, 6 et 12 mois de suivi et d'identifier les facteurs prédictifs de cet arrêt.

Résultats :

82 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen des patients 36.89 ans \pm 11.33. Le sexe ratio H/F était de 1,41. La durée moyenne d'évolution était de 8.98 ans \pm 5.71. La répartition des différents types de SpA était de : 58.57% pour la SA, 2.4% de rhumatisme psoriasique, 29.3% de SpA avec MICI, 8,53% de SpA avec uvéite et 1,2% pour le SAPHO syndrome. Quatre types d'anti-TNF α ont été étudiés : l'infliximab chez 76,8% des patients, l'étanercept chez 11% des patients, l'adalimumab chez 9,8% des patients et le golimumab chez 2,4% des

Maintenance thérapeutique des anti-TNF α au cours des spondyloarthrites en pratique quotidienne patients. Le délai de suivi moyen lors d'un traitement par anti-TNF α était de 3.17 ans +/- 2.07. Il y a eu 16 cas d'arrêts du traitement pour échec secondaire suivi de la survenue de tuberculose puis l'allergie à l'anti-TNF α .. Ainsi la maintenance thérapeutique aux anti-TNF a été de 92.7%, 87.8%, 85.4% à 3, 6 et 12 mois. L'analyse bi-variée a retrouvé qu'un âge plus est un facteur prédictif d'arrêt d'anti-TNF α .

Conclusion :

Notre étude a montré une excellente maintenance thérapeutique des anti-TNF α au cours de la SpA, ce qui concorde avec les données de la littérature. Ces constats peuvent être expliqués par l'efficacité de ces traitements, d'une part, et de la satisfaction du patient et du médecin d'autre part.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ALAIN SARAUX. Définition, classification et épidémiologie des spondyloarthrites Séparer les atteintes axiales de celles à prédominance périphérique. la revue de praticien Vol. 68 _ Septembre 2018
- 2- Lipsky PE. Spondyloarthropathies: etiology and pathogenesis : 1998 In: Klippel JH, Dippe PA (eds) Rheumatology, 2nd edn, vol 1. Mosby, London, 6.12:1–8.
- 3- Chen-Hsiung and Al. Association of cigarette smoking with Chinese ankylosing spondylitis patients in Taiwan: a poor disease outcome in systemic inflammation, functional ability, and physical mobility Clinical Rheumatology 18 January 2013.
- 4- Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S and al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case–control study, using incident cases. Ann Rheum Dis, 2003; 62:835–84.
- 5- Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, Mikuls TR, Mudano AS, Burma M et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women’s Health Study. Am J Med 2002; 112:465–471.
- 6- Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Davis J, Dijkmans B et al: The

development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Annals of the rheumatic diseases* 2009, 68(6):770-776.

7- Zeidler H, Amor B: The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress. *Annals of the rheumatic diseases* 2011, 70(1):1-3.

8- SL, Garrett & TR, Jenkinson & Kennedy, L.G. & HC, Whitelock & GAISFORD, PM & Calin, Andrei. (1994). A new approach to defining disease status in AS: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *The Journal of rheumatology*. 21. 2286-91.

9- El Miedany, Y., Youssef, S., Mehanna, A. et al. Defining disease status in ankylosing spondylitis: validation and cross-cultural adaptation of the Arabic Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), and the Bath Ankylosing Spondylitis Global score (BASG). *Clin Rheumatol* 2008;27: 605.

10- Anna Dellyesa, Pierre Lafforguea, Thao Pham. Facteurs pronostiques dans les spondyloarthrites axiales. *Revue du rhumatisme monographies* 82 (2015) 7–

- 11- ALAIN SARAUX. Définition, classification et épidémiologie des spondyloarthrites Séparer les atteintes axiales de celles à prédominance périphérique. *la revue de praticien* Vol. 68 _ Septembre 2018
- 12- Claudepierre P, Wendling D, Breban M, et al. Spondylarthrite ankylosante, spondylarthropathies, spondylarthrites : de quoi parlons-nous ou comment mieux se comprendre ? *Rev Rhum* 2012 ; 79 : 377-8.
- 13- Schlosstein, L., Terasaki, P.I., Bluestone, R., and Pearson, C.M. (1973). High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N. Engl. J. Med.* 288, 704–706.
- 14- Smith J.A., Marker-Hermann E., Colbert R.A. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006 ; 20 : 571-591
- 15- Benjamin, R., and Parham, P. (1990). Guilt by association: HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *Immunol. Today* 11, 137–142.
- 16- Rueda B., Orozco G., Raya E., and al. The IL23R Arg381Gln non-synonymous polymorphism confers susceptibility to ankylosing spondylitis *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1451-1454
- 17- Wendling D., Cedoz J.P., Racadot E., and al. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis *Joint Bone Spine* 2007 ; 74 : 304-305

- 18- Francois R.J., Neure L., Sieper J., and al. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 713-720
- 19- Daniel Wendling, Clément Prati, Pascal Claudepierre, Xavier Guillot, Maxime Breban Non-radiographic spondyloarthritis: A theoretical concept or a real entity? *Joint Bone Spine*, Volume 79, Issue 6, December 2012, Pages 531-533
- 20- Rachid Bahiri, Linda Ichchou, Ahmed Bezza, Aicha Khalil, Boubker Sedrati, Saloua Larhrissi et Al. Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) pour la prise en charge thérapeutique des malades atteints de spondylarthrite ankylosante (SpA) grave. *Rev Mar Rhum* 2017;39: 3-18
- 21- Wendling D, Lukas C, Paccou J, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthrites. *Joint Bone Spine* 2014;81:6-14.
- 22- Liu, Wei & Wu, Yuan-hao & Zhang, Lei & Liu, Xiao-ya & X Bin Xue, B & L Bin Liu, B & Wang, Yi & Ji, Yang. (2016). Efficacy and safety of TNF- α inhibitors for active ankylosing spondylitis patients: Multiple treatment comparisons in a network meta-analysis. *Scientific Reports*. 6. 32768. 10.1038/srep32768.

- 23- Van der Heijde D, Landewé R, Einstein S et al. (2008) Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 58: 1324-31
- 24- Van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X et al. (2008) Ankylosing spondylitis study for the evaluation of recombinant infliximab therapy study group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 58: 3063-70
- 25- Pascal Hilliquin. Immunogénéicité des inhibiteurs du TNF: quelles implications en pratique? N°150 -TOME 16 - juin 2012- Réflexions rhumatologiques
- 26- Nissen MJ et al. The effect of comedication with a csDMARD on drug retention and clinical effectiveness of anti-TNF therapy in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Mar 25. doi: 10.1002/art.39691.
- 27- Soubrier Anne-Sophie; Bele-Philippe Peggy ; Cortet Bernard; Ramdane-Sebbane Nassima; Bacle-Boutry Marie-Astrid ; Lemeunier Lucie; et al. Treatment response, drug survival and safety of anti-tumour necrosis factor α therapy in 193 patients with psoriatic arthritis: A twelve-year “real life” experience. *Joint Bone Spine.* 82. 10.1016/j.jbspin.2014.08.001.
- 28- S. Boussaid ; S. Kochbati ; L. Baili ; DB. Ben ; F. Boussema. Maintenance thérapeutique des anti TNF au cours des Rhumatismes Inflammatoires

Chronique. Communications posters électroniques / Revue du Rhumatisme 83S
(2016) A163-A304

29- Chiowchanwisawakit, Praveena & Katchamart, Wanruchada & Osiri, Manathip & Narongroeknawin, Pongthorn & Chevairsakul, Parawee & Kitumnuaypong, Tasanee & Siripaitoon, Boonjing & Louthrenoo, Worawit. (2018). Effectiveness and Drug Survival of Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapies in Patients With Spondyloarthritis: Analysis From the Thai Rheumatic Disease Prior Authorization Registry. JCR: Journal of Clinical Rheumatology. 25. 1. 10.1097/RHU.0000000000000741.

30- Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. Ann Rheum Dis 2007;66:1339-44. Erratum in: Ann Rheum Dis 2007;66:1548.

31- Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A; et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). Ann Rheum Dis 2010;69:522-8.

32- Curtis JR, Xi J, Patkar N, Xie A, Saag KG, Martin C. Drug-specific and time-dependent risks of bacterial infection among patients with rheumatoid arthritis who were exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. Arthritis Rheum 2007;56:4226-7

33- Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et al. Risk of Herpes Zoster in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-TNF Agents. JAMA 2009;301:737-44.

ANNEXES

Annexe 1: critères diagnostiques d'une spondylarthrite inflammatoire (ASAS) :

Des formes axiales de spondylarthropathie

• Groupe expert ASAS (Sensibilité = 83% et Spécificité = 84%) :

Critères ASAS 2009 SPA axiale chez les patients avec rachialgies > 3 mois dont l'âge du diagnostic est < 45 ans.

| Critères ASAS 2009 des formes axiales | |
|--|---|
| Sacro-iliite à l'imagerie* + ≥ 1 signe de SPA** OU SHLA-B27 positif + ≥ 2 autres signes de SPA** | * Sacro-iliite à l'imagerie - inflammation fortement évocatrice de sacro-iliite à l'IRM ou - une sacro-iliite radiographique définie suivant les critères de New-York modifiés ** Signes de spondylarthrite - rachialgie inflammatoire - arthrite - enthésite (talon) - uvéite - dactylite - psoriasis - maladie de Crohn/rectocolite hémorragique - bonne réponse aux AINS - antécédent familial de SPA - HLA-B27 positif - CRP augmentée |
| Sensibilité 82,9% et spécificité 84,4% chez 649 patients rachialgiques | |

Des formes périphériques de spondylarthropathie

Critères ASAS 2009 des formes périphériques dont l'âge du diagnostic est < 45 ans

| Critères ASAS 2009 SPA périphérique chez les patients avec symptômes périphériques | |
|--|---|
| Arthrite ou enthésite ou dactylite + ≥ 1 autre signe de SPA OU Arthrite ou enthésite ou dactylite + ≥ 2 autres signes de SPA | Critères A : autres signes de SPA parmi : - Psoriasis - Maladie inflammatoire intestinale chronique - Antécédent récent d'infection - HLA-B27 positif - Uvéite - Sécro-iliite à la radiographie ou à l'IRM Critères B : autres signes de SPA parmi : - Arthrite - Dactylite - Enthésite - MICI - Antécédent familial de SPA |
| Sensibilité 75,0% et spécificité 82,2% chez 266 patients avec des syndromes périphériques | |

Annexe 2:

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Marquer d'un trait la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 48 heures.

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

Absent—————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—————Extrême

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

Absent—————Extrême

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

Absent—————Extrême

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

Absent—————Extrême

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

0 ——— $\frac{1}{2}$ ———1——— $\frac{1}{2}$ ——— 2 heures ou plus

Mode de calcul :

En premier lieu 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). Le score va donc de 0 à 100.

Référence

GARRETT S. JENKINSON T. KENNEDY L.G. WHITELOCK H. GAISFORD P. CALIN A. – A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol 1994 21 (12) 2286-2291.

Annexe 3:

BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

Marquer d'un trait la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 48 heures.

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 les chaussettes) ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

2. Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un moyen extérieur ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

3. Pouvez-vous atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

4. Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accouder sans utiliser vos mains ou toute autre aide ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

5. Pouvez-vous vous relever de la position « couché sur le dos » sans aide ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

6. Pouvez-vous rester debout sans soutien pendant 10 minutes sans ressentir de gêne ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

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 ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

8. Pouvez-vous regarder par-dessus votre épaule sans vous retourner ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

9. Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique (ex : mouvements de kinésithérapie jardinage ou sports) ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

10. pouvez-vous avoir des activités toute la journée que ce soit au domicile ou au travail ?

Sans aucune difficulté _____ Impossible

Mode de calcul :

La valeur du BASFI est la moyenne des valeurs obtenue aux 10 questions. Le score va donc de 0 à 100.

Référence

CALIN A. GARRETT S. WHITELOCK H. KENNEDY L.G. O'HEA J. MALLORIE P. JENKINSON T. – A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. J. Rheumatol. 1994 21 2281-2285.

Annexe 4:

Classification de Forestier :

- **Stade 0** : sacro-iliaques normales
- **Stade I**: déminéralisation de l'os sous-chondral avec léger flou de l'interligne, pseudo-élargissement irrégulier; les signes prédominent sur le pied de l'articulation dont les berges paraissent dentelées (en timbre de poste).
- **Stade II**: érosions, géodes et ostéosclérose de deux berges aboutissent à un aspect pommelé; L'interligne apparaît pincé.
- **Stade III**: l'interligne a disparu. L'ankylose est complète avec parfois des images de ponts osseux.

sacro-iliite = stade 2 à 4 bilatéral ou 3 à 4 unilatéral.