



**ÉCHEC DU PREMIER TRAITEMENT BIOLOGIQUE CHEZ LES PATIENTS
ATTEINTS DE SPONDYLARTHRITE : DONNEES DU REGISTRE
MAROCAIN DES THERAPIES BIOLOGIQUES DES MALADIES
RHUMATISMALES (RBSMR)**

Mémoire présenté par :

Docteur Salma MIKOU

Née le 03/12/1995 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : RHUMATOLOGIE

Sous la direction du Professeur : Harzy Taoufik

Rapporteur : Professeur Harzy Taoufik

Session Juin 2025

Pr. HARZY Taoufik
Chef du Service de Rhumatologie
CHU Hassan II - Fes
INPE : 101071603

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A mes parents :

Monsieur Mohammed MIKOU

Madame Naoual Amor

Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude, sans vous ce parcours n'aurait pas été possible. Vous avez été témoins de mes nuits blanches, de mes moments d'anxiété, et de mes efforts incessants pour arriver à ce jour. Vous avez su être là dans les moments de doute, apportant calme et sérénité, et m'aidant à surmonter chaque épreuve.

Votre soutien infatigable, votre amour et vos sacrifices ont été une source constante de motivation et de force tout au long de mes études. Votre confiance en moi m'a permis de surmonter les moments de doute et de persévérer dans l'accomplissement de mes objectifs.

Vous avez consenti de nombreux sacrifices et avez toujours cru en moi. Avec tout mon amour et ma reconnaissance, je vous dédie ce travail en espérant que vous serez fiers de moi.

A mon mari Reda El HAZZAZ

Tu as été une source de motivation et d'inspiration pendant toutes ces années et tout au long de ce travail ; tu as été patient et a consenti à de nombreux sacrifices, ton soutien sans faille et ton amour m'ont permis de traverser les moments de doute et de fatigue. Tu as toujours cru en moi, même lorsque je n'y arrivais plus.

J'admire profondément ton excellence en tant que médecin, ta rigueur et ton comportement exemplaire avec tes patients. Tu es un modèle pour moi, et j'espère, à travers ce parcours, pouvoir un jour incarner la même bienveillance, dévouement et professionnalisme que toi.

Trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond amour.

A ma petite fille d'amour Lilya El Haggag

Tu as rempli notre vie d'amour et de joie. À travers tes yeux, j'apprends chaque jour la beauté des petites choses et la force de l'amour inconditionnel. Ta présence m'a donnée la force de persévérer, de ne jamais abandonner, et de toujours viser l'excellence. Puisse dieu nous aider à te garantir une vie heureuse et un avenir prospère. Je t'aime ma fille chérie.

A mon frère et ma sœur, Nabil, Yousra

Vous avez contribué de près comme de loin à la réussite de ce travail, Je vous dédie ces quelques mots, car vous avez toujours été à mes côtés, dans les bons comme dans les mauvais moments. Votre soutien, vos encouragements et votre présence constante ont été des sources inestimables de force et de réconfort tout au long de ce parcours.

Vous avez partagé mes joies, mes doutes, mes peines, et avez toujours su m'apporter l'amour et la complicité qui m'ont permis d'avancer. Merci pour votre générosité, votre bienveillance et votre soutien sans faille. Vous êtes des piliers précieux dans ma vie, et je suis infiniment reconnaissante de vous avoir.

A ma belle-famille El Haggag

Vous m'avez accueillie comme votre fille et m'avez toujours encouragée dans la difficile voie que je mène. Je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude pour votre accueil, votre soutien et votre bienveillance tout au long de mon parcours. Vous avez toujours su être là, avec une générosité et une chaleur qui m'ont permis de me sentir chez moi. Votre amour et votre confiance ont été une source précieuse de réconfort et de motivation.

Merci pour votre présence constante, vos précieux conseils et votre soutien sans faille. Je suis profondément reconnaissante de vous avoir dans ma vie, et je vous dédie ce mémoire avec tout mon respect et ma reconnaissance.

*A mes amies, résidentes du service de rhumatologie et particulièrement : Oumaima
Ouati Idrissi et Hanane Arrech*

Je tiens à vous dédier ces quelques mots en toute reconnaissance et amitié. Votre soutien constant, vos encouragements et votre présence bienveillante ont été essentiels tout au long de ce parcours. Vous avez enrichi mes journées de rires, de complicité et de moments inoubliables. Cette aventure n'aurait pas été la même sans vous. Merci pour votre amitié sincère et pour avoir rendu chaque étape de cette spécialité plus légère et plus joyeuse.

Avec toute mon affection et ma gratitude

A tous mes amis,

Merci pour votre soutien, votre amitié et vos encouragements. Vous avez toujours été là, dans les moments de joie comme dans les moments difficiles. Votre présence a rendu ce parcours plus léger et plus agréable.

Je vous suis infiniment reconnaissante.

REMERCIEMENTS

A notre cher Maître, Monsieur le Professeur Taoufik Harzy :

C'est avec une grande émotion et un profond respect et estime que je vous écris ces mots afin d'exprimer ma profonde gratitude. Votre grandeur humaine reconnue par tous et votre souci pour mener à bien notre formation ne saurait nous laisser indifférents.

Je tiens à vous exprimer mon entière reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos efforts fournis, pour votre patience, votre soutien et vos judicieux conseils qui ont guidé nos réflexions.

Je souhaite vous témoigner ma sincère reconnaissance pour toutes les opportunités que vous m'avez offertes au cours de mon parcours. Grâce à vous, j'ai pu élargir mes horizons et acquérir un savoir précieux qui guidera mes futures actions. Votre soutien constant et vos enseignements m'ont permis de grandir, tant sur le plan intellectuel que personnel, et je vous en suis sincèrement reconnaissante.

Je vous réitère toute ma considération et tout mon respect, et je suis fière d'être votre disciple.

A notre chère Professeur Madame Nessrine Akasbi

Votre rigueur scientifique, votre souci constant de nous voir exceller et votre engagement envers notre réussite ont toujours été au cœur de vos préoccupations. Nous vous exprimons notre sincère gratitude pour avoir considérablement enrichi notre savoir et pour nous avoir accompagnés avec bienveillance tout au long de notre formation.

Votre exceptionnelle richesse scientifique a constamment nourri en nous une admiration profonde. À chaque fois que nous nous retrouvions dans l'impasse, vous faisiez preuve d'une grande pédagogie, en nous apportant des solutions claires et appropriées, nous permettant ainsi de dépasser nos difficultés avec sérénité.

Vos conseils, toujours pertinents et inspirants, demeureront gravés dans nos mémoires et continueront de nous orienter tout au long de notre carrière professionnelle.

Je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée. Votre soutien, vos conseils avisés et votre bienveillance ont été des sources inestimables de force et de motivation tout au long de mon parcours. Aucun mot ne saurait rendre pleinement hommage au respect et à l'estime que nous éprouvons à votre égard. Vous êtes un véritable modèle pour nous, et nous vous en sommes profondément reconnaissants.

A notre chère Professeur Madame Imane El Mezouar

Votre professionnalisme, allié à votre grande humanité, a toujours été un exemple pour nous. Vous avez su, avec une grande patience et une écoute attentive, nous guider tout au long de notre parcours, offrant des conseils précieux et une orientation claire. Votre présence constante, tant dans les moments de doute que de réussite, nous a apporté réconfort et assurance. Nous garderons en mémoire votre simplicité, votre accessibilité et la chaleur de vos encouragements. À travers ces mots, je souhaite vous exprimer ma sincère gratitude et vous faire part de l'admiration profonde que je ressens à votre égard.

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à l'ensemble des membres de
l'équipe paramédicale du Service de rhumatologie pour leur engagement et leur
collaboration précieuse.*

*Nous exprimons notre sincère reconnaissance à Madame Mouna Rikali, infirmière-
chef, pour l'aide inestimable qu'elle nous a apportée grâce à son professionnalisme
et sa bienveillance. Au-delà de ses responsabilités au sein du service, nous lui
adressons toute notre gratitude, toujours présente pour nous.*

À Madame Soukaina et Mademoiselle Fahima,

*Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien précieux et votre
bienveillance.*

Avec toute mon amitié,

*A tous ceux qui ont cru en moi, tous ceux qui m'ont supporté et tous
ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

*" Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, Je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères. "*

Extrait du Serment d'Hippocrate.

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	11
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES TABLEAUX	13
ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION	16
PATIENTS ET METHODES.....	21
I. Patients	22
II. Critères d'inclusion	22
III. Critères d'exclusion	22
IV. Objectif	23
V. Méthode	24
1. Définition	24
2. Caractéristiques sociodémographiques	24
3. Caractéristiques de la spondylarthrite	24
VI. L'analyse statistique	25
RESULTATS	26
I. Description de la population.....	27
1. Données sociodémographiques.....	27
1.1. Répartition selon le sexe.....	27
1.2. Répartition selon l'âge	28
1.3. Antécédents des patient.....	28
II. Caractéristiques des patients	29

1. Durée d'évolution.....	29
2. Tableau clinique.....	29
3. Biologie.....	29
III. Manifestations extra-articulaires	31
IV. Activité de la maladie	32
V. Traitement	32
VI. Échec du premier traitement biologique.....	35
1. Prévalence de l'échec du 1 ^{er} traitement biologique	35
2. Caractéristiques de la population ayant fait un échec au premier biologique.....	36
2.1. Caractéristiques démographiques	36
2.2. Caractéristiques cliniques	36
2.3. Caractéristiques biologiques	37
2.4. Manifestations extra-articulaires.....	38
VII. Étude analytique	39
1. Évolution et nombre d'échec	39
2. Analyse bivariée.....	39
DISCUSSION	41
CONCLUSION	47
RÉSUMÉ	49
BIBLIOGRAPHIE.....	52
ANNEXES	57

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Répartition des patients selon le sexe.....	27
Figure 2. Antécédents des patients	28
Figure 3. Caractéristiques cliniques des patients.....	30
Figure 4. Prévalence des manifestations extra-articulaires	31
Figure 5. Répartition des différents traitements biologique.....	34
Figure 6. Échec du premier traitement biologique selon le type de traitement biologique	35

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Récapitulatif des caractéristiques des patients inclus (données de base).....	33
Tableau 2. Caractéristiques des patients en échec du premier traitement biologique.....	38
Tableau 3. Caractère biologique et évaluation des patients à chaque visite et facteurs associés à l'échec du premier traitement biologique	40

ABREVIATIONS

ADA	: Adalimumab
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AP	: Arthrite psoriasique
AR	: Arthrite réactionnelle
ASDAS CRP	: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	: Bath ankylosing spondylitis functional index
bDMARD	: Médicament biologique antirhumatismal modificateur de la maladie
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CRP	: protéine C-réactive
CZP	: Certolizumab pegol
Dmards	: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
ESR	: vitesse de sédimentation des érythrocytes
ETN	: Etanercept
GOL	: Golimumab
HTA	: Hypertension artérielle
IDR	: intradermoréaction a la tuberculine
IFX	: Infliximab
MICI	: Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
RBSMR	: Registre de Biothérapies de la Société Marocaine de Rhumatologie
SA	: Spondylarthrite ankylosante

SpA : Spondylarthrite

SpA-MICI : Arthrite liée à une maladie inflammatoire de l'intestin

Tb : tuberculose

TNF alpha : Facteur de Nécrose Tumorale alpha

uSpA : Spondylarthrite indifférenciée

VS : vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

La spondylarthrite (SpA) est un groupe de maladies rhumatismales inflammatoires qui touchent le plus souvent les sites où les ligaments et les tendons s'attachent aux os, appelés « enthèses ». Cela peut également impliquer d'autres endroits comme la peau, les intestins et les yeux [1]. Le groupe d'étude européen sur la spondyloarthropathie (ESSG) a identifié cinq sous-types principaux de SpA sur la base des critères de classification proposés. Il comprend la spondylarthrite ankylosante (SA), l'arthrite réactionnelle (AR), l'arthrite psoriasique (AP), l'arthrite liée à une maladie inflammatoire de l'intestin (SpA-MICI) et la spondylarthrite indifférenciée (uSpA) [2].

La spondylarthrite englobe un éventail de maladies présentant des manifestations cliniques variées. Les signes caractéristiques sont la présence de rachialgies inflammatoires, se manifestant par une gêne prolongée dans le bas du dos et de fessalgies inflammatoires unilatérales ou à bascule, durant plus de trois mois, avec une amélioration lors de l'activité physique, une exacerbation au repos, une réponse positive aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ainsi que la présence d'une raideur matinale de plus de 30 minutes. Cette affection touche principalement les jeunes individus, souvent pratiquants du sport ou d'autres activités physiques [3]. De plus, il existe une prédisposition familiale et une association notable avec des gènes spécifiques du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), en particulier le HLA-B27 [4]. Bien que la cause exacte et le développement de la spondylarthrite demeurent inconnus, il semble que le composant génétique soit principalement lié à la pathogenèse de cette maladie. De nombreuses études ont montré l'implication

des micro-organismes dans l'initiation de la maladie. D'un point de vue génétique, la SpA présente une forte association avec l'antigène du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, en particulier le HLA-B27 [2].

La spondylarthrite peut se manifester sous diverses formes, notamment des lésions de la colonne vertébrale, une arthrite périphérique (c'est-à-dire un gonflement et une inflammation d'une ou plusieurs articulations), une enthésopathie (un trouble impliquant la fixation d'un tendon ou d'un ligament à un os) et une affection extra-articulaire. [5]

La physiopathologie de la spondylarthrite implique un rôle central joué par le facteur de nécrose tumorale alpha ($\text{TNF}\alpha$), une cytokine pro-inflammatoire. Il a été identifié que les thérapies ciblées dirigées contre le $\text{TNF}\alpha$, telles que les anticorps et les récepteurs solubles, ont un impact significatif sur le contrôle de la maladie en atténuant les symptômes associés à l'inflammation [6].

Le domaine thérapeutique de la spondylarthrite a fait des avancées significatives grâce à l'introduction des thérapies biologiques. Malgré l'utilisation généralisée de ces traitements, prédire la réponse du patient avant l'initiation du traitement reste un défi. Les inhibiteurs du TNF alpha, comprenant l'infliximab (IFX), l'étanercept (ETN), l'adalimumab (ADA), le golimumab (GOL) et le certolizumab pegol (CZP), sont généralement considérés comme le traitement biologique de première intention par un médicament antirhumatismal biologique modificateur de la maladie (bDMARD) pour la spondylarthrite [7]. Ils se caractérisent par de multiples avantages, tels que leur efficacité à réduire l'inflammation, à améliorer les symptômes et à

ralentir la progression de la maladie. D'autres traitements biologiques incluent les inhibiteurs de l'interleukine-17 (IL-17), tels que le sécukinumab et l'ixékizumab, qui ciblent une voie inflammatoire différente et ont donné des résultats prometteurs chez certains patients atteints de SA. L'efficacité des traitements biologiques varie d'un individu à l'autre, et des considérations telles que la tolérabilité, la sécurité et la réponse individuelle doivent être prises en compte lors de la sélection d'un traitement spécifique. Bien que ces traitements aient révolutionné l'approche des maladies rhumatismales inflammatoires, un nombre considérable de patients rencontrent des difficultés liées à l'échec de leur thérapie biologique initiale. Ce phénomène nécessite une compréhension globale des facteurs influençant les résultats du traitement et incite à l'exploration de stratégies thérapeutiques alternatives.

L'identification des facteurs prédictifs d'échec du traitement biologique, l'optimisation de la sélection des patients et le choix des schémas thérapeutiques en fonction des profils individuels sont impératifs pour relever les défis associés aux échecs thérapeutiques biologiques initiaux dans la spondylarthrite. L'échec du premier traitement biologique peut être divisé en deux groupes : échec primaire (pas de réponse dans les 6 mois suivant le début du traitement, ou manque d'efficacité) et échec secondaire (réponse initiale dans les 6 mois mais perte ultérieure, ou perte d'efficacité dans le temps). L'échec du traitement biologique peut être détecté par des paramètres objectifs et subjectifs tels qu'un syndrome inflammatoire biologique important, des manifestations articulaires, une synovite active à l'échographie... et conclure à l'échec du traitement nécessite une bonne

observance de la part des patients [8]. L'objectif de cette étude était d'estimer la prévalence de l'échec du premier traitement biologique au cours de la spondylarthrite et les facteurs associés à cet échec pour les prendre en compte dans la prise en charge des patients.

PATIENTS ET METHODES

I. Patients :

Il s'agit d'une étude analytique transversale multicentrique utilisant la base de données du registre RBSMR et incluant 194 patients répondant aux critères ASAS de SpA axiale ou de SpA périphérique.

Le RBSMR (Registre des Biothérapies de la Société Marocaine de Rhumatologie) est un registre des thérapies biologiques dans les maladies rhumatismales établi par la Société Marocaine de Rhumatologie.

Il s'agit d'un registre historico-prospectif et multicentrique, qui comprend des départements de rhumatologie de 10 centres médicaux universitaires différents au Maroc.

II. Critères d'inclusion :

Patients âgés de 18 ans et plus, diagnostiqués avec une spondylarthrite (SpA) et traités par une thérapie biologique (initiée ou poursuivie) dans différents centres médicaux universitaires du Maroc [9]. Ces patients avaient fourni leur consentement éclairé écrit pour participer au registre. La période d'inclusion s'étendait de mai 2017 à janvier 2019 et le suivi était de trois ans.

III. Critères d'exclusion :

Étaient exclus les patients ayant une biothérapie prescrite pour une autre indication que les spondylarthrites ainsi que les patients ayant une arthrite idiopathique juvénile.

IV. Objectif :

L'objectif principal du registre RBSMR était d'évaluer la tolérance des patients atteints de SpA au traitement par biothérapie en rhumatologie.

Les objectifs secondaires étaient d'identifier les effets secondaires répandus de cette thérapie biologique et d'évaluer son efficacité en rhumatologie, ainsi que d'évaluer l'impact des biothérapies sur la qualité de vie des patients. Les détails des données collectées ont été publiés précédemment.

Le protocole de l'étude RBSMR originale a été examiné et approuvé par les comités d'examen institutionnels locaux et le comité national d'éthique, à savoir le comité d'éthique de la recherche biomédicale de l'Université Mohammed V de Rabat, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. Numéro de référence de la commission : 117/17.

L'objectif de notre étude était d'estimer la prévalence de l'échec du premier traitement biologique au cours de la spondylarthrite et les facteurs associés à cet échec pour les prendre en compte dans la prise en charge des patients.

V. Méthode :

1. Définition :

L'échec du premier traitement biologique était le principal critère de jugement de notre étude, défini comme l'arrêt du traitement pour inefficacité entre deux visites. Nous avons déterminé le premier traitement biologique pour chaque patient et nous avons identifié l'échec à chaque visite médicale.

2. Caractéristiques sociodémographiques :

Les informations suivantes ont été collectées :

L'âge, le sexe, les antécédents personnels et familiaux des patients, la durée d'évolution.

L'étude a évalué des comorbidités comme le diabète, l'hypertension artérielle, les maladies cardiaques, la tuberculose..., ainsi que des atteintes extra-articulaires comme l'uvéite, le psoriasis et les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI).

3. Caractéristiques de la spondylarthrite :

Nous avons analysé :

✓ Le BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index),

La présence ou l'absence de HLA B27 (antigène leucocytaire humain B27),

Les différentes atteintes axiales et/ou périphériques,

Les différentes manifestations extra-articulaires,

Les différents traitements utilisés (les corticostéroïdes, les csDMARD (médicaments antirhumatismaux de synthèse conventionnels) et les bDMARD

(médicaments biologiques).

- ✓ L'activité de la maladie a été évaluée à l'aide de diverses mesures, notamment l'indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath (BASDAI), le score d'activité de la spondylarthrite ankylosante avec CRP (ASDAS-CRP) et l'indice fonctionnel de la spondylarthrite ankylosante de Bath (BASFI). La maladie était considérée active si le $BASDAI > 4$ ou $l'asdas\ CRP > 2,1$.

VI. L'analyse statistique :

Une description générale a été faite, les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyennes et d'écarts types (ET), tandis que les variables qualitatives ont été présentées sous forme de pourcentages.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 20.0, en collaboration avec l'unité d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès. Une analyse bivariée a été réalisée pour déterminer les facteurs associés à l'échec du premier traitement biologique en utilisant le test de khi 2 pour comparer les pourcentages et le test de student pour comparer les moyennes et les valeurs p inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

Les résultats ont été rapportés sous forme de graphiques et de tableaux.

RESULTATS

I. Description de la population :

1. Données sociodémographiques :

Nous avons inclus 194 patients ayant une spondylarthrite dans le registre marocain de biothérapie.

1.1. Répartition selon le sexe :

Le sex-ratio était de 1,73 H/F avec une prédominance des patients de sexe masculin (Figure1).

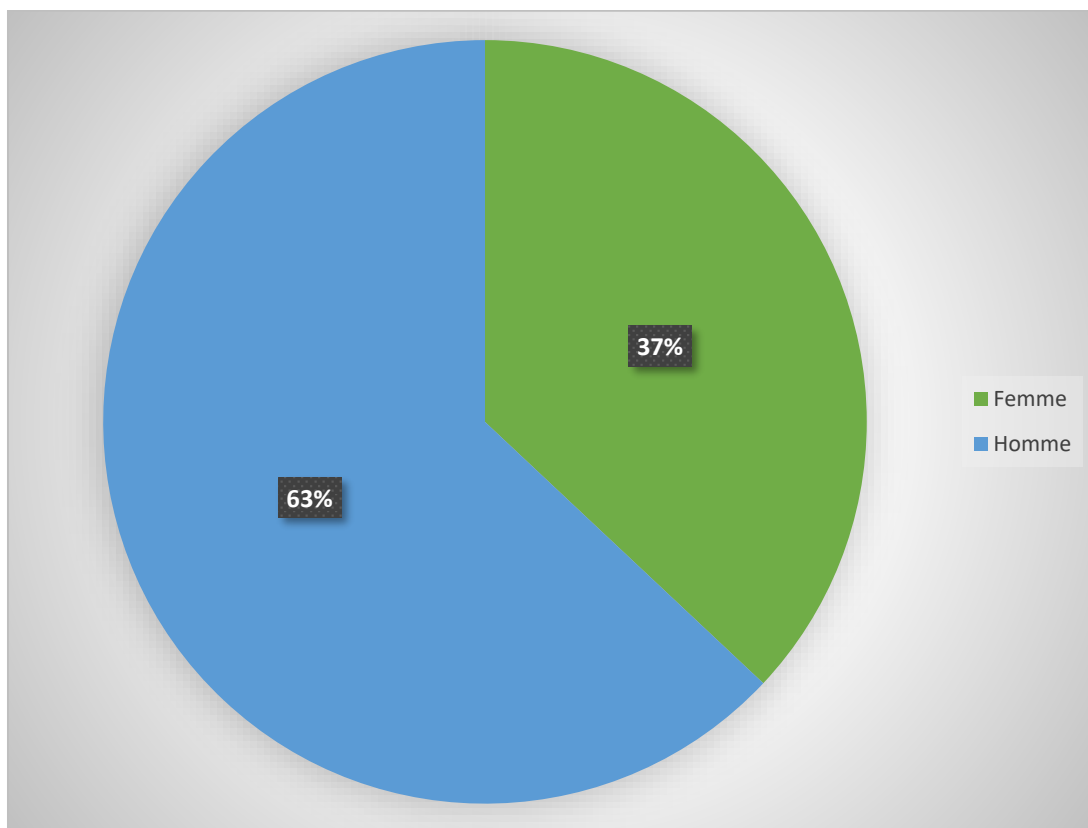


Figure 1. Répartition des patients selon le sexe

1.2. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de tous les patients était de 40,23 ans $\pm$ 13,68.

1.3. Antécédents des patients :

Dans notre population, onze patients étaient hypertendus (5,7%), dix autres avaient un diabète (5,2%), vingt et un patients étaient tabagiques (10,8%), deux patients avaient une cardiopathie (1%), deux autres avaient un antécédent d'AVCI (1%), treize patients avaient un antécédent de tuberculose pulmonaire (7%), dix-neuf avaient une IDR positive (12%) et trente avaient un quantiferon positif (15,5%) (Figure2).

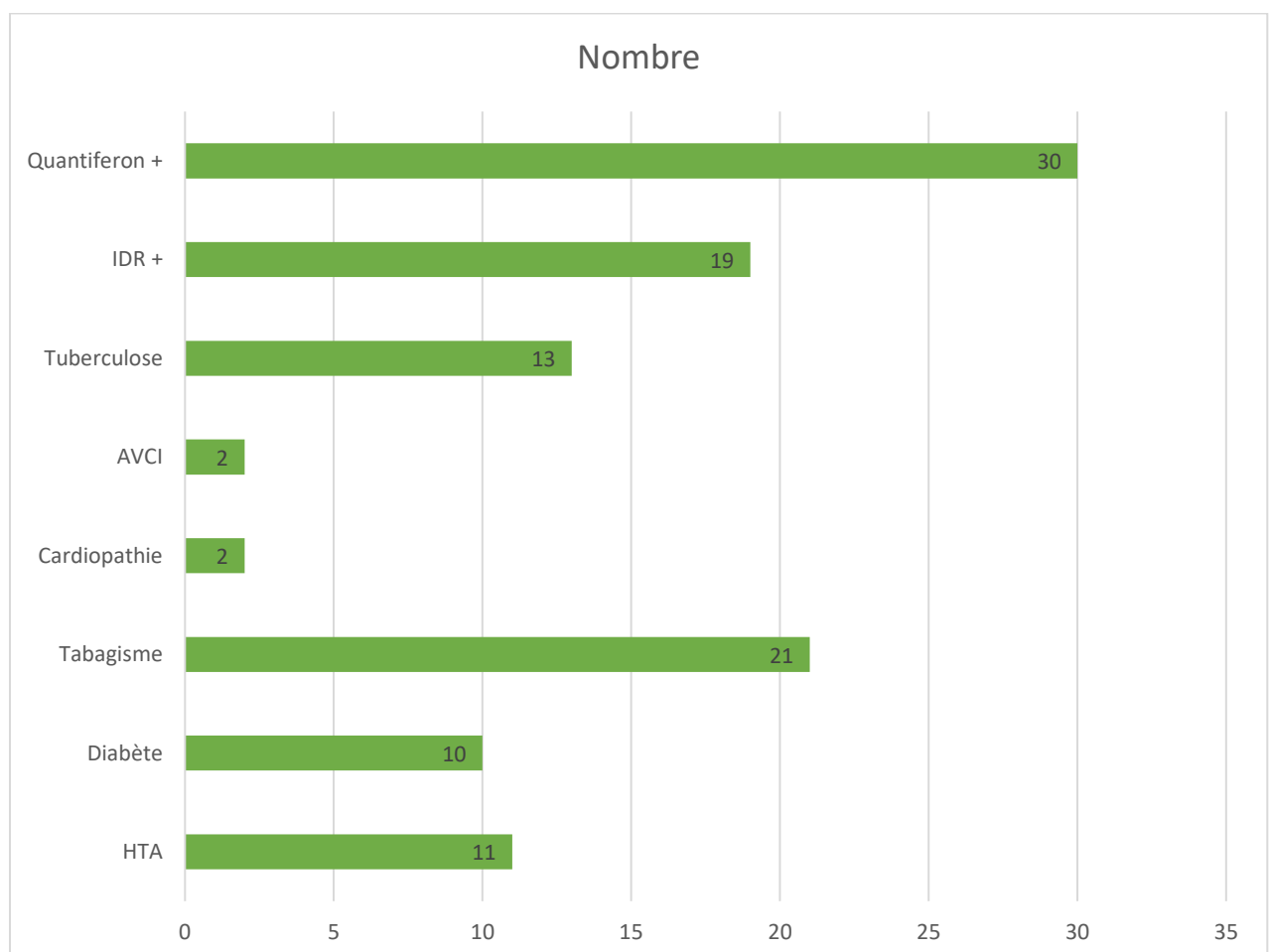


Figure 2. Antécédents des patients

II. Caractéristiques des patients :

1. Durée d'évolution :

La durée moyenne d'évolution de la spondylarthrite était de 11,81 ans $\pm$ 6,69.

2. Tableau clinique :

Le BASDAI moyen était de 4,87 et l'antigène HLA B27 s'est révélé positif chez 66 % des patients.

Une atteinte périphérique a été retrouvée chez 70 % des patients, une atteinte axiale chez 96,4 % des patients et une atteinte enthésique chez 61,5% des patients.

Une sacro-iliite radiographique était présente chez 87,6 % des patients, une coxite radiographique dans 40,7 % et une coxite échographique dans 19,8% (Figure 3).

3. Biologie :

Un syndrome inflammatoire biologique s'est révélé positif dans 41,1 % des cas pour la VS (vitesse de sédimentation des érythrocytes) et 34,2 % pour la CRP (protéine C-réactive).

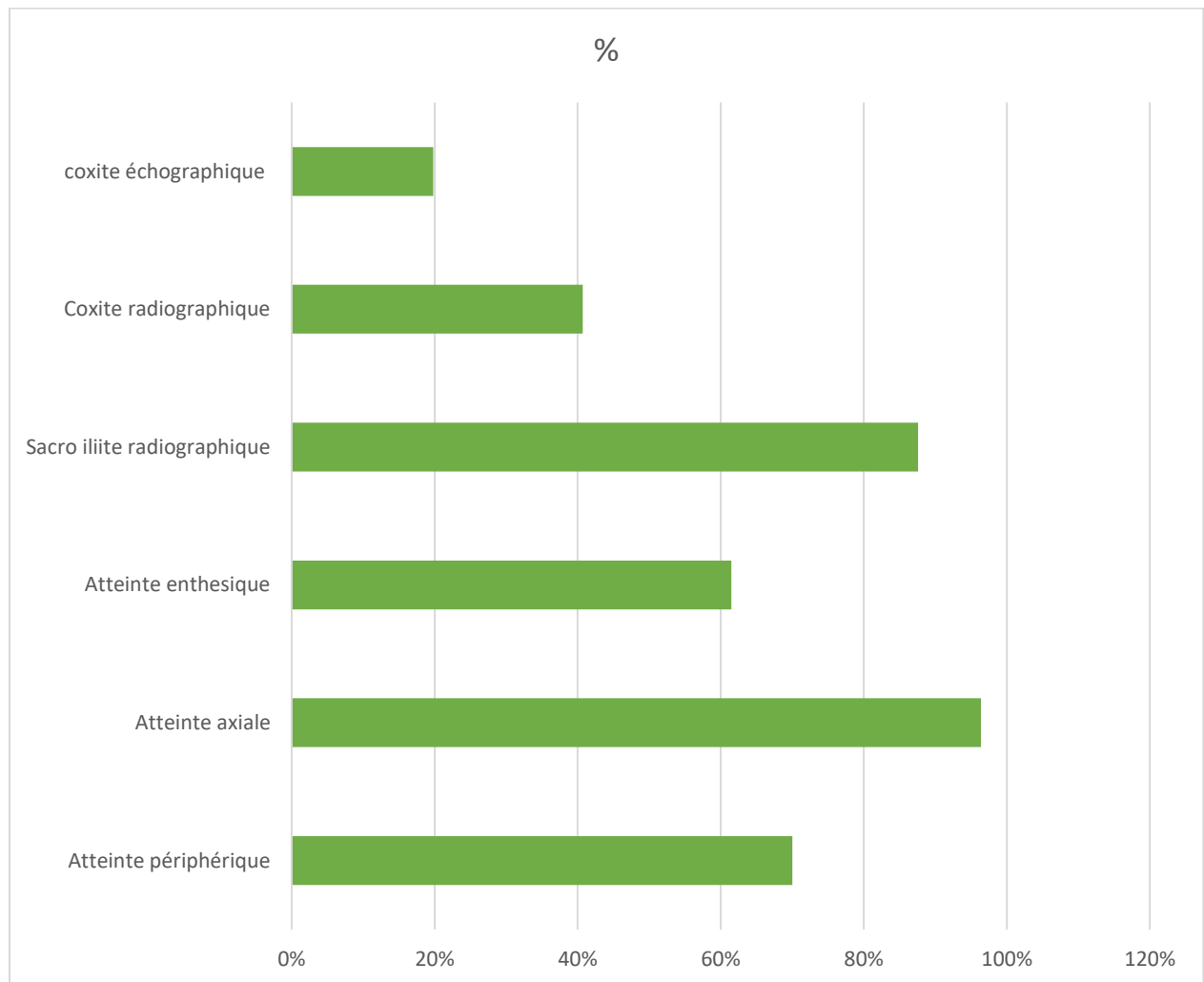


Figure 3. Caractéristiques cliniques des patients

III. Manifestations extra-articulaires :

Une uvéite antérieure était retrouvée dans 14,5% des cas, un psoriasis dans 6,9% des cas et une maladie inflammatoire chronique de l'intestin dans 10,7% des cas (Figure 4).

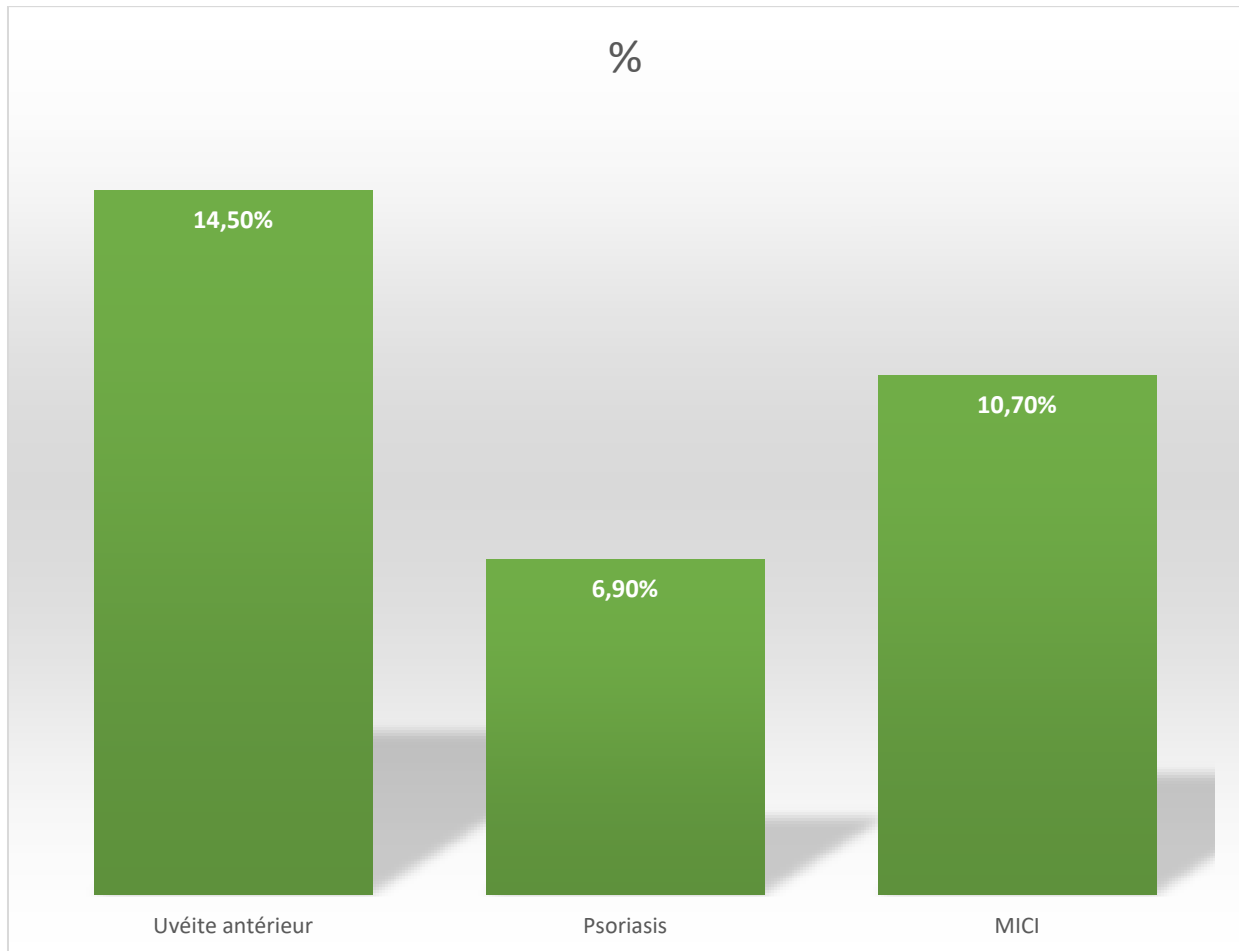


Figure 4. Prévalence des manifestations extra-articulaires

IV. Activité de la maladie :

L'ASDAS CRP était en forte activité chez 50,9 % des patients et le BASDAI (indice d'activité spondylarthrite) plus de quatre chez 79,2 % des patients.

V. Traitement :

La corticothérapie était utilisée par 22,5 % des patients et 53,8% étaient sous traitement de fond conventionnels (csDMARD) et tous nos patients étaient sous traitement biologique (Tableau 1).

Tableau 1. Récapitulatif des caractéristiques des patients inclus (données de base)

	N=194
Sex ratio (M/F)	1,73 M/F
Age moyen (années)	40,73 +/- 13,68
Durée Moyenne d'évolution (années)	11,81 +/- 6,69
BASDAI moyen	4,87
HLA B27 (%)	66%
Sacroiliite radiographique (%)	87,6%
Coxite radiographique (%)	40,7%
Coxite échographique (%)	19,8%
<u>Traitement</u>	
Corticothérapie (%)	22,5%
Antalgique (%)	52,4%
Dmards (%)	56,3%
<u>Comorbidité</u>	
HTA (%)	5,76%
Tabagisme (%)	10,6%
Diabète (%)	5,2%
Cardiopathie (%)	1 %
Tuberculose (%)	6,9%
<u>Manifestations extra-articulaires</u>	
Uvéite (%)	14,5%
Psoriasis (%)	6,9%
MICI (%)	10,7%

Cinq types de traitements biologiques ont été utilisés : étanercept 50 mg/semaine en sous-cutanée, golimumab 50 mg/mois en sous-cutanée, adalimumab 40 mg/15 jours en sous-cutanée, infliximab 5 mg/kg/mois en perfusion aux semaines zéro, deux et six, puis toutes les huit semaines et sécukinumab 150 mg aux semaines zéro, une, deux, trois et quatre, puis toutes les quatre semaines. Le biologique le plus utilisé était l'étanercept avec un pourcentage de 33% suivi de l'adalimumab (30,4%) puis de l'infliximab (26,3%) puis du golimumab (9,8%) et enfin du sécukinumab (1,5%) (Figure 5).

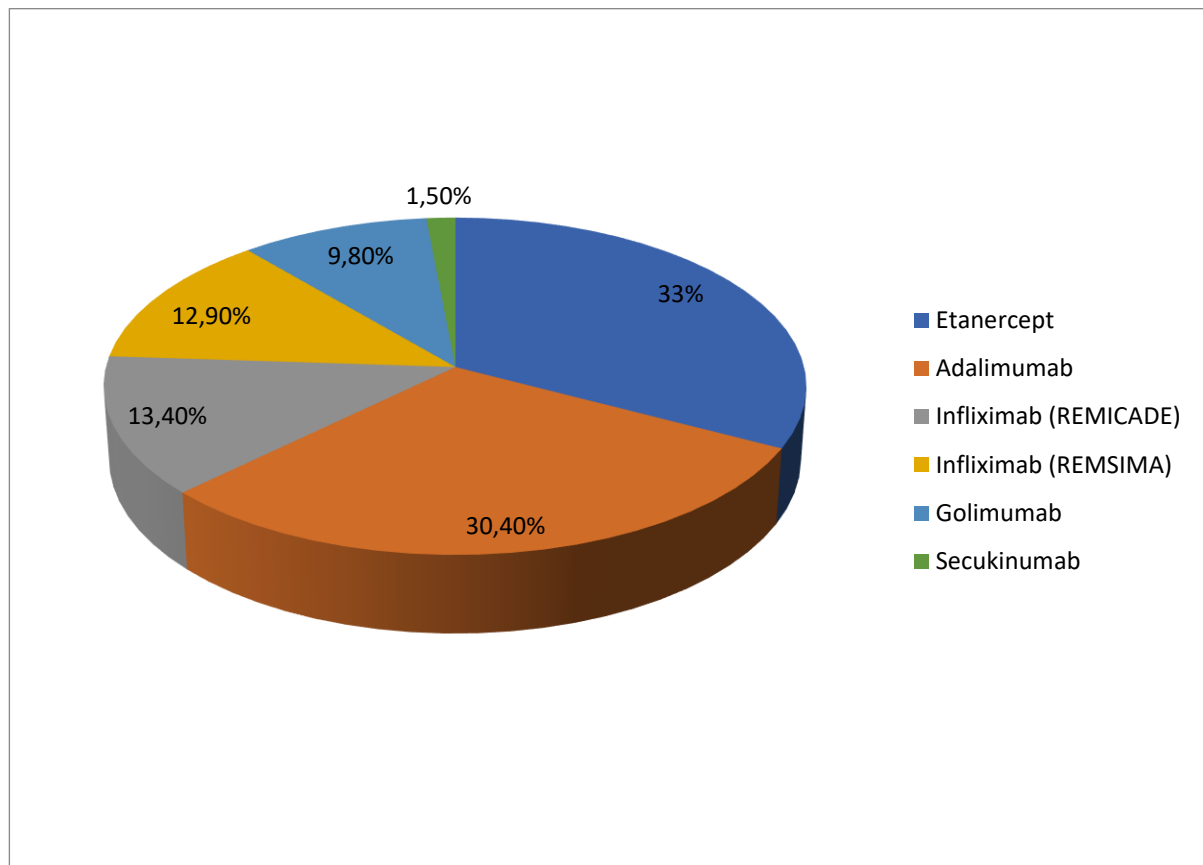


Figure 5. Répartition des différents traitements biologique

VI. Échec du premier traitement biologique :

1. Prévalence de l'échec du 1^{er} traitement biologique :

Sur une période de suivi de trois ans, cinq échecs primaires ont été objectivés et 17 échecs secondaires au premier traitement biologique (huit échecs au 12^{ème} mois, six échecs au 18^{ème} mois et trois échecs au 24^{ème} mois), la prévalence de l'échec du premier biologique était de 11,85 % et l'infliximab était le traitement biologique le plus fréquemment responsable de l'échec en première intention, avec un taux de 36 % (Figure 6).

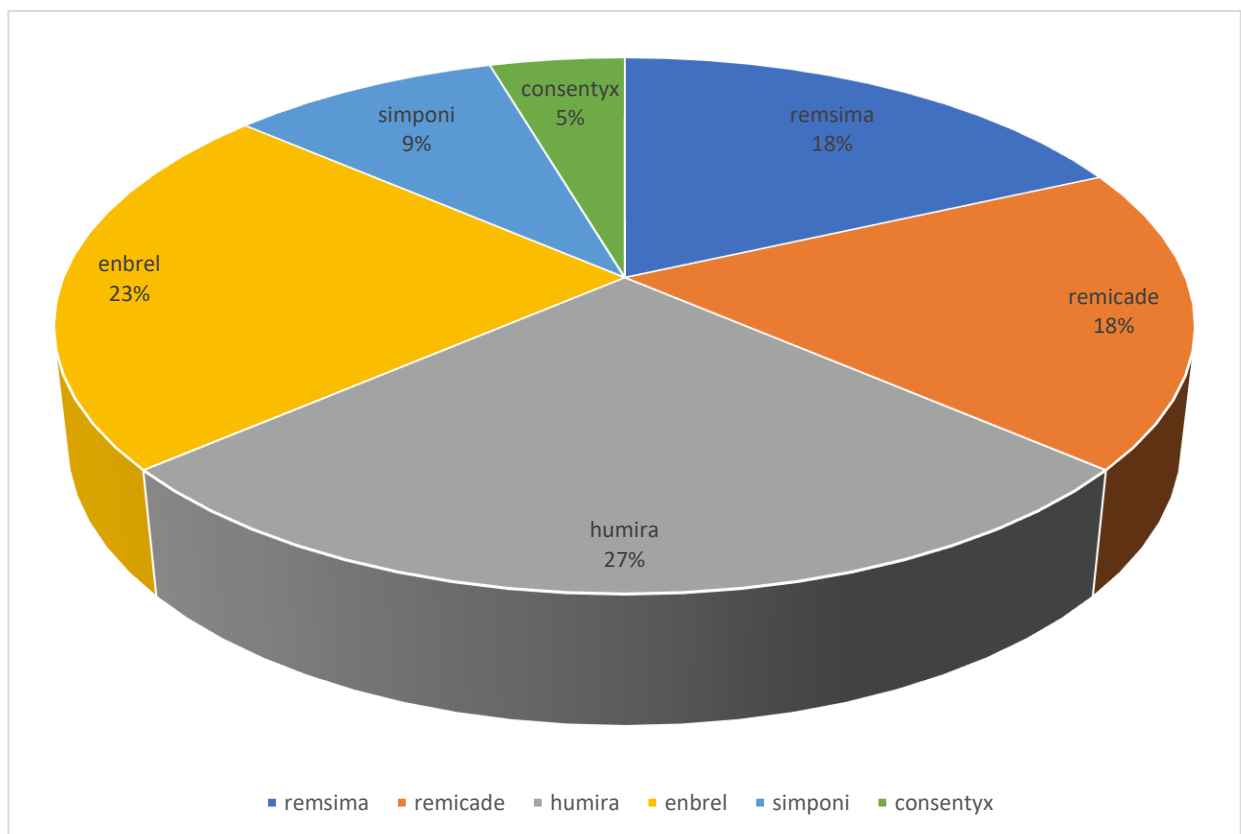


Figure 6. Échec du premier traitement biologique selon le type de traitement biologique

2. Caractéristiques de la population ayant fait un échec au premier biologique

2.1. Caractéristiques démographiques

La majorité des patients en échec de leur premier traitement biologique étaient des femmes, soit 63,6 % des cas. Leur âge moyen était de $40,82 \pm 15,67$ et la durée moyenne de la maladie était de $585,94 \pm 337,07$ semaines.

2.2. Caractéristiques cliniques

Tous ces patients présentaient une atteinte axiale, tandis qu'une atteinte périphérique était observée chez seulement 77,3 % et des enthésites était présente chez 63,3 %. Des antécédents familiaux de pathologies rhumatoïdes étaient notés chez 27,3 %, une sacro-iliite radiographique chez 86,4 % des patients et une coxite chez 36,4 %. La majorité des patients qui ont eu un échec de leur premier traitement biologique présentaient une activité élevée de la maladie, dont 63,6 % ayant un score d'activité de la spondylarthrite ankylosante (ASDAS) CRP $> 3,5$ et un indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath (BASDAI) > 4 . Il est à noter que les patients n'ayant pas répondu au traitement biologique initial n'ont présenté aucune comorbidité associée (Tableau 2).

2.3. Caractéristiques biologiques :

Un syndrome inflammatoire biologique, indiqué par une CRP élevée, était présent chez 55 % des patients, tandis qu'une augmentation de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS) a été observée chez 40,9 %. Le taux moyen de CRP (protéine C-réactive) était plus élevé chez les patients ayant connu un échec du traitement biologique initial, et tous ces patients n'ont présenté aucun épisode infectieux associé pouvant expliquer l'élévation de la CRP. De plus, aucune néoplasie ou manifestation extra-articulaire n'a été observée chez ce sous-groupe de patients.

2.4. Manifestations extra-articulaires :

Un nombre limité de patients présentaient des manifestations extra-articulaires : un avait une uvéite, deux un psoriasis cutané et deux autres une maladie inflammatoire chronique de l'intestin associée.

Tableau 2. Caractéristiques des patients en échec du premier traitement biologique

	N=23
Sex ratio (M/F)	0,57 M/F
Age moyen (années)	40,82+/-15,67
Durée d'évolution moyenne (années)	585,94 +/- 337,07
BASDAI moyen	4,86+/-1,41
Atteinte axiale (%)	100%
Atteinte périphérique (%)	77,3%
Atteinte enthésitique (%)	63,6%
Uvéite (%)	4,5%
Psoriasis (%)	9,1%
MICI (%)	9,1%
Antécédents familiaux de maladies rhumatismales (%)	27,3%
Sacro iliite radiographique (%)	86,4%
Coxite (%)	36,4%
Activité élevée de la maladie (%)	63,6%
CRP élevé(%)	55%
VS élevé (%)	40,9%

VII. Étude analytique

1. Évolution et nombre d'échec

L'évolution dans le temps n'influence pas l'échec du premier traitement biologique, ceci est montré dans le tableau suivant où l'échec du premier traitement biologique a été plus faible au sixième mois puis a augmenté au 12ème mois puis a connu une diminution progressive dans le temps.

2. Analyse bivariée

En analyse bivariée, aucun facteur statistiquement significatif associé à l'échec du premier biologique n'a été observé lors de la visite du 6ème mois, du 12ème mois ou de celle du 24ème mois. A la visite du 18ème mois, le BASDAI moyen ainsi que celui de la protéine C réactive (CRP) étaient statistiquement plus élevés chez les patients ayant échoué au premier biologique (Tableau 3).

Tableau 3. Caractère biologique et évaluation des patients à chaque visite et facteurs associés à l'échec du premier traitement biologique

	Patients ayant eu un échec du 1 ^{er} traitement biologique	Patients n'ayant pas eu un échec du 1 ^{er} traitement biologique	P
6ème mois (moyenne)	(N=5)	(N=189)	
BASDAI	3,14	2,78	P=0,679
BASFI	3,56	3,27	P=0,780
CRP (mg/l)	21,8	12,9	P= 0,315
ESR (mm/h)	35,33	24,21	P=0,392
ASDAS CRP	2,3	2,1	P=0,685
12ème mois (moyenne)	(N=8)	(N=181)	
BASDAI	3	2,42	P=0,379
BASFI	3,45	2,88	P=0,560
CRP (mg/l)	18,7	14,7	P=0,70
ESR (mm/h)	19,1	25,4	P=0,466
ASDAS CRP	2,03	1,86	P=0,695
18ème mois (moyenne)	(N=6)	(N=175)	
BASDAI	4,7	2,4	P=0,04
BASFI	4,27	2,03	P= 152
CRP (mg/l)	40,67	9,87	P=0,002
ESR (mm/h)	70	77	P=0,062
ASDAS CRP	2,4	1,87	P=0,349
24ème mois (moyenne)	(N=3)	(N=172)	
BASFI	3,93	2,49	P=0,155
CRP (mg/l)	6,99	5,33	P=0,646
ESR (mm/h)	31,5	17,68	P= 0,292
ASDAS CRP	3,35	1,82	P=0,103

DISCUSSION

La spondylarthrite (SpA) est une pathologie complexe et hétérogène. Sur le plan nosologique, elle regroupe plusieurs formes cliniques, telles que la spondylarthrite axiale (SA axiale radiographique et SA axiale non radiographique), le rhumatisme psoriasique (Rpso), les arthrites réactionnelles, les rhumatismes inflammatoires associés à des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (telles que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique), les formes indifférenciées de SpA, ainsi que les manifestations juvéniles [10].

Les thérapies biologiques ont transformé la prise en charge des spondylarthrites. Elles sont désormais employées pour traiter les formes les plus sévères de la maladie, notamment celles résistant aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [10].

Avant l'ère des biothérapies, les protocoles de traitement des spondylarthrites étaient très limités, actuellement et avec le remboursement de ces traitements, on note une amélioration des patients leur permettant dans la majorité des cas de vivre une vie saine [11].

Plusieurs études se sont concentrées sur l'échec des traitements biologiques ; dans notre étude, les échecs du traitement biologique initial étaient peu fréquents et seuls deux paramètres identifiés pouvaient influencer cet échec, à savoir les taux de CRP (protéine C-réactive) et le BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), qui étaient statistiquement significatifs au cours de la visite du 18^{ème} mois, indiquant leur association avec un échec secondaire. En effet, les patients ayant connu un échec du traitement biologique initial présentaient un taux moyen de CRP (protéine C-

réactive) plus élevé, qui ne s'explique pas par une cause apparente, notamment l'absence d'infections ou de manifestations extra-articulaires.

Praveena Chiowchanwisawakit, MD et al. avaient réalisé une étude de 138 patients (97 SpA et 41 rhumatismes psoriasiques), la prévalence de l'échec du premier traitement biologique était de 12,8%, ce qui est proche de la prévalence retrouvé dans notre étude. Ils ont constaté qu'en analyse multivariée, un PGA (évaluation globale physicienne) de base $< 3/10$ et une valeur BASDAI élevée initialement étaient significativement associés à l'arrêt du traitement biologique (anti TNF alpha) avec une HR (IC 95%) de 20,9 (3,3 à 131,5) et 1,8 (1,1 à 2,9) respectivement, ce qui est proche de notre étude concernant le BASDAI dont la moyenne était significativement élevée chez les patients ayant échoué au premier traitement biologique. Dans cette étude thaïlandaise, nous avons constaté que la durée médiane de la première utilisation des TNFi était de 19 (22,9) mois pour la spondylarthrite ankylosante (SA) et de 15 (21,3) mois pour le rhumatisme psoriasique PsA [12].

Bárbara P. Fafá et al avaient réalisé une étude utilisant les données du Registre brésilien des thérapies biologiques dans les maladies rhumatismales (BIOBADABRASIL) entre 2008 et 2012, incluant 1303 patients (372 souffraient de spondylarthrite ankylosante (SA) et 931 souffraient de polyarthrite rhumatoïde (PR), le but de cette étude était d'évaluer et de comparer les taux de survie des médicaments anti facteur de nécrose tumoral (anti-TNF) et les raisons de l'arrêt de ces traitements biologiques entre la spondylarthrite ankylosante (SA) et la polyarthrite rhumatoïde (PR), ils ont découvert que la maintenance thérapeutique était significativement plus élevée dans la SA et

cela pourrait s'expliquer par le fait d'avoir des patients de sexe masculin plus jeunes, Ils ont également découvert que les patients de sexe féminin utilisant des corticoïdes, n'ayant pas un âge avancé, présentaient des taux de survie plus faibles pour les deux pathologies (log-rank, $p \leq 0,001$) [13]. Contrairement à notre étude, il n'y avait pas d'influence ni d'âge ni de sexe, ni des traitements, sur l'échec du premier traitement biologique.

Des essais contrôlés randomisés (ECR) ont montré que des marqueurs inflammatoires élevés, un BASFI plus faible et un âge plus jeune au départ influençaient la réponse clinique au traitement [14–15]. Ceci est en partie cohérent avec notre étude, notamment en ce qui concerne le syndrome inflammatoire biologique, principalement un taux élevé de CRP (protéine C-réactive), qui était associé à l'échec du premier traitement biologique. Ce lien pourrait s'expliquer par la sévérité des rhumatismes avec un syndrome inflammatoire biologique élevé.

Suzanne Arends et al. ont mené une étude visant à identifier les prédictors de base de la réponse et de l'arrêt du traitement anti-TNF- α chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) dans la pratique clinique de routine. Les résultats ont mis en évidence que le sexe féminin (HR : 0,503) et l'absence d'arthrite périphérique (HR : 0,382) étaient significativement associés à l'arrêt du traitement [16]. Dans l'analyse de régression multivariée de Cox, des prédictors indépendants de l'arrêt du traitement anti-TNF- α ont été identifiés, notamment le sexe féminin (HR : 0,406), l'absence d'arthrite périphérique (HR : 0,320), un score BASDAI plus élevé (HR : 1,225) et une vitesse de sédimentation diminuée (HR : 0,983) ou,

alternativement, une CRP diminuée (HR : 0,984) [16]. Contrairement à notre étude où la moyenne de protéine C réactive (CRP) était statistiquement plus élevée chez les patients ayant échoué au premier traitement biologique et en même temps cohérente avec l'augmentation de la valeur BASDAI qui était également associé significativement à l'échec du premier traitement biologique.

Dans une étude menée par Carolina Barata et al, impliquant 515 patients du registre portugais des maladies rhumatismales, des informations ont été obtenues sur les facteurs influençant l'échec et la survie médicamenteuse des traitements biologiques de la spondylarthrite. Les résultats de l'analyse de régression de Cox ont révélé plusieurs constatations notables. Les facteurs indiquant un pronostic favorable pour la survie aux médicaments biologiques comprenaient le fait d'être un homme, le fait de débiter le traitement biologique à un âge plus avancé, l'intervalle de temps plus long entre l'apparition de la maladie et le début du premier traitement biologique et le fait d'être HLA-B27 positif. En revanche, l'apparition précoce de la maladie ou le début récent d'une thérapie biologique, un niveau plus élevé d'années d'étude, ainsi que des valeurs de base élevées de la protéine C-réactive (CRP) ou de l'Indice fonctionnel de la spondylarthrite ankylosante de Bath (BASFI) ont été identifiés comme des facteurs prédictifs associés à un risque accru d'échec de la thérapie biologique initiale [17].

En effet, l'année de début de la première thérapie biologique, les années d'études, les niveaux de CRP de base et les scores BASFI initiaux apparaissent comme des prédicteurs statistiquement significatifs de l'échec de la première thérapie biologique [17]. Cependant, dans notre étude, il n'y avait aucune association entre la date de début du traitement biologique et l'échec des traitements biologiques.

Dans l'étude d'Ulf Lindström et al., il a été découvert que la moitié des patients bio-naïfs atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) qui débutent leur premier anti-TNF arrêtent le traitement dans les 5 années suivantes. Les raisons d'arrêt ont été classées comme suit : effets indésirables (27 %), inefficacité primaire (20 %), inefficacité secondaire (19 %), « autres » (26 %) et données manquantes (1 %). De plus, l'étude a révélé qu'environ la moitié des patients qui arrêtent leur premier anti-TNF passent directement à un deuxième anti-TNF. De plus, le taux de maintenance thérapeutique à 5 ans est plus élevé pour le premier anti-TNF que pour le deuxième et troisième anti-TNF [18]. Enfin, K Pavelka et al ont constaté que parmi les facteurs significativement associés à l'arrêt du traitement biologique figuraient le sexe féminin (RR 2,22, $p=0,001$) et la CRP (RR 1,33, $p=0,025$) [19].

La valeur de la CRP apparaît significative dans presque toutes les études, y compris la nôtre, soulignant l'importance de prendre en compte ce paramètre dans le choix des traitements biologiques.

CONCLUSION

L'échec du premier traitement biologique est une situation assez rare dans notre étude. Certains facteurs étaient significativement associés à cet échec et doivent être pris en compte dans la prise en charge des patients, notamment des valeurs élevées de BASDAI et de CRP. Ces facteurs ont également été trouvés dans la littérature comme étant associés à l'échec du premier traitement biologique ainsi qu'à d'autres facteurs. Selon les recommandations, l'échec d'un premier traitement biologique implique le passage à un autre traitement biologique et donc cette situation d'échec ne constitue pas un obstacle aux thérapies biologiques qui constituent une alternative miraculeuse aux rhumatismes inflammatoires chroniques.

En conclusion, notre étude a révélé que la survenue d'un échec initial du traitement biologique dans la spondylarthrite était relativement rare. Notamment, les facteurs influençant ce résultat ont été réduits à deux paramètres significatifs : les niveaux de CRP (protéine C-réactive) et le BASDAI (indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath). L'identification de ces marqueurs spécifiques en tant que prédicteurs d'échec fournit des informations précieuses aux cliniciens dans l'évaluation et la prise en charge des patients sous thérapies biologiques. Des recherches plus approfondies et une compréhension nuancée de ces facteurs contributifs contribueront à affiner les stratégies de traitement et à améliorer les résultats globaux pour les personnes atteintes de spondylarthrite.

RÉSUMÉ

Introduction : La spondylarthrite est un groupe de maladies rhumatismales inflammatoires chroniques qui touchent fréquemment les jeunes adultes. L'avènement des traitements de fond biologiques a révolutionné la gestion de ces affections, même si certains patients ne répondent pas de manière adéquate à ces traitements.

Objectifs : Évaluer la prévalence de l'échec du premier traitement biologique dans la spondylarthrite et identifier les facteurs associés à ce résultat.

Méthodes : Notre étude incluait les patients atteints de Spondylarthrite retenue selon les critères ASAS ayant un âge > 18 ans, traités par traitement biologique, ayant donné leurs consentements éclairés écrit, recueillis à partir d'un registre historico-prospectif multicentrique. On a défini l'échec primaire comme étant l'échec à 6 mois de traitement et l'échec secondaire comme l'échec à plus de 6 mois de traitement. Les patients ont été évalués tous les six mois avec un suivi programmé de trois ans. L'inclusion a commencé en juin 2017 et s'est terminée en janvier 2019, date du premier gel de la base de données.

Résultats : Au total, 194 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen était de 40,23 ans avec un écart type de 13,68. Le sex-ratio était de 1,73 (H/F). La durée moyenne de la maladie était de 615,9 semaines avec un écart type de 349,12. L'antigène HLA-B27 était positif chez 66 % des patients. Une atteinte périphérique a été observée chez 70 % des patients, une atteinte axiale dans 96,4 % et une atteinte enthésique chez 61,5 %.

Une sacro-iliite radiographique a été identifiée chez 87,6 % des patients,

une coxite radiographique chez 40,7 % et une coxite échographique chez 19,8%. Concernant les manifestations extra-articulaires, 14,5 % des patients présentaient une uvéite antérieure, 6,9 % un psoriasis cutané et 10,7 % une maladie inflammatoire chronique de l'intestin concomitante. L'ASDAS CRP indiquait une activité élevée chez 50,9 % des patients et le BASDAI (indice d'activité de la spondylarthrite) dépassait 4 chez 79,2 % des patients.

Lors de la première visite, 22,5 % des patients prenaient une corticothérapie et 53,8 % recevaient des csDMARD. L'étanercept était le biologique le plus prescrit, représentant un pourcentage de 33 %. Au cours du suivi de trois ans, cinq échecs primaires et 17 échecs secondaires au premier traitement biologique ont été observés (huit échecs au 12ème mois, six au 18ème mois et trois au 24ème mois), avec une prévalence de 11,85% pour l'échec du premier biologique. En analyse bivariée, on n'avait pas objectivé de facteurs statistiquement significatifs associés à l'échec du premier biologique au cours de la visite du 6ème mois, du 12ème mois ainsi que celle du 24ème mois. A la visite du 18ème mois, la moyenne du BASDAI ainsi que celle de la protéine C-réactive (CRP) était statistiquement supérieur chez les patients qui ont fait un échec au premier biologique ($p=0,011$, $p=0,002$).

Conclusion : L'échec du premier traitement biologique est une situation assez rare dans notre étude. Certains facteurs spécifiques étaient liés à cet échec et doivent être pris en compte dans la prise en charge des patients, notamment des valeurs élevées du BASDAI et de la CRP. Ces facteurs ont également été rapportés dans la littérature comme étant associés à l'échec du premier traitement biologique, ainsi que d'autres facteurs.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Cheryl Crow, MOT, OTR/L: Spondylarthritis ACR – American college of Rheumatology. Updated February. 2023,
- [2]. Aigul Sharip 1, Jeannette Kunz: Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis . Biomolecules. 2020, 10:1461. 10.3390/biom10101461
- [3]. Brock E. Harper, M.D. and John D: Reveille. Spondyloarthritis: Clinical Suspicion, Diagnosis, and Sports. Curr Sports Med Rep. 2009, 8:29–34. 10.1249/JSR.0b013e3181967ac6
- [4]. John D Reveille 1, Frank C Arnett: Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. Am J Med. 2005, 118 :592–603. 10.1016/j.amjmed.2005.01.001
- [5]. Maxime Dougados 1, Dominique Baeten: Lancet. Spondyloarthritis. 2011, 18:2127–37. 10.1016/S0140– 6736(11)60071–8
- [6]. Kirsten Braem, Rik J: Lories. An overview of the pathophysiology of ankylosing spondylitis: contribution of animal models. Revue du Rhumatisme, Volume 79, Issue 1, January. 2012, pages:11–16.
- [7]. Murat Torgutalp , Denis Poddubnyy .Emerging treatment options for spondylarthritis . Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Volume 32, Issue 3, June 2018, pages 472–484.
- [8]. Xavier Juanola, Manuel J. Moreno Ramos, Joaquin Maria Belzunegui, Cristina Fernández–Carballido, and Jordi Gratacós. Treatment Failure in Axial Spondyloarthritis: Insights for a Standardized Definition. Adv Ther. 2022, 39:1490–1501. 10.1007/s12325–022–02064–x

- [9]. Ihsane Hmamouchi^{1,2}, Redouane Abouqal², Lahsen Achemlal³, Fadoua Allali⁴, Rachid Bahiri⁵, Imane El Bouchti⁶ and al . Registre des Biothérapies de la Société Marocaine de Rhumatologie (RBSMR) : méthodes et résultats préliminaires des données à l'inclusion. Revue Marocaine de Rhumatologie : <http://dx.doi.org/10.24398/a.344.2019>.
- [10]. M. Elmandour et al, Efficacité des biothérapies chez les patients atteints de SPA en fonction de l'âge du début de la maladie : données du registre marocain RBSMR. DOI: 10.24398/a.536.2024,
- [11]. Pascal Zufferey. DOI : 10.53738/REVMED.2016.12.509.0512 Nouveaux traitements biologiques et synthétiques de fond pour les spondylarthropathies
- [12]. Praveena Chiowchanwisawakit, Wanruchada Katchamart, Manathip Osiri¹, Pongthorn Narongroeknawin², Parawee Chevaisrakul³, Tasanee Kitumnuaypong⁴ and al: Effectiveness and Drug Survival of Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapies in Patients with Spondyloarthritis: Analysis from the Thai Rheumatic Disease Prior Authorization Registry. J Clin Rheumatol. 2019, 25:9–15. 10.1097/RHU.0000000000000741
- [13]. Bárbara P Fafá , Paulo Louzada-Junior, David C. Tilton, Eliana Zandonade, Roberto Ranza, Ieda Laurindo, and al: Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. Clinical Rheumatology, Volume 34, pages 921– 927. 2015

:10.1007/s10067-015-2929-7

- [14]. Bente Glintborg 1, Mikkel Ostergaard, Niels Steen Krogh, Lene Dreyer, Hanne Lene Kristensen, Merete Lund Hetland: Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2010, 69:2002–8. 10.1136/ard.2009.124446
- [15]. Paul A. C. Lord, Tracey M. Farragher, Mark Lunt, Kath D. Watson, Deborah P. M. Symmons, Kimme L. Hyrich and al. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*, Volume. 49:563–570. 10.1093/rheumatology/kep422
- [16]. Suzanne Arends, Elisabeth Brouwer, Eveline van der Veer, Henk Groen, Martha K Leijnsma, Pieterella M Houtman and al: Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor- α blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Research & Therapy.* 13:94. 10.1186/ar3369
- [17]. Carolina Barata 1, 2; Ana Maria Rodrigues 3, 4; Helena Canhão 3, 4; Susana Vinga 1, 5, 6; Alexandra M Carvalho 1: 2, 5. Predicting Biologic Therapy Outcome of Patients with Spondyloarthritis: Joint Models for Longitudinal and Survival Analysis. *JMIR*, Published on 30.7.2021 in Vol 9, No 7. 202110219626823,

- [18]. Ulf Lindström, Tor Olofsson: Sara Wedrén, Ilia Qirjazo & Johan Askling, Biological treatment of ankylosing spondylitis: a nationwide study of treatment trajectories on a patient level in clinical practice. *Arthritis Research & Therapy*. 1186 :13075–019.
- [19]. K Pavelka 1, S Forejtová, J Stolfa, K Chroust, L Buresová, H Mann, J Vencovský: Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol*. 2009, 27:958–63.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères de New York modifiés pour la spondylarthrite

Tableau 19.4 : Critères de New York modifiés pour la spondylarthrite.

Critères cliniques
- Lombalgies avec raideur de plus de trois mois, améliorées à l'effort, mais ne cédant pas au repos - Limitation des mouvements du rachis lombaire à la fois dans le plan frontal et sagittal - Limitation de l'ampliation thoracique par rapport aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe
Critères radiologiques
Sacro-iliite bilatérale de grade ≥ 2 , ou sacro-iliite unilatérale de grade ≥ 3
Score : la spondylarthrite est définie si le critère radiologique est associé à au moins un des critères cliniques

Annexe 2: Critère de l'European spondylarthropathy study group (ESSG)

Tableau 19.2 : Critères de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) (à titre indicatif).

Critères majeurs
- Douleurs rachidiennes inflammatoires (début avant 45 ans, amélioration par l'exercice, avec raideur matinale et durée > 3 mois) - Synovites asymétriques ou prédominantes aux membres inférieurs
Critères mineurs
- Antécédents familiaux de spondyloarthrite ou d'uvéite ou d'entérocologie - Psoriasis - Maladie inflammatoire intestinale (entérocologie) - Urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë dans le mois précédant l'arthrite - Diarrhée aiguë - Douleurs fessières à bascule - Enthésopathie - Sacro-iliite radiologique (bilatérale si grade $\geq$ 2, unilatérale si grade > 3)

Diagnostic : un critère majeur + un critère mineur.

Annexe 3 : Critère de classification ASAS 2009 de spondylarthrite axiale

Tableau 19.3 : Critères de classification ASAS 2009 de spondyloarthrite axiale chez les patients ayant des rachialgies depuis plus de trois mois et un âge de début inférieur à quarante-cinq ans.

Sacro-iliite à l'imagerie*
et au moins un signe de SpA**
Ou
HLA-B27 positif
et au moins deux signes de SpA**

*** Sacro-iliite à l'imagerie :**

- inflammation active (aiguë) à l'IRM fortement suggestive de sacro-iliite associée à une SpA
- sacro-iliite radiologique selon les critères modifiés de New York

**** Signes 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

Annexe 4 :

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 ——— ½ ——— 1 ——— ½ ——— 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 5 :

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.