

Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 octobre 2022

Par Emma Gadon

Évaluation de l'impact des différentes biothérapies sur les PROs (Patient Reported Outcomes), chez les patients atteints d'une spondyloarthrite axiale : une revue systématique de la littérature et méta-analyse.

Thèse dirigée par Madame le Professeur Pascale VERGNE-SALLE

Examineurs :

M. le Professeur Philippe BERTIN, CHU de Limoges	Président
Mme le Professeur Pascale VERGNE-SALLE, CHU de Limoges	Directrice
M. Le Professeur Jean-Christophe DAVIET, CHU de Limoges	Juge
Mme Le Docteur Adeline DESCAMPS-DEPLAS, CHU de Limoges	Juge



Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 octobre 2022

Par Emma Gadon

Évaluation de l'impact des différentes biothérapies sur les PROs (Patient Reported Outcomes), chez les patients atteints d'une spondyloarthrite axiale : une revue systématique de la littérature et méta-analyse.

Thèse dirigée par Madame le Professeur Pascale VERGNE-SALLE

Examineurs :

M. le Professeur Philippe BERTIN, CHU de Limoges	Président
Mme le Professeur Pascale VERGNE-SALLE, CHU de Limoges	Directrice
M. Le Professeur Jean-Christophe DAVIET, CHU de Limoges	Juge
Mme Le Docteur Adeline DESCAMPS-DEPLAS, CHU de Limoges	Juge



Le 28 septembre 2021

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Philippe BERTIN**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

SEVE Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ADENIS Jean-Paul du 01-09-2017 au 31-08-2021

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2018 au 31.08.2021

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2021

BUCHON Daniel du 01-09-2019 au 31-08-2022

DARDE Marie-Laure du 01-09-2021 au 31-08-2023

DESSPORT Jean-Claude du 01-09-2020 au 31-08-2022

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2022

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2021

TREVES Richard du 01-09-2020 au 31-08-2022

TUBIANA-MATHIEU Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2021

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2019 au 31.08.2022

VIROT Patrice du 01.09.2018 au 31.08.2022

Assistants Hospitaliers Universitaires

APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
HAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARGOULON Nicolas	PNEUMOLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
AVRAM Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERRAHAL Insaf	NEPHROLOGIE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE
BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE

BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CAUDRON Sébastien	RADIOLOGIE
CAYLAR Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
CENRAUD Marie	NEUROLOGIE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COMPAGNON Roxane	CHIRURGIE INFANTILE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESCLEE de MAREDSOUS Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
DOUSSET Benjamin	CARDIOLOGIE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FIKANI Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
GUILLAIN Lucie	RHUMATOLOGIE
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAUVRAY Thomas	PEDIATRIE
LEMNOS Leslie	NEUROCHIRURGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIODIAGNOSTIC
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PIRAS Rafaela	MEDECINE D'URGENCE
RATTI Nina	MEDECINE INTERNE

ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SANCHEZ Florence	CARDIOLOGIE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
SERY Arnaud	ORL
TARDIEU Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément
RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE

« *Créer, c'est aussi donner une forme à son destin.* » Albert Camus

Remerciements

Au président du jury, Monsieur le Professeur Philippe Bertin

Professeur des Universités de Thérapeutique, Praticien Hospitalier, Chef de Service de Rhumatologie du CHU de Limoges.

Vous me faites l'honneur de juger et de présider mon travail, et je vous en remercie.

Je vous remercie également, de m'avoir transmis votre savoir tout au long de mon internat, toujours ponctué d'une touche d'humour.

Je vous suis reconnaissante de m'avoir permis d'apprendre ma spécialité, dans un cadre conciliant et prévenant.

Soyez assuré par ces remerciements de ma grande reconnaissance et de ma gratitude.

A ma directrice de thèse, Madame le Professeure Pascale Vergne-Salle

Professeur des Universités de Thérapeutique, Praticien Hospitalier, Service de Rhumatologie du CHU de Limoges.

Je vous remercie infiniment pour votre implication, vos remarques et vos précieux conseils tout au long de l'élaboration de ce travail de thèse.

Merci pour votre disponibilité et votre bienveillance. Travailler à vos côtés est un réel plaisir.

Soyez assurée de mon profond respect et de toute mon estime.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Daviet Jean-Christophe

Professeur des Universités de Médecine Physique et de Réadaptation, Praticien Hospitalier, Service de Médecine Physique et de Réadaptation du CHU de Limoges.

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci de m'avoir enseigné cette spécialité transversale qui est la vôtre et de m'avoir permis de me spécialiser dans les gestes échoguidés. L'apprentissage de la prise en charge multivariée des patients, sera pour moi un atout pour la suite de mon cursus. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés.

Madame le Docteur Descamps-Deplas Adeline

Praticien Hospitalier, Service de Rhumatologie du CHU de Limoges.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Merci pour votre implication, votre dynamisme et pour votre partage de connaissances durant ces années d'internat. Votre manière de travailler et celle de prendre en charge les patients, sont pour moi une référence.

Merci à Monsieur Thomas Barnetche, sans qui mes « Forest plot » n'auraient jamais vu le jour. Merci pour ta patience, ton aide, ton implication et ta réactivité.

Merci à l'équipe ASLER, sans laquelle cette méta-analyse, n'existerait pas.

A l'équipe de rhumatologie du CHU de Limoges

Merci aux docteurs, Christine Bonnet, Anaïs de Pouilly-Lachâtre, Marine Pugibet, Anna Billo, d'avoir su me transmettre votre savoir et votre expérience, tout au long de mon internat. En apportant pour chacune d'entre vous, votre touche personnelle concernant vos domaines de prédilections.

Chaque visite passée avec l'une de vous a été pour moi un plaisir et une grande source d'apprentissage.

Au plaisir de travailler de nouveau avec vous durant mes prochains stages.

Merci au Docteur, Mamad Boudhabhay qui a été le premier à me faire découvrir le monde de la rhumatologie, et celles des infiltrations. « Tes repères anatomiques » resteront ancrés pour toute ma future carrière.

Merci au docteur Arthur Beck, qui a su partager son sens clinique, sa gestion parfaite des consultations et surtout sa bonne humeur perpétuelle.

Merci au docteur Lucie Guillain, qui a toujours été présente et réconfortante lors de ces différentes années passées ensemble.

Merci à toute l'équipe paramédicale, qui a su m'écouter, m'aider, me soutenir dans l'apprentissage de ma pratique quotidienne en tant que future rhumatologue. Merci d'avoir rendu agréable tous ces moments passés au 3^{ème} étage de D2.

Merci à tous mes co-internes de rhumatologie, Maxime, Camille, Mehdi, Lilian, Chloé, Julie, Thibaud, Rodolphe et GG, pour cette bonne ambiance générale, et pour m'avoir transmis et appris les rouages de la rhumatologie. Avec vous j'ai pu évoluer et progresser tout au long de mon internat, grâce à leurs conseils avisés et à leur expérience respective. Merci d'avoir partagé avec moi ces pauses déjeuner, autant de fois que possible baignées par le beau soleil Limousin. Une ombre reste cependant au tableau, celle de l'utilisation du microscope. L'examen des cristaux ne restera pour moi que celle de l'analyse de la poussière présente sur les lames.

Merci à l'équipe de Médecine interne du CHU de Limoges, de m'avoir permis de découvrir votre monde exigeant mais passionnant qui est celui de la médecine interne et d'exprimer mon point de vue rhumatologique sur les nombreux dossiers transversaux communs à nos deux spécialités. Ce partage de connaissances reste aujourd'hui très enrichissant pour la prise en charge complexe de certains patients.

Merci à l'équipe de Rhumatologie du CH de Brive-La-Gaillarde, et notamment aux Docteurs Grégoire Lambert de Cursay et Adel Bellazoug, de m'avoir accueillie dans le service de P10 et de m'avoir transmis leurs connaissances et leurs pratiques concernant cette belle spécialité qu'est la rhumatologie. Malgré la crise sanitaire liée au COVID 19, je suis sortie de ce stage, plus autonome et plus sereine dans la pratique quotidienne de la rhumatologie. Travailler auprès de vous deux a été un réel plaisir.

Merci à l'équipe de Radiologie du CHU de Limoges, pour de m'avoir initié au monde passionnant de l'imagerie ostéoarticulaire. Ce fut un réel plaisir d'avoir fait partie pendant ce semestre de la « team ostéoarticulaire ».

Merci à Denis pour cette Lachatralisation et pour m'avoir fait découvrir et sensibilisé à une pathologie primordiale, souvent méconnue : la chondropathie fémoro-patellaire.

Merci à Sandra pour ta bienveillance à mon égard et pour tes précieux conseils qui m'ont permis d'essayer au maximum de comprendre l'interprétation d'une imagerie en coupe.

Merci à Camille, pour ton autodérision, ta franchise et pour le lègue hebdomadaire d'infiltrations, de biopsies et d'arthroscanners.

Ce fut un réel plaisir de découvrir cette belle famille de radiologie dans laquelle se mêle humour et entraide.

Merci à tous mes amis de Limoges, sans qui mon internat aurait été sans doute bien plus long, bien plus fastidieux, et nettement moins festif. Merci pour toutes ces soirées, dont je retiens que des bons moments.

Merci à tous les copains de Reims, Eugénie, Juliette x2, Andréane, Manon, Sophia, Julie, Lucile, Valentine, Constance, Alice, Charles-Adrien, Pedro, Adel, Mouad, Julien, Paul, Gwenn et Yassine, pour toutes les folles péripéties vécues ensemble et sans qui toutes ces années passées dans la cité des sacres auraient été bien moins « fun ».

A Natacha et Anne-Sophie, mes girls, merci d'être toujours là pour moi. C'est grâce à vous si j'ai pu m'épanouir si vite dans ma nouvelle vie à Limoges, en adhérant et en intégrant à nos routines de soirées, une attache qui m'est particulièrement chère : celle du champagne. Je n'oublierai jamais tous ces bons moments passés ensemble.

A Flore, Agathe et Chloé, merci pour votre patience infinie, merci d'avoir toujours été là à chaque moment de ma vie, « une vieille amitié, ne craint pas la rouille ».

A ma famille,

A mes parents, merci pour votre soutien sans faille et votre amour inébranlable. Merci d'avoir toujours cru en moi et en chacun de mes projets, même les plus fous.

A maman, « Devine combien je t'aime ? » ...

A papa, merci de m'avoir transmis ton tempérament « de compétiteur et d'aventurier », qui s'est avéré être un atout indéniable dans ma vie, jusqu'à présent.

A Pierre, mon bro', dont je suis si fière et qui sait si bien me supporter. Ne change rien tu es parfait.

A mamie, merci d'avoir toujours pour moi une petite pensée rassurante, encourageante, malgré la distance.

A ma « belle famille », merci de m'avoir accueillie si chaleureusement et pour tous ces bons moments passés ensemble.

Enfin à loup, mon âme sœur

« L'amour n'est pas seulement un miracle né d'une rencontre, il est, jour après jour, ce que l'on veut qu'il soit ». Martin Gray

PS : A Mia et Igloo petites bêtes à poils qui ont su rester à mes côtés. La première pendant toutes mes années études, la seconde pendant toute l'écriture de ma thèse.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

ACR: American college of rheumatology

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

Anti-JAK : Inhibiteur de la Janus kinase

Anti-TNF alpha : Facteur de nécrose tumorale alpha

ASAS: Assessment of spondyloarthritis international society

ASDAS: Ankylosing spondylitis disease activity score

BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index

bDMARD : Biological DMARD

CIF : Classification internationale du fonctionnement

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

csDMARD : Conventional synthetic DMARD

DMARD: Drug modifying the activity of the rheumatic disease

ESSG: European spondyloarthropathy study group

EULAR: European league against rheumatism

FDA: Food and drug administration

HLA: Human leukocyte antigen

IBP: Inflammatory back pain

IL-: Interleukine

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LMP : Large multifonctionnal protease

MCID : Minimal clinical important difference

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

NY: New York

PROs: Patient reported outcomes

PROMs: Patient reported outcome measures

PROMIS: Patient reported outcomes measurement information system

TAP: Transporter of antigen peptides

tsDMARD: Targeted synthetic DMARD

Table des matières

Introduction.....	22
I. La spondyloarthrite	24
I.1. Ses origines	24
I.2. Sa définition	24
I.3. Ses différentes atteintes cliniques.....	25
I.3.1. L'atteinte axiale	25
I.3.2. L'atteinte périphérique et enthésitique	26
I.3.3. Les manifestations extra-articulaire	26
I.4. Son épidémiologie	26
I.5. Son étiopathogénie.....	27
I.6. Sa génétique.....	28
I.6.1. Contexte général.....	28
I.6.2. L'HLA B27	29
I.6.3. Variants de la prédisposition génétique	29
I.6.4. L'épigénétique	30
II. Classification des spondyloarthrites	31
II.1. L'évolution des classifications au fil du temps	31
II.2. Nouvelle classification.....	32
II.2.1. Les critères ASAS.....	32
II.2.2. Intérêt des critères ASAS	33
II.2.3. Les critères ASAS de la spondyloarthrite axiale.....	34
III. Le traitement.....	37
III.1. Les recommandations.....	37
III.2. Les AINS	37
III.3. Les csDMARDs (traitements de fond conventionnels).....	38
III.4. Les bDMARDs (biomédicaments).....	38
III.4.1. Les Anti-TNF	39
III.4.2. Les Anti-IL 17	40
III.4.3. Les Anti-JAK.....	40
III.5. La place de la kinésithérapie	41
III.6. Synthèse de la prise en charge de la spondyloarthrite axiale.....	41
IV. Les PROs	43
IV.1. Définition.....	43
IV.1.1. Les PROs	43
IV.1.2. Les PROMs.....	43
IV.2. Le développement des PROs / PROMs	44
IV.3. Utilisation des PROs dans la pratique clinique quotidienne.....	45
IV.3.1. Ses avantages	45
IV.3.2. Ses limites	45
V. Application des PROs dans la spondyloarthrite axiale.....	47
VI. Les PROs et PROMs choisis dans notre méta-analyse	49
VI.1. La douleur.....	49
VI.2. La fatigue	50
VI.3. La qualité de vie	51
VI.3.1. ASQoL.....	52
VI.3.2. SF36.....	52

VII. La méta-analyse.....	54
VII.1. Introduction.....	54
VII.2. Matériels et méthodes.....	54
VII.2.1. La stratégie de recherche.....	55
VII.2.2. Critères de sélection des études.....	55
VII.2.3. Les PROs et leurs échelles.....	56
VII.2.4. Évaluation du risque de biais.....	56
VII.2.5. Extraction des données.....	59
VII.2.6. Analyse statistique.....	59
VII.3. Résultats.....	60
VII.3.1. Sélection des études.....	60
VII.3.2. Caractéristiques des études.....	61
VII.3.3. Résultats principaux.....	62
VII.3.3.1. La douleur.....	62
VII.3.3.2. La fatigue.....	63
VII.3.3.3. La qualité de vie.....	64
VII.3.4. Résultats de l'analyse en sous-groupe anti-TNF versus anti-IL17.....	65
VII.3.4.1. La douleur.....	65
VII.3.4.2. La qualité de vie.....	66
VII.3.5. Résultat de l'analyse en sous-groupe, de la forme radiographique versus non radiographique.....	68
VII.4. Discussion.....	72
VII.4.1. Analyse des résultats principaux.....	72
VII.4.2. La transposition clinique des résultats.....	73
VII.4.3. Analyse des résultats en sous-groupes.....	74
VII.4.3.1. Les anti-TNF versus anti-IL17.....	74
VII.4.3.2. La forme radiographique versus non radiographique.....	74
VII.4.4. Les forces et les limites de notre méta-analyse.....	75
VII.4.4.1. Les forces.....	75
VII.4.4.2. Les limites.....	76
VII.4.5. Ouverture.....	76
Conclusion.....	78
Références bibliographiques.....	79
Annexes.....	90
Serment d'Hippocrate.....	101

Table des illustrations

Figure 1: Groupe des spondylarthropathies (d'après le COFFER, (4)).....	25
Figure 2: Evolution des critères de classification (d'après (26)).....	32
Figure 3: Terminologie et description des spondyloarthrites (d'après (42))	33
Figure 4: Le bras d'imagerie des critères ASAS de la spondyloarthrite axiale (d'après (49)).....	34
Figure 5: Histoire naturelle de la spondyloarthrite axiale (d'après 34)).....	35
Figure 6: Résumé de la prise en charge de la spondyloarthrite axiale (d'après (60))	42
Figure 7: Résumé de la qualité des études incluses évalué par l'outil de la Cochrane Collaboration.....	58
Figure 8: Résumé du risque de biais des études incluses évalué par l'outil de la Cochrane Collaboration.....	59
Figure 9: Flow chart.....	61
Figure 10: Tableau des caractéristiques	62
Figure 11: Forest plot total back pain.....	63
Figure 12: Forest plot nocturnal pain	63
Figure 13: Forest plot FACIT-F	63
Figure 14: Forest plot ASQoL.....	64
Figure 15: Forest plot SF36 PCS.....	64
Figure 16: Forest plot SF36 MCS.....	65
Figure 17: Forest plot de l'analyse en sous-groupe anti-TNF/anti-IL17 pour la total back pain	65
Figure 18: Forest plot de l'analyse en sous-groupe anti-TNF /anti-IL17 pour la nocturnal back pain.....	66
Figure 19: Forest plot de l'analyse en sous-groupe anti-TNF/anti-IL17 pour la SF36 PCS	67
Figure 20: Forest plot de l'analyse en sous-groupe anti-TNF/anti-IL17 pour la SF36 MCS.....	67
Figure 21: Forest plot de l'analyse en sous-groupe anti-TNF/anti-IL17 pour le score ASQoL.....	68
Figure 22:Forest plot de l'analyse en sous-groupe forme rx/n-rx pour la total back pain.....	69
Figure 23: Forest plot de l'analyse en sous-groupe forme rx/n-rx pour la nocturnal back pain	69
Figure 24:Forest plot de l'analyse en sous-groupe forme rx/n-rx pour le score FACIT-F	70
Figure 25: Forest plot de l'analyse en sous-groupe forme rx/n-rx pour l'ASQoL.....	70

Figure 26: Forest plot de l'analyse en sous-groupe forme rx/n-rx pour le score SF36 PCS	71
Figure 27: Forest plot de l'analyse en sous-groupe forme rx/n-rx pour le score SF36 MCS.....	71

Introduction

C'est à la toute fin du XIXème siècle que fut rapportée la première description systématique de la spondyloarthrite. Elle est dévoilée sous l'éponymie de « maladie de Bechterew », nom donné par le neurologue russe Vladimir Bechterew¹.

L'appellation de « maladie de Bechterew » est encore utilisée dans les pays de l'Europe centrale et orientale, alors que partout ailleurs s'est imposé progressivement le terme de spondyloarthrite.

La spondyloarthrite axiale est définie comme un rhumatisme inflammatoire chronique caractérisé par d'importantes douleurs inflammatoires du bassin et du rachis.

Elle est maintenant usuellement décrite sous la forme de deux entités distinctes, la spondyloarthrite axiale radiographique ou anciennement dénommée spondyloarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale non radiographique.

A terme, la spondyloarthrite axiale peut mener à une atteinte structurale irréversible du rachis, aboutissant pour les patients, à d'importantes conséquences fonctionnelles.

Il s'établit alors un défi majeur pour le rhumatologue, celui de réaliser le diagnostic le plus précoce possible de la maladie, au tout premier stade du processus inflammatoire, permettant ainsi d'améliorer le contrôle et la prise en charge de la maladie.

Le contrôle de l'inflammation passe nécessairement dans un premier temps par la mise en place d'un traitement adapté, nécessitant dans la grande majorité des cas l'utilisation d'une biothérapie, puis dans un second temps par un suivi régulier qui se doit d'être encadré, grâce à l'utilisation de scores validés pour l'évaluation de l'activité de la maladie et l'évolution radiographique.

Cette amélioration de la prise en charge de la spondyloarthrite, va entraîner une certaine chronicisation de la maladie, avec le risque d'oublier progressivement le point le plus important de la prise en charge : le ressenti du patient.

Il est alors apparu nécessaire de compléter les mesures d'efficacité basées actuellement sur des paramètres purement cliniques ou radiographiques, par d'autres types de résultats qui ne peuvent être évalués que du point de vue du patient lui-même, les PROs ou « résultats rapportés par le patient ».

Ces PROs replacent le patient au sein même de l'évaluation de la maladie, permettant une amélioration globale des soins.

Dans ce contexte, nous essayerons de répondre à la question principale suivante : quel est l'impact des biothérapies sur l'évaluation de trois PROs (la douleur, la fatigue et la qualité de vie) chez des patients atteints d'une spondyloarthrite axiale ?

¹ Vladimir Bechterew (1857-1927), est un neurologue, neurophysiologiste et psychiatre russe, qui en plus d'être l'un des premiers à avoir décrit la spondyloarthrite axiale, a participé principalement aux recherches portant sur l'anatomie cérébrale et les réflexes conditionnels.

Puis, en critères secondaires, nous tenterons de rechercher une éventuelle différence sur le recueil de ces PROs en fonction de la biothérapie prescrite et en fonction de l'atteinte clinique du patient (radiographique ou non radiographique).

Pour répondre à ces problématiques, nous réaliserons une revue systématique dont nous effectuerons une méta-analyse.

I. La spondyloarthrite

I.1. Ses origines

Indépendamment de la première description systématique de la maladie faite à la fin du XIX^{ème} siècle, l'origine de la spondyloarthrite a longtemps été reliée à l'antiquité, avec la découverte sur des squelettes momifiés de célèbres pharaons (Ramsès II, Amenhotep II, Ramsès III) vivant au XIII^{ème} siècle avant Jésus-Christ, de signes radiographiques compatibles avec la spondyloarthrite sous sa forme ankylosante (1).

Récemment l'antiquité de la maladie a été remise en cause, pour celle d'une origine plus récente, qui reste encore mal définie.

En effet, en 2014 les squelettes ont été soumis à de nouvelles analyses, avec notamment une étude scanographique poussée. Ceci a permis de conclure que les trois momies royales ne souffraient pas d'une spondyloarthrite mais d'une hyperostose vertébrale ankylosante² (2).

L'origine exacte de la spondyloarthrite reste donc floue à ce jour et nécessite la poursuite d'investigations.

I.2. Sa définition

Comme son origine, la définition de la spondyloarthrite a évolué au fil du temps et à la lumière des progrès de la science.

Initialement, le terme utilisé était celui de « spondylarthropathies » qui regroupait plusieurs entités distinctes sur la base de manifestations cliniques et d'un terrain génétique commun.

Les rhumatismes individualisés sous ce terme général de « spondylarthropathies » étaient : la spondyloarthrite axiale et la spondyloarthrite indifférenciée , les arthrites réactionnelles, le rhumatisme psoriasique, les arthrites liées aux entérocolopathies, le SAPHO (synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite) (3) (figure 1).

² Hyperostose vertébrale ankylosante ou maladie de Forestier est une ossification des enthèses le long de la colonne vertébrale responsable de « pont osseux intervertébraux ».

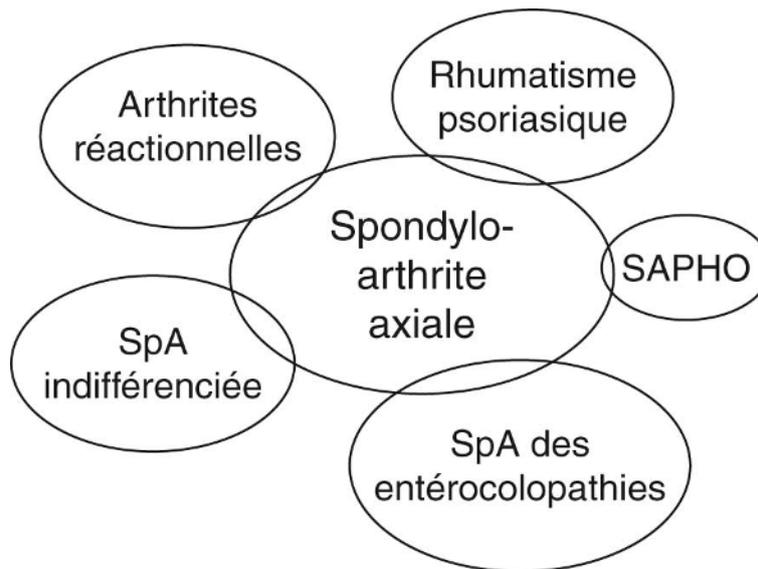


Figure 1: Groupe des spondylarthropathies (d'après le COFFER, (4))

Puis, avec l'actualisation des critères ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) en 2009, la définition a évolué sous le terme unique de « spondyloarthrite », basée sur une présentation plus clinique de la maladie, avec l'expression de différents phénotypes.

C'est donc cette définition que nous garderons. Celle que la spondyloarthrite n'est pas un concept de regroupement d'entités rhumatologiques distinctes, mais qu'elle doit être considérée comme une maladie unique avec différentes expressions phénotypiques (5).

I.3. Ses différentes atteintes cliniques

I.3.1. L'atteinte axiale

Chez les patients présentant un phénotype axial, l'atteinte prédomine sur le rachis et les articulations sacro-iliaques (6).

Dans la cohorte DESIR (cohorte française de 708 patients, prospective, multicentrique et longitudinale, qui vise à étudier les patients présentant des douleurs dorsales inflammatoires précoces, évocatrices d'une spondylarthrite), il est retrouvé que la première région touchée est le rachis lombaire dans 67,1%, puis les fesses dans 39,5% (7).

L'atteinte axiale va entraîner une raideur et des dorso-lombalgies inflammatoires qui possèdent des caractéristiques typiques, utilisées dans les critères de classification.

Ces douleurs typiques sont caractérisées par : une apparition avant l'âge de 40-45 ans, une durée de plus de 3 mois, un rythme insidieux, et elles sont associées à une raideur matinale supérieure à 30 minutes (8).

Il est à noter que la sensibilité et la spécificité de ces critères pour le diagnostic de la spondyloarthrite axiale ne dépassent pas les 80 %. Ces symptômes peuvent donc se retrouver chez des patients souffrant de lombalgies chroniques provenant d'autres causes ou ne pas être retrouvés chez tous les patients présentant une spondyloarthrite axiale (9).

Secondairement à cette inflammation chronique du rachis, des dommages structurels peuvent survenir, entraînant alors une restriction progressive de la mobilité articulaire rachidienne, caractéristique de la maladie (10).

I.3.2. L'atteinte périphérique et enthésitique

Si c'est le phénotype périphérique et enthésitique qui prédomine, l'arthrite et l'enthésite seront les manifestations les plus retrouvées, avec la présence d'une oligoarthritis asymétrique touchant de manière préférentielle les membres inférieurs et d'une enthésite calcanéenne ou rotulienne.

Les caractéristiques périphériques peuvent être retrouvées dans tous les sous types de spondyloarthrite. Elles sont par exemple présentes dans 30 à 50% des spondyloarthrites axiales, et peuvent survenir à tout instant de l'évolution de la maladie (9).

I.3.3. Les manifestations extra-articulaire

Au phénotype principal (axial ou périphérique/enthésitique) retrouvé chez les patients atteints d'une spondyloarthrite, peuvent s'ajouter des manifestations extra-articulaires, comme l'uvéite antérieure aiguë, le psoriasis et les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) (10).

Pour donner une proportion de la survenue de ces atteintes extra-articulaires dans la spondyloarthrite, il a été retrouvé dans la cohorte DESIR que 16,1% des patients sont atteints de psoriasis, qu'une uvéite est survenue dans 8,5% des cas, et qu'une MICI y est associée dans 2,54% des cas (7).

I.4. Son épidémiologie

L'épidémiologie de la spondyloarthrite, bien qu'essentielle pour comprendre la portée de la maladie et son dynamisme, est complexe à recueillir en raison de la réévaluation de sa définition depuis l'apparition de nouveaux critères de classifications (critères ASAS 2009) qui ont pu entraîner une modification récente des données épidémiologiques (11).

A ceci s'ajoute une variation des résultats qui peut être due aux facteurs génétiques, environnementaux (zone géographique) mais également aux outils méthodologiques.

Dans un article paru en 2014 qui évalue l'épidémiologie de la spondyloarthrite au XXIème siècle, la prévalence de la spondyloarthrite est estimée entre 0,3 et 1,9 % dans les populations caucasiennes, se rapprochant de la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde (11).

Plus récemment, dans une revue systématique de la littérature parue en 2018, faisant le point sur la prévalence de la spondyloarthrite, il a été retrouvée une prévalence plus faible que celle rapportée précédemment (12).

En ce qui concerne l'incidence de la spondyloarthrite, celle-ci n'a pas beaucoup évolué au cours de ces dernières décennies. Elle est estimée dans le nord de l'Europe et aux États-Unis, entre 6,4 et 10 pour 100 000 habitants par an (11).

Concernant la spondyloarthrite axiale, une étude sur la prévalence du sexe dans les formes radiographiques et non radiographiques, a été réalisée. Cette étude met en avant que la forme axiale radiographique, est retrouvée plus fréquemment chez les hommes, avec un sexe ratio de 2 à 3,1, alors que pour la forme axiale non radiographique, aucune différence de la prévalence n'est observée selon le sexe, avec un sexe ratio de 1 (13).

Au total, une grande variation a été retrouvée dans les revues analysant la prévalence et l'incidence de la spondyloarthrite au XXIème siècle.

La modification de la définition issue des critères ASAS 2009 sur les données épidémiologiques n'est pas encore parfaitement connue, en raison de la complexité et de la longueur d'obtention de ces données.

De plus, la fluctuation peut être expliquée par des méthodes de recueil souvent hétéroclites (14).

C'est pourquoi pour obtenir une image plus fine de l'épidémiologie de la spondyloarthrite pour une population donnée, il serait judicieux de se baser sur des critères de classification spécifiques (critères ASAS 2009) et de tenir compte d'une zone géographique précise.

I.5. Son étiopathogénie

La spondyloarthrite étant une maladie de mécanisme plurifactoriel, il reste difficile d'évaluer l'influence exacte des facteurs génétiques et environnementaux sur le développement de la maladie.

Bien que l'on connaisse le rôle majeur des facteurs de prédisposition génétique sur la spondyloarthrite (HLA B27), il semble que plusieurs autres facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie puis dans l'expression de sa sévérité (15).

Une des hypothèses retenues dans le processus de développement de la spondyloarthrite est celle de l'auto-inflammation, avec la présence d'une réponse cellulaire inadaptée des tissus exposés à cette inflammation.

De nombreuses études sur le modèle animal ont d'ailleurs suggéré que cette inflammation musculosquelettique, pourrait être initiée au niveau des enthèses (16).

L'inflammation primitive des enthèses semble être liée à celle d'un stress mécanique associée à la présence au sein même de l'enthèse de cellules résidentes (TH 17) exprimant le récepteur à l'interleukine 23. Cela conduit, lorsqu'il existe une activation du couple IL-23 avec les cellules TH17, à une surproduction de cytokines pro-inflammatoire comme le TNF alpha, IL-17 et l'IL-22 (17).

La production et l'activation de l'IL23, pourraient provenir, comme nous l'avons vu précédemment, d'un stress mécanique, mais également, du contact des micro-organismes en particulier digestifs et de leur environnement (le microbiote), de l'expression de l'HLA B27 et de l'inflammation intestinale (18).

Il est à noter que les cellules IL-23R + qui sont présentes dans les enthèses, produisent également des molécules comme la BMP7 (Bone Morphogenic Protein) mais aussi du TNF, de l'IL-6, des chémokines et des facteurs de transcription ostéoblastique (Runx2, osterix) qui sont impliqués dans les mécanismes d'ossification (18), entraînant à terme une ossification totale des enthèses et une apparition progressive de l'ankylose.

Enfin, il a été démontré que le tabac présente une influence néfaste sur le développement et sur l'activité de la maladie, avec un renforcement marqué du processus inflammatoire, conduisant à une aggravation plus rapide de la maladie (19).

I.6. Sa génétique

I.6.1. Contexte général

Il est bien connu maintenant dans l'étude de la spondyloarthrite, que la génétique occupe une place prépondérante dans le développement de la maladie. En effet, plus de 90% du risque d'avoir une spondyloarthrite est déterminé par des facteurs génétiques (20).

Cette forte prédisposition génétique, explique la fréquence des antécédents familiaux dans la spondyloarthrite (5 à 20 %), avec pour l'enfant d'un patient atteint d'une spondyloarthrite axiale radiographique, un risque 50% plus élevé de développer la maladie que la population générale (21).

Le principal gène de prédisposition associé à la spondyloarthrite est l'antigène d'histocompatibilité humain : HLA-B27 appartenant au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I.

Toutefois, il a également été démontré que seulement 5% de la population générale avec un statut HLA B27 positif présentera la maladie.

C'est donc la preuve que la spondyloarthrite n'est pas une maladie monogénique, et que d'autres gènes influencent le développement de la spondyloarthrite chez les patients (22).

Dans une grande étude parue en 2016 évaluant le génome de 5 maladies inflammatoires chroniques, il a été retrouvé pour la spondyloarthrite que seulement 20 à 44% des prédispositions génétiques sont attribuables au complexe majeur histocompatibilité avec en tête de liste HLA B27, et que 7 à 38% de cette prédisposition est due à des variants génétiques non dépendants du complexe majeur histocompatibilité (23).

Enfin, selon les publications, il apparaît qu'il resterait 72% des prédispositions génétiques de la spondyloarthrite à identifier (23).

I.6.2. L'HLA B27

C'est au travers des articles de Brewerton, de Schlosteine et d'Amor que l'association entre le gène HLA B27 et la spondyloarthrite axiale a été décrite pour la première fois au début des années 1970 (24,25).

La fréquence de l'HLA-B27 chez les patients présentant une spondyloarthrite axiale est d'environ 90 % contre 4 à 8 % dans la population générale, avec une variation retrouvée selon les ethnies et les continents (21). Cette fluctuation peut s'expliquer par la variation de la prévalence de l'HLA B27 dans le monde, qui se calque sur celle de la spondyloarthrite axiale dans une population donnée (9).

Ainsi, il a été retrouvé une prévalence globale de l'HLA B27 de 9 % en Europe (26), alors qu'elle varie entre 0,5 et 50% dans le reste du monde, en fonction des différentes ethnies (27).

La recherche de cette prédisposition est maintenant bien rodée, avec le recours à un test génétique³ pour la recherche de l'HLA B27. Ce test qui est l'un des plus performants sur le marché, possède une sensibilité élevée supérieure à 80 % et une spécificité de 90 %, pour la spondyloarthrite axiale (26). D'ailleurs, il ressort positif dans 90 à 95 % des spondyloarthrites axiales radiographiques (28).

I.6.3. Variants de la prédisposition génétique

Le criblage du génome entier et les études de liaison des gènes candidats ont permis d'identifier d'autres gènes HLA ou certaines autres régions chromosomiques n'appartenant pas au complexe majeur d'histocompatibilité et possiblement liés à la spondyloarthrite ankylosante (29).

Concernant les autres gènes appartenant au CMH en dehors du gène de l'HLA B27, nous pouvons citer des allèles de classe II du CMH (gènes HLA-DR), le facteur de nécrose tumorale (TNF alpha), des gènes codant pour le complément ainsi que certains gènes

³ La méthode la plus utilisée pour rechercher l'HLA B27, se fait à l'aide d'un kit de détection de marqueurs HLA-B27 humain, qui détecte le SNP rs4349859 et qui marque les sous-types B*2702 et B*2705 les plus associés à la spondyloarthrite en Europe.

impliqués dans la présentation de l'antigène par les molécules HLA de classe I (TAP, LMP2 et 7) (30).

Ensuite, pour ce qui est des régions n'appartenant pas au complexe majeur histocompatibilité, plus de 40 loci de susceptibilité pour la spondyloarthrite ressortent (31). Parmi ceux identifiés, on retrouve principalement l'IL- 23R et le gène ERAP1 (endoplasmic reticulum associated aminopeptidase1) ou encore appelé ARTS1 (aminopeptidase regulator of TNF receptor shedding) qui est une aminopeptidase du réticulum endoplasmique (22).

I.6.4. L'épigénétique

En dépit des avancées récentes réalisées dans l'étiopathogénie de la spondyloarthrite, une large fraction de la prédisposition demeure inexpliquée. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer cette part d'héritabilité manquante, tels que l'épigénétique.

L'épigénétique se rapporte aux variations de l'expression génétique, n'entraînant aucun changement dans la séquence d'ADN, c'est le cas par exemple de la méthylation de l'ADN, de la modification des histones et des ARN non codants (32). Cependant, une variation de l'un de ces systèmes peut conduire à une altération de l'expression génique et favoriser le développement de la maladie (33).

Il a également été démontré que ces modifications épigénétiques sont-elles mêmes influencées par les facteurs environnementaux (34).

L'épigénétique apparait donc comme une interface entre les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux dans la susceptibilité pour un patient de présenter une spondyloarthrite (35).

Au total, la spondyloarthrite se présente aujourd'hui comme le second rhumatisme inflammatoire chronique en France après la polyarthrite rhumatoïde.

La spondyloarthrite est sans doute le groupe nosologique en rhumatologie dont l'évolution dans sa terminologie a le plus varié au fil du temps et à la lumière des progrès de la science, avec une modification récente de sa définition reposant sur une évolution des critères de classification de la maladie.

Cette évolution est également liée à une meilleure compréhension de son étiopathogénie avec l'enthèse, qui ressort comme la place centrale du développement de la maladie, médiée par une forte prédisposition génétique et par l'implication de facteurs environnementaux comme le stress mécanique, le tabac et le rôle de l'intestin avec son microbiote et ses germes.

Toutes ces modifications peuvent alors présenter pour les médecins une difficulté dans le diagnostic et la classification des malades susceptibles de souffrir d'une spondyloarthrite, pouvant mener à un retard diagnostique et à une perte de survie. Ainsi, c'est sur ce point que traitera notre prochaine partie.

II. Classification des spondyloarthrites

La terminologie utilisée pour désigner des maladies est importante, pas uniquement sur le plan sémantique, mais également sur le plan de la prise en charge médicale et paramédicale des patients et de la communication entre professionnels de santé (36).

II.1. L'évolution des classifications au fil du temps

Cette évolution est liée au caractère hétérogène de la spondyloarthrite et à une progression de la compréhension des caractéristiques cliniques, génétiques et pathogéniques des différentes entités incluses dans ce regroupement (37).

Les premiers critères de classification furent proposés, puis mis à jour en 1963 sous la dénomination de critères de Rome. Vinrent ensuite ceux de New York publiés en 1966 avec ses critères modifiés de 1984 (annexe 1.1).

Ces critères ne concernaient alors que les patients atteints d'une spondyloarthrite axiale radiographique ou « ankylosante » avec la nécessité absolue de retrouver une sacro-illite sur les clichés radiographiques. De ce fait, les patients présentant d'autres manifestations de la maladie ne pouvaient pas être classés par ces critères comme souffrant d'une spondylarthropathie en l'absence de lésions structurelles visibles sur la radiographie (38).

Ainsi, dans le but d'intégrer les différentes présentations cliniques de la spondyloarthrite, d'autres séries de critères de classification sont apparues.

C'est le cas des critères d'Amor parus en 1990 (annexe 1.2) puis ceux de l'ESSG en 1991 (annexe 1.3), qui incluaient pour la première fois des caractéristiques périphériques de la maladie (39,40). Ces deux critères ont largement été utilisés jusqu'à l'apparition des nouveaux critères ASAS en 2009.

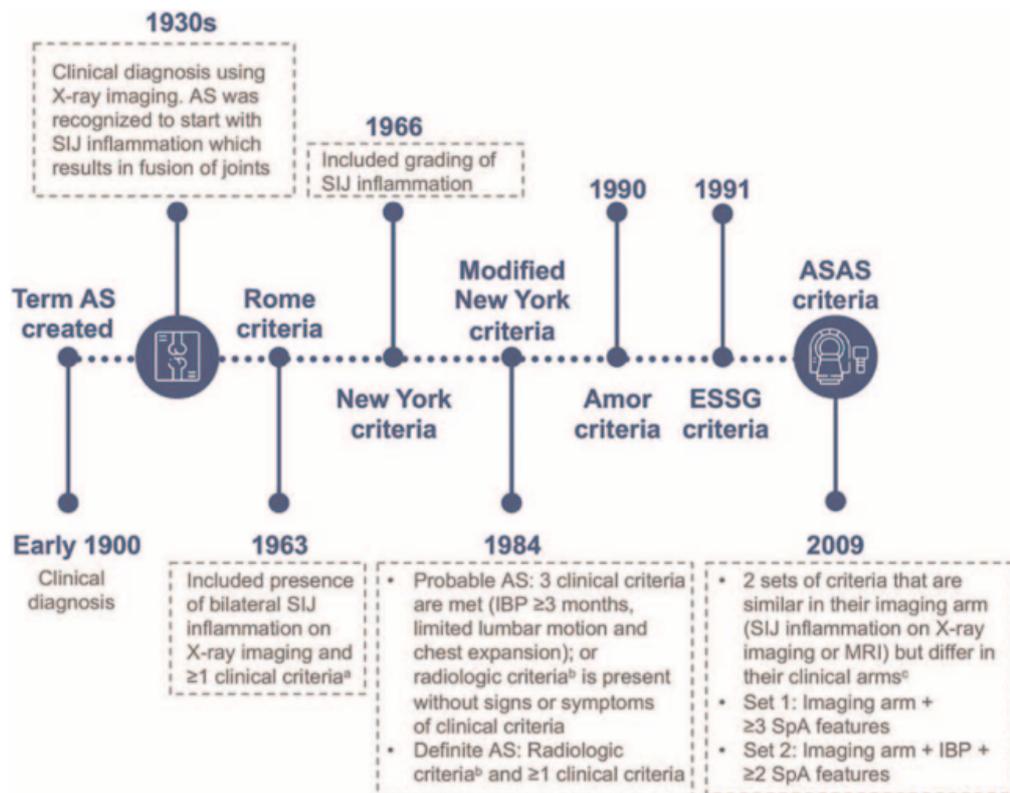


Figure 2: Evolution des critères de classification (d'après (26))

II.2. Nouvelle classification

II.2.1. Les critères ASAS

Récemment, une nouvelle terminologie issue des critères de classification ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) a été proposée, avec une classification parue en 2009 pour la spondyloarthrite axiale puis une en 2011 pour la spondyloarthrite périphérique (annexe 1.4).

Cette classification repose sur les caractères phénotypiques de la maladie, permettant de décrire de la façon la plus précise possible le phénotype clinique d'un patient atteint de spondyloarthrite (41). Ainsi en fonction de l'atteinte clinique prédominante, on peut diviser les patients en deux grands sous-groupes : un groupe axial et un groupe périphérique.

Dans le sous-groupe axial les patients sont ensuite répartis en fonction de la présence ou non d'une sacro-illite sur la radiographie. Nous distinguons ainsi, la spondyloarthrite axiale radiographique et non radiographique.

Dans le sous-groupe périphérique les patients peuvent être différenciés en fonction de la présence d'une atteinte articulaire érosive ou non érosive et en fonction de la présence d'atteinte d'enthèses.

A ces termes peuvent s'ajouter également les éventuelles atteintes extra-articulaires (uvéite, entérocolopathies inflammatoire, psoriasis) (figure 3).

Suggested terms for describing the clinical phenotypes of patients with spondyloarthritis.

Axial spondyloarthritis
Radiographic^a
Non-radiographic^a
Peripheral spondyloarthritis with arthritis
With erosions^a
Without erosions^a
Peripheral spondyloarthritis with enthesitis^a

^a Here, add any concomitant extra-articular manifestations to better characterize the disease phenotype (e.g., psoriasis, Crohn's disease, ulcerative colitis, or anterior uveitis).

Figure 3: Terminologie et description des spondyloarthrites (d'après (42))

Notons que dans ce travail, nous nous intéresserons uniquement au groupe de la spondyloarthrite axiale sous sa forme radiographique et non radiographique.

II.2.2. Intérêt des critères ASAS

Une des principales limites des critères d'Amor et d'ESSG est de ne pas mettre l'accent sur la symptomatologie prédominante (atteinte axiale ou périphérique), ce qui peut poser problème dans les recommandations thérapeutiques. En effet, toutes les thérapeutiques ne sont pas égales en termes d'efficacité selon l'atteinte clinique prédominante du patient (43).

De plus, pour être compatible la sacro-illite radiographique doit s'exprimer sous une forme déjà avancée (grade 2 bilatérale ou de grade 3 si l'atteinte est unilatérale). Or, ce critère radiographique ne se développe qu'après plusieurs années d'évolution, ou peut dans certains cas rester absent dans d'authentiques spondyloarthrites axiales.

Il a été estimé qu'il faut entre 6 à 10 ans pour qu'apparaissent les premiers signes de sacro-illite-radiographique après le début des symptômes (44). Ceci est particulièrement vrai pour les jeunes patients et les patients ayant un antigène HLA B27 négatif, car ces derniers sont plus susceptibles de subir un retard de diagnostic (45).

L'intégration de l'IRM dans les critères ASAS a donc permis de montrer l'existence d'une inflammation des articulations sacro-iliaques plusieurs années avant que les lésions n'apparaissent sur la radiographie standard (46), permettant ainsi de limiter le retard de diagnostic et de débiter le plus rapidement possible, un traitement visant à retarder la progression radiographique de la spondyloarthrite (40).

C'est pour toutes ces raisons que les critères ASAS sont actuellement les plus couramment utilisés avec des performances supérieures à celles des anciens critères (d'Amor et d'ESSEG) (47).

II.2.3. Les critères ASAS de la spondyloarthrite axiale

Les critères ASAS de classification de la spondyloarthrite axiale, comportent deux bras d'entrée dans la maladie : un bras clinique avec comme porte d'entrée la positivité de l'antigène HLA B27, et un bras imagerie avec comme porte d'entrée la présence d'une sacro-illite radiographique et/ou à l'IRM.

Le bras imagerie regroupe lui-même deux autres entités, la spondyloarthrite axiale radiographique et non radiographique.

La spondyloarthrite axiale radiographique, connue sous son ancien terme de « spondyloarthrite ankylosante », se définit par une atteinte des sacro-iliaques radiographique selon les critères modifiés de New-York (annexe 1.1).

Pour sa part, la spondyloarthrite axiale non radiographique se définit par un tableau clinico-anamnestique évocateur de spondyloarthrite axiale mais sans image radiographique de sacro-illite, nécessaire pour remplir les critères de New York modifiés.

On y retrouve alors, soit la présence d'une sacro-illite à l'IRM ayant le même poids que celle retrouvée sur la radiographie, soit un statut HLA B27 positif si la porte d'entrée est clinique (48).



Figure 4: Le bras d'imagerie des critères ASAS de la spondyloarthrite axiale (d'après (49))

Comme nous l'avons vu précédemment, la forme non radiographique permet un diagnostic plus précoce de la maladie chez des patients n'ayant pas encore présenté une déformation structurale majeure (50).

Le groupe non radiographique ne se limite pas uniquement à une forme précoce, « pré radiographique », car son évolution ultérieure vers une forme radiographique n'est pas obligatoire (50,51). Elle peut alors être considérée comme une forme plus « légère » de la spondyloarthrite axiale (9).



Figure 5: Histoire naturelle de la spondyloarthrite axiale (d'après 34))

Globalement on estime que 5 à 10% des patients atteints d'une spondyloarthrite axiale non radiographique développeront des changements structurels au niveau des sacro-iliaques visibles à la radiographie, au cours des deux années suivantes. Puis de 5 à 40% au cours des dix années suivantes (52).

Des facteurs prédictifs de la progression de la forme non radiographique à la forme radiographique ont été identifiés. C'est le cas de la positivité de l'HLA B27, du tabagisme, et de l'inflammation initiale des sacro-iliaques à l'IRM (52).

Il est donc nécessaire d'utiliser avec prudence ces critères de classification, car une mauvaise application de ces critères, peut conduire à un surdiagnostic et la mise en place d'un traitement inutile, coûteux et potentiellement dangereux pour le patient (53).

La quête insatiable d'un diagnostic précoce a fait évoluer la spondyloarthrite à travers différentes appellations et systèmes de critères de classification, dans le but d'homogénéiser sa définition et d'aider le praticien dans la prise en charge des patients présentant un profil de spondyloarthrite.

Ce sont actuellement les critères ASAS qui forcent le consensus (37). Il est néanmoins important de rappeler que ce ne sont pas des critères de diagnostics, et que les critères de classification ont été créés initialement pour aider les chercheurs à obtenir une population uniforme dans les études (54).

Par ailleurs, il a été montré que le diagnostic posé par des rhumatologues expérimentés n'est pas toujours concordant avec les résultats des critères de classification (55).

En résumé, le diagnostic de spondyloarthrite doit reposer sur l'expérience et l'intime conviction des rhumatologues d'être en présence d'une spondyloarthrite, soutenue par

l'utilisation des critères de classification ASAS, dans le but de permettre au patient un diagnostic plus précoce et la mise en place d'un traitement efficace.

III. Le traitement

La spondyloarthrite est une maladie chronique potentiellement sévère et invalidante. L'objectif de la mise en place d'un traitement est d'améliorer la qualité de vie des patients, de contrôler les symptômes, l'activité de la maladie et de prévenir l'apparition de l'atteinte structurale (56).

En effet, mal traitée la spondyloarthrite peut entraîner des lésions, des handicaps et une mortalité plus élevée, souvent liée à une atteinte cardiovasculaire.

III.1. Les recommandations

Sur le plan international, les recommandations pour le traitement de la spondyloarthrite ont été actualisées en 2016 par l'ASAS et l'EULAR (European League Against Rheumatism) en parallèle de celle de l'ACR (American College of Rheumatology) (57,58).

Sur le plan national la Société Française de Rhumatologie (SFR) a effectué une mise au point des recommandations en 2017 (59) puis très récemment en mai 2022 (60).

De ces recommandations sont tirées la majorité des informations concernant la prise en charge globale et évolutive d'un patient atteint d'une spondyloarthrite axiale en France en 2022.

III.2. Les AINS

L'utilisation des AINS (anti inflammatoire non stéroïdien) est recommandée en première intention chez les patients symptomatiques (60). Aucune molécule préférentielle n'a été démontrée dans le spectre des AINS pour le traitement de la spondyloarthrite, le choix de la première molécule reste donc libre au prescripteur (61).

La mise en place des AINS peut être chez certains patients suffisante pour obtenir une rémission de la maladie sans la nécessité d'initier une escalade thérapeutique (62). En effet, il a été démontré que les AINS améliorent les manifestations cliniques comme les lombalgies et la raideur rachidienne dans 70 % des cas chez les patients atteints d'une spondyloarthrite axiale radiographique (61).

En ce qui concerne la spondyloarthrite axiale non radiographique, des études récentes ont montré un taux de réponse similaire des AINS comparativement à la forme radiographique (63).

Les AINS sont ensuite poursuivis à la posologie maximale selon les risques et les effets indésirables, pour la durée nécessaire au contrôle des symptômes. Puis, de façon ponctuelle selon l'évolution de la maladie (60).

Il n'est pas recommandé de poursuivre les AINS au long cours de façon systématique et continue, devant une balance bénéfique / risque en défaveur (59,60).

En effet, même si des études récentes ont démontré que l'utilisation prolongée et continue des AINS pourrait avoir un effet structurel majeur sur l'atteinte axiale de la spondyloarthrite, avec une diminution de la progression radiographique du rachis à l'imagerie (64), le niveau de preuve de ces études reste insuffisant pour le recommander actuellement (65).

III.3. Les csDMARDs (traitements de fond conventionnels)

Les traitements de fond conventionnels synthétiques (Méthotrexate, Léflunomide, Sulfasalazine) ne sont pas indiqués pour les manifestations axiales isolées (57,59,60). Cependant, l'ACR propose que les patients présentant une spondyloarthrite axiale radiographique ayant une contre-indication aux molécules biologiques peuvent être traités par un csDMARD et en particulier la Sulfasalazine (58).

Il a été prouvé que lorsque le Méthotrexate est utilisé en association avec un anti-TNF, il réduit l'immunogénicité de l'anti-TNF et peut augmenter la tolérance à long terme de ces médicaments (66). Mais, il n'y a à ce jour pas de démonstration d'un intérêt clinique à associer systématiquement un csDMARD au traitement ciblé prescrit dans les formes axiales, en particulier avec les anti-IL-17, peu immunogènes (60).

III.4. Les bDMARDs (biomédicaments)

Pour les formes axiales radiographiques, les biomédicaments doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active de façon durable (avec un score d'activité BASDAI ≥ 4 ou ASDAS ≥ 2.1) malgré la prise adéquate d'AINS (annexe 2.1 et 2.2) (60).

Ainsi, il est défini, que l'absence de réponse aux AINS ne sera retenue qu'après échec d'au moins deux AINS différents pris à pleine dose et pendant une durée minimale de deux semaines chacun.

Pour les formes non radiographiques les biomédicaments ne sont validés uniquement qu'en présence de signes d'inflammations biologiques et sur l'IRM.

Ce critère n'est pas nécessaire pour la forme radiographique car l'on considère que la sacro-illite radiographique témoigne d'une inflammation ancienne certaine (63).

Pour la forme axiale radiographique les classes de biomédicaments les plus souvent utilisées et validées sont : les anti-TNF, les anti-IL17 et les anti-JAK ainsi que leurs biosimilaires respectifs (60,67).

Pour la forme axiale non radiographique, seuls les anti-TNF et les anti-IL-17 sont approuvés pour le moment sur le marché (67).

Malgré le rôle supposé de l'IL-23 dans l'étiopathogénie de la spondyloarthrite axiale, les anti-IL12/23 et anti-IL23 ont échoué à démontrer une supériorité par rapport au placebo, et ne sont donc pas recommandés (19).

Le choix du biomédicament se fera en fonction du patient, en prenant en compte l'ensemble des indications et des contre-indications des molécules, ainsi que de la totalité des manifestations rhumatologiques et de ses éventuelles atteintes extra-articulaires (59).

Dans la pratique courante, nous pouvons dire que ce sont actuellement les anti-TNF qui sont prescrits en première intention devant les anti-IL17 et les anti-JAK. Ceci s'explique par le fait que cette classe médicamenteuse est la mieux connue et la plus étudiée dans la prise en charge d'un patient atteint d'une spondyloarthrite axiale, assurant ainsi au prescripteur une certaine sécurité.

Un autre point attractif est celui de bénéficier si nécessaire de nombreux biosimilaires, qui sont facturés à bas coûts (60).

III.4.1. Les Anti-TNF

Il y a cinq anti-TNF alpha (l'Adalimumab, le Certolizumab, l'Etanercept, le Golimumab, l'Infliximab) qui sont actuellement approuvés dans le traitement de la spondyloarthrite radiographique et quatre pour la non radiographique (l'Adalimumab, le Certolizumab, l'Etanercept, et le Golimumab) (67). Il n'y a pas d'argument en faveur d'une différence d'efficacité entre les divers anti-TNF sur l'atteinte axiale, et en l'absence d'étude en face à face, il n'y a pas de hiérarchie (59).

Pour la spondyloarthrite axiale radiographique un certain nombre d'études ont montré que le traitement par Anti-TNF permettrait un ralentissement significatif de la progression radiographique (68), améliorerait le tableau clinique et semblerait être associé à une meilleure mobilité vertébrale ainsi qu'à une expansion thoracique (69).

Concernant la spondyloarthrite axiale non-radiographique, en l'absence d'inflammation retrouvée à la biologie et sur l'IRM, un biomédicament n'est pas indiqué, sauf cas particulier. Les études récentes réalisées contre placebo testant l'Adalimumab, l'Etanercept et le Golimumab dans le cadre d'une spondyloarthrite axiale non-radiographique, vont dans le sens de la recommandation, avec des résultats significatifs retrouvés uniquement chez les patients présentant des signes d'inflammation (70–72).

Actuellement une question retient l'attention, celle de savoir s'il existe une différence dans l'action des anti-TNF dans la forme non radiographique par rapport à la forme radiographique. Pour répondre à cette question, une revue systématique de la littérature a analysé l'activité de la maladie chez des patients atteints d'une spondyloarthrite axiale (radiographique ou non radiographique) sous anti-TNF.

Les résultats reviennent quasiment similaires, avec un score ASAS entre 44.5% et 47.7% pour la forme radiographique et un score entre 33.3% et 61% pour la forme non radiographique (73).

Enfin, en cas d'inefficacité ou d'intolérance à un premier biomédicament, après avoir analysé les raisons de l'échec, un deuxième biomédicament peut être envisagé.

III.4.2. Les Anti-IL 17

Deux anti-IL17 sont indiqués et possèdent l'AMM dans la prise en charge de la spondyloarthrite axiale : il s'agit du Sécukinumab et de l'Ixekizumab (74). Il a été montré que ces deux anti-IL17 sont efficaces aussi bien sur la forme radiographique que non radiographique (75,76).

L'efficacité du Sécukinumab dans la spondyloarthrite axiale radiographique a été démontrée dans deux études cliniques contre placebo (MEASURE 1 et MEASURE 2), chez des patients naïfs ou ayant eu un premier échec aux Anti TNF (76,77).

Les résultats ont montré une diminution significative des signes et des symptômes dans la spondyloarthrite axiale radiographique (78), avec une efficacité maintenue sur 5 ans (79).

De plus, très peu d'effets indésirables sont survenus lors de la prise du Sécukinumab, avec un très faible pourcentage d'arrêt du traitement en raison de ces derniers (80).

Ainsi, ce médicament a acquis une opinion favorable, par les patients et les rhumatologues dans la prise en charge de la spondyloarthrite axiale.

L'efficacité de l'Ixekizumab dans la spondyloarthrite axiale, a été démontrée dans l'étude COAST-V, étude comparant l'Ixekizumab contre le placebo chez des patients naïfs de biothérapies, avec des résultats retrouvant une amélioration significative des signes et des symptômes des patients sous Ixekizumab, par rapport au placebo (81).

Il est à noter que deux autres anti-IL-17 sont en cours d'évaluation : le Bimekizumab (anti IL-17A et F) et le Brodalumab (anti-récepteur de l'IL-17) (82,83).

III.4.3. Les Anti-JAK

Maintenant couramment indiquée en France chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde, la prise en charge de patients présentant une spondyloarthrite axiale par les inhibiteurs des JAK reste plus timide.

Pour le moment, seul l'Upadacitinib a obtenu l'AMM pour la prise en charge de la spondyloarthrite axiale radiographique (84). Le Tofacitinib ne possédant pour l'instant que l'AMM pour le traitement du rhumatisme psoriasique (85).

D'autres JAKi sont en cours d'évolution comme le Filgotinib, avec des résultats qui reviennent favorables dans la prise en charge de la spondylarthrite axiale radiographique (86).

Enfin, aucune donnée n'est parue pour le moment sur l'efficacité des anti-JAK dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (60).

III.5. La place de la kinésithérapie

La kinésithérapie en association aux traitements pharmacologiques est recommandée en première intention dans l'ACR (58) et privilégiée dans les formes sévères dans les recommandations de la SFR 2022 (60).

Nous y retrouvons une orientation pour les interventions actives (exercices supervisés) plutôt que passives (massage, ultrasons, chaleur) et une préférence pour les activités terrestres à celles aquatiques (87).

Il est également recommandé d'inciter les patients à réaliser des exercices de rééducation autodirigés (60), avec des résultats bénéfiques sur l'amélioration de la qualité de vie et de la réduction de la fatigue au quotidien, chez des patients qui ont réalisé un programme d'exercices à domicile pendant une durée de 12 semaines (88).

III.6. Synthèse de la prise en charge de la spondyloarthrite axiale

Chez les patients présentant une spondyloarthrite avec une atteinte axiale principale, il est important de rappeler quelques points fondamentaux, bien énoncés dans les dernières recommandations françaises de rhumatologie.

Premièrement, les AINS sont toujours recommandés en première intention malgré l'engouement présent pour les biothérapies (49).

Deuxièmement, les traitements non pharmacologiques (comme la kinésithérapie) doivent occuper une place importante, dans la prise en charge globale des patients avec une revalorisation de ceux-ci.

Troisièmement, les rhumatologues doivent inciter et aider leurs patients à arrêter totalement le tabac et stimuler la pratique d'activité physique quotidienne (89).

Si la réponse reste insuffisante sous AINS, c'est-à-dire que l'on retrouve une maladie active avec la présence de signes inflammatoires, alors une escalade thérapeutique est nécessaire et les traitements de référence reposent sur les biothérapies. Avec comme choix possible, l'utilisation des anti-TNF, des anti-IL17 ou des anti-JAK ((60), figure 6).

Il s'agit ensuite de contrôler l'efficacité de la biothérapie débutée, en s'aidant du calcul des scores d'activités reconnus (comme l'ASDAS et le BASDAI), des paramètres de laboratoire (CRP) et des signes d'inflammation à l'IRM ou des atteintes radiographiques.

Ainsi, si les objectifs de contrôle de la maladie sont insuffisants ou non atteints (score ASDAS supérieur à 2,1 ou BASDAI supérieur à 4 avec la présence d'une sacro-illite sur la radiographie ou sur l'IRM ou d'un taux de CRP élevé) à 12 semaines, alors un changement vers une autre biothérapie est recommandé (switch entre les anti-TNF, les anti-IL17 ou anti-JAK).

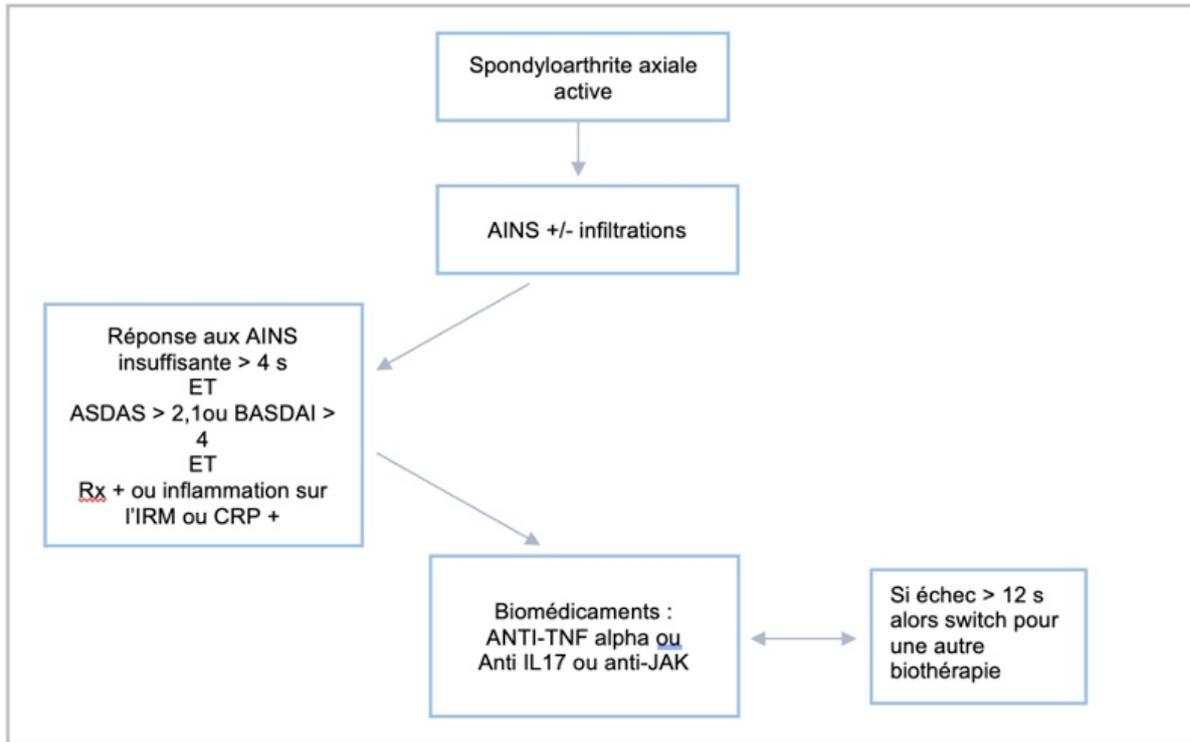


Figure 6: Résumé de la prise en charge de la spondyloarthrite axiale (d'après (60))

Cet algorithme thérapeutique précis pour la prise en charge des patients atteints d'une spondyloarthrite axiale, est prévu dans le but de limiter l'installation d'une inflammation chronique, menant à l'apparition de douleurs et d'une certaine altération de la qualité de vie.

Enfin, il est important, que l'obtention du contrôle de la spondyloarthrite prenne en compte l'ensemble des dimensions de la maladie, et également celles du patient, avec l'utilisation par exemple des PROs (Patient Reported Outcomes). Pour qu'ainsi l'évaluation de la maladie ne repose pas que sur des valeurs brutes, extraites des scores d'activités (90).

IV. Les PROs

IV.1. Définition

Bien que les termes « patient-reported-outcomes » (PROs) et « patient-reported outcome measures » (PROMs) soient souvent utilisés indifféremment dans la pratique courante, ils peuvent être différenciés. Les PROs correspondent aux concepts et les PROMs aux instruments pour mesurer ces concepts (91).

IV.1.1. Les PROs

Il s'agit d'un concept anglo-saxon qui rapporte des données de santé directement par le patient. Si l'on retient la définition de l'agence du médicament américaine (FDA), cela correspond à « *toute mesure de l'état de santé du patient qui est rapportée directement par le patient, sans interprétation du médecin ou d'une tierce personne* » (92).

La mesure des PROs est définie par l'instrument utilisé (PROMs) et le moment où il est utilisé, avec la possibilité d'utiliser des questionnaires génériques applicables à toutes les pathologies ou des questionnaires spécifiques d'une pathologie (93).

IV.1.2. Les PROMs

Les PROMs sont les outils, les instruments standardisés pour mesurer les PROs. Ces outils sont le plus souvent des auto-questionnaires, remplis directement par le patient, visant à connaître l'opinion des patients, sur leurs symptômes, leur état fonctionnel et leur qualité de vie (94).

Ces questionnaires ne visent toutefois pas à demander directement aux patients leur satisfaction ou leur expérience sur les services de soins de santé, ni leur avis sur la réussite de leur traitement (95). En effet, cette évaluation de l'expérience des soins perçue par le patient repose sur les PREMs (Patient-Reported Experience Measures), que nous n'aborderons pas dans notre sujet de recherche.

Il est nécessaire de rester vigilant dans l'utilisation des PROMs, car il existe littéralement des milliers de questionnaires ou d'instruments différents, avec une variation de la qualité de ces instruments en termes de fiabilité et de validité (95).

Ainsi, il est important d'utiliser des PROMs qui ont été validés et testés dans le cadre d'études cliniques pilotes (96).

IV.2. Le développement des PROs / PROMs

« L'ultime mesure pour juger de la qualité d'un effort médical est de savoir s'il aide les patients et leurs familles tels qu'ils le voient. Tout ce qui est fait dans le domaine de la santé qui n'aide pas un patient ou sa famille, est par définition un gaspillage. » Donald Berwick 1997.⁴

Il est nécessaire pour réaliser des soins cliniques de haute qualité, que les patients fournissent des informations sur ce qu'ils ressentent, sur leurs symptômes et tous les effets positifs ou négatifs du traitement qui leur est prescrit (92) .

Les données qui en ressortent (PROs) sont classées comme un résultat à part entière, au même titre que les indicateurs d'efficacité clinique et de sécurité des soins.

A terme, les PROs sont susceptibles de devenir un élément clé de la façon dont tous les soins de santé sont financés, fournis et gérés (96).

Ils ont été développés initialement pour être utilisés dans la recherche clinique, pour évaluer et comparer les résultats obtenus par les prestataires de soins de santé, puis ils ont été utilisés dans la pratique clinique quotidienne (94).

Les agences d'autorisation de mise sur le marché du médicament ont pris l'habitude d'intégrer les PROs dans leur processus de décision et ont publié des recommandations sur leur utilisation dans les études cliniques (97,98).

Aux États-Unis depuis 2004, les instituts américains de la santé (NIH) ont permis l'élaboration d'une base accessible sur Internet pour mesurer les principaux symptômes et critères de qualité de vie. Cet outil validé est appelé patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) (99).

Puis en avril 2009, le système de santé publique du Royaume-Uni (NHS) est le premier à avoir mis en place, le recueil obligatoire des PROMs pour l'ensemble du système de soins (100).

La reconnaissance par les agences de l'évaluation en Europe est, elle très récente (93).

Dernièrement en avril 2022 la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié une communication sur l'aide à l'utilisation des PROMs en pratique clinique courante, pour certaines pathologies chroniques (101).

⁴ Donal Berwick, né en 1946 est un ancien administrateur de l'Agence fédérale du département américain de la Santé et des Services sociaux (CMS) sous Barack Obama. Il a étudié la gestion des systèmes de soins de santé, pour améliorer le compromis entre la qualité, la sécurité et les coûts.

IV.3. Utilisation des PROs dans la pratique clinique quotidienne

IV.3.1. Ses avantages

L'utilisation des PROs dans la pratique clinique quotidienne des rhumatologues a démontré plusieurs avantages :

- Les informations recueillies sur les patients à l'aide de questionnaires standardisés, peuvent faciliter la détection de problèmes physiques ou psychologiques qui auraient pu passer inaperçus (97).
- Les PROs peuvent également être appliqués comme mesure standardisée, pour suivre la progression de la maladie et fournir des informations complémentaires sur l'impact du traitement prescrit chez les patients (102), avec une évaluation plus régulière voire systématique de l'efficacité des soins et un suivi de la progression de la maladie (103).
- L'emploi des PROs peut faciliter ou renforcer la communication entre le patient et le clinicien, avec l'utilisation d'un vocabulaire commun, permettant de promouvoir le modèle de décision médicale partagée (104).

Enfin il a été démontré que les PROs sont associés à un meilleur contrôle des symptômes, à une augmentation des mesures de soins et à une satisfaction plus importante des patients (105).

IV.3.2. Ses limites

Il existe encore des obstacles pratiques à l'utilisation des PROs dans la pratique courante.

En ce qui concerne le recueil des PROs dans les études cliniques randomisées, il est souvent mentionné l'existence de nombreux biais, comme l'absence d'aveugle, l'absence d'une analyse hiérarchique, pouvant entraîner une multiplicité des tests statistiques et une inflation du risque alpha (93).

Ensuite, concernant l'application clinique des PROs, des difficultés lors du recueil et du traitement des données peuvent exister. En effet, le recueil des PROs peut représenter une importante charge de travail supplémentaire pour les professionnels de santé.

Il a été démontré également que seuls certains patients s'expriment lors du recueil, pouvant entraîner un biais de sélection (100).

Enfin, s'agissant du traitement des données, un biais de subjectivité peut s'introduire. Effectivement, à un état de santé constant, les patients peuvent avoir des ressentis différents. C'est pour cette raison, qu'il est préconisé d'ajuster les résultats en fonction de trois critères : l'âge, la condition clinique, et la manière de concevoir la vie (106).

Les Patients Reported Outcomes (PROs) et leurs échelles de mesures (PROMs) ont été progressivement intégrés dans la pratique médicale courante, pour mesurer la qualité perçue par le patient et améliorer globalement la qualité des soins.

Ils permettent de recueillir des informations supplémentaires à celles du praticien, car le point de vue du patient peut différer de celui du professionnel de santé.

Ils permettent également, d'améliorer le suivi de la maladie, l'impact du traitement en place, d'éviter de sous-diagnostiquer certains effets indésirables ou d'éventuels problèmes physiques ou psychologiques composites à la maladie. Renforçant ainsi la relation médecin/patient avec une valorisation de la décision médicale partagée et une meilleure compréhension des attentes des patients.

V. Application des PROs dans la spondyloarthrite axiale

L'évolution de la spondyloarthrite axiale est variable. Dans de nombreux cas cette évolution est favorable mais dans un tiers des cas les patients vont développer des déformations invalidantes pouvant mener à un potentiel handicap et à des douleurs chroniques secondaires (107).

Diverses études ont suggéré que la spondyloarthrite axiale radiographique a un impact négatif sur le statut fonctionnel et la qualité de vie des patients (108), avec une qualité de vie significativement réduite et des limitations du fonctionnement physique.

La Classification Internationale du Fonctionnement du Handicap et de la Santé (CIF) a été élaborée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) afin de classer le fonctionnement des individus (109). Elle est structurée en plusieurs classifications hiérarchiques constituées de catégories : les déficiences, la limitation d'activité, et les restrictions de participation.

Les déficiences de la spondyloarthrite axiale sont la douleur, les défauts de mobilité, les troubles de la statique rachidienne et la diminution de la capacité à l'effort (110).

Les limitations d'activité imposées chez les patients atteints d'une spondyloarthrite axiale, peuvent entraîner des restrictions de participation dans le domaine social, familial et même professionnel avec une baisse de la productivité et une incapacité de travail.

Cela conduit à une consommation accrue des ressources de soins de santé et à un coût total important pour la société (111).

Dans une étude clinique appliquant les définitions de la CIF chez les patients atteints d'une spondyloarthrite axiale radiographique, il est retrouvé que 49 % des patients éprouvaient des limitations d'activité ou des restrictions de participation, par exemple dans les activités de la vie courante, comme faire les courses, préparer les repas ou effectuer les tâches ménagères (111).

De plus, la déformation de la colonne vertébrale et la mauvaise posture peuvent entraîner des perturbations importantes de l'image corporelle, conduisant alors à un taux élevé d'anxiété et à une éventuelle dépression (112).

L'utilisation des PROs dans la spondyloarthrite axiale peut être particulièrement intéressante pour l'évaluation des déficiences, des limitations et des restrictions présentées par les patients. Effectivement, une part importante de subjectivité se cache dans le recueil de ces résultats, et l'utilisation de scores plus précis, mieux ciblés remplis de manière autonome par les patients pourraient permettre de détecter les potentiels handicaps de manière plus précoce.

C'est pourquoi il est important, compte tenu des diverses implications cliniques et sociales touchant les patients atteints d'une spondyloarthrite axiale, que la prise en charge de ces patients vise à prévenir les dommages structurels et à préserver leur statut fonctionnel, afin d'optimiser au mieux leur qualité de vie (113).

Enfin l'étude des PROs pourrait permettre d'élaborer de nouvelles cibles de prise en charge des patients, visant ainsi à améliorer les aspects modifiables de la qualité de vie dans la spondyloarthrite (107).

VI. Les PROs et PROMs choisis dans notre méta-analyse

Tous les PROs utilisés dans notre méta-analyse ont été développés, validés et utilisés initialement chez les patients atteints d'une spondyloarthrite axiale radiographique (114) puis, non radiographique (115).

Dans notre étude nous avons décidé de nous focaliser sur l'analyse de trois PROs comme critère de jugement principal avec leurs échelles et leurs modalités de recueil spécifiques. Les trois PROs retenus sont : la douleur, la fatigue et la qualité de vie.

Notre critère de jugement principal étant un critère symptomatique, il apparaissait justifié de se baser sur l'opinion du patient pour déterminer un seuil cliniquement pertinent.

Ce seuil est appelé MCID ou différence minimale cliniquement importante. La MCID étant la plus petite différence que les patients considèrent comme importante (116) soit la plus petite variation dans un score que les patients percevaient comme une amélioration réelle. Par extension, elle peut être interprétée comme étant un seuil de pertinence clinique pour un résultat ou un critère donné dans une étude.

La plupart des MCID ont été déterminée sur la base d'une l'amélioration.

VI.1. La douleur

La douleur « *est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes* » (117).

Les PROs sont souvent utilisés pour évaluer la douleur, car la douleur est un concept subjectif et multifactoriel qui ne peut être mesuré objectivement (13). Cette subjectivité peut conduire dans certains cas à une discordance entre le médecin et le patient, dans la perception et l'évaluation de la douleur chronique (118). Effectivement, une douleur chronique peut entraîner des répercussions sur le plan social, professionnel et personnel, donnant ainsi au patient une impression de majoration de la douleur.

Ainsi, l'utilisation des PROs qui permettent d'intégrer les caractéristiques sociodémographiques des patients au recueil de la douleur (119), pourrait limiter ce biais d'évaluation.

La douleur dans la spondyloarthrite peut être intense, persistante et invalidante. Elle est fréquemment d'origine multifactorielle, à la fois centrale et périphérique (120), le plus souvent inflammatoire, avec des lombalgies inflammatoires ou IBP (inflammatory back pain), des arthrites et des enthésites. De plus, s'ajoute, à cette douleur la participation d'une composante neuropathique (121) et parfois nociplastique prouvée (122).

La majorité des patients atteints de spondyloarthrite axiale radiographique (83%) font état de différents degrés de douleur et des problèmes qui y sont associés. Un tiers d'entre eux déclarent même que la douleur représente le symptôme le plus important (123). De plus, il a été prouvé que les femmes sont 2 à 3 fois plus susceptibles que les hommes de signaler des

niveaux élevés de douleur. Elles rapportent également des réductions plus faibles de la douleur dans les essais contrôlés randomisés avec des médicaments qui sont approuvés (124).

L'ASAS spécifie que la douleur rachidienne nocturne (nocturnal back pain) et la douleur rachidienne globale (total back pain), sont les deux mesures les plus judicieuses pour évaluer la douleur chez les patients suivis pour une spondyloarthrite axiale (125).

Effectivement, la total back pain et la nocturnal back pain sont des PROS fiables et validés, qui sont retrouvés dans la plupart des études cliniques randomisées (115).

La douleur en tant que mesure unique peut être évaluée à l'aide d'échelles génériques unidimensionnelle comme l'échelle visuelle analogique (EVA) ou l'échelle numérique simple (ENS) (126).

Dans notre étude nous avons choisi d'utiliser l'EVA pour mesurer l'intensité de la douleur lombaire chronique (à l'aide de la total back pain et de la nocturnal back pain) dans la spondyloarthrite axiale. L'utilisation de l'échelle visuelle analogique permet d'obtenir un score entre 0 à 100 si l'échelle est en millimètres ou de 0 à 10 si elle est en centimètres (annexe 3.1).

Il est important de rappeler que, qu'elle que soit la qualité des valeurs numériques fournies par ces instruments, la cotation de l'intensité de la douleur reste une interprétation subjective avec une expérience de la douleur qui est propre à chacun (116).

Pour l'évaluation de la douleur, de nombreuses valeurs de la différence minimale cliniquement importante (MCID) ont été retrouvées dans la littérature.

Une étude prospective multinationale de grande importance parue en 2012, étudiant la différence minimale cliniquement importante pour l'évaluation de la douleur chez des patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthrite axiale) et de lombalgies chroniques, retrouve une MCID à -17mm ou -1,7 cm (95% CI (-18, -15)) (127). C'est cette valeur que nous retiendrions dans notre méta-analyse pour l'évaluation clinique de la douleur chez des patients atteints d'une spondyloarthrite axiale.

VI.2. La fatigue

La fatigue englobe des interactions complexes entre des processus biologiques, psychosociaux, comportementaux et personnels qui influencent l'expérience de la fatigue (73).

La fatigue a été définie médicalement comme « *l'état qui après une période d'activité mentale ou corporelle, se caractérise par une diminution de la capacité de travail et une efficacité réduite de l'accomplissement, généralement accompagnée d'un sentiment de lassitude, de somnolence ou d'irritabilité* » (128). Elle est également décrite comme une sensation subjective persistante de lassitude ou d'épuisement généralisé (129).

Chez les personnes en bonne santé, la fatigue est un phénomène normal et temporaire, alors que la fatigue liée à une maladie peut persister malgré un repos et un sommeil suffisant, considérée alors comme durable ou chronique (130).

La fatigue semble être associée au niveau d'activité de la maladie, à la capacité fonctionnelle, au bien-être global et à l'état de santé mentale des patients. En outre, la fatigue influence négativement les différents aspects de la qualité de vie (131).

Souvent mal évaluée par les médecins, la fatigue est une importante source de morbidité, et elle est signalée par les patients comme étant un problème majeur jusqu'à 65 % des cas (132).

Pour l'évaluer, il existe un certain nombre de questionnaires généraux mais dans la spondyloarthrite axiale un choix restreint s'est fait.

Dans notre sujet nous avons décidé de retenir uniquement le score FACIT-F, car c'est l'un des scores les plus retrouvés dans la littérature et dans les articles sélectionnés pour notre revue systématique.

Le FACIT-F « Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-FatigueScale », est un outil récent qui se focalise sur l'impact du traitement à long terme des maladies chroniques en termes de fatigue fonctionnelle (annexe 3.2).

Il a été développé en 1997 dans le contexte d'anémie chronique liée au cancer puis a montré son efficacité dans les différents rhumatismes inflammatoires (133).

Ce score fait partie du score plus général FACIT-G, composé de 27 items qui sert de base à l'ajout d'autres questions plus spécifiques comme celles relatives à la fatigue. Le score se compose de 13 questions avec un score total allant de 0 à 52.

Contrairement à d'autres échelles plus le score est élevé moins le patient est fatigué (133).

La MCID pour le FACIT-F a été retenue comme une augmentation du score de 3 à 4 points (134–136).

VI.3. La qualité de vie

La définition de la qualité de vie liée à l'état de santé est fondée sur celle de l'état de santé de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 1948 : « *la santé est un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en l'absence de maladie ou d'infirmité* » (93).

Les instruments de mesure de la qualité de vie liée à l'état de santé rendent compte de l'impact de la maladie et/ou du traitement sur la vie quotidienne, les fonctions physique, émotionnelle et sociale du patient (98).

La spondyloarthrite axiale a un impact important sur la vie du patient. Les symptômes dont la fatigue, les problèmes de sommeil, la dépression peuvent avoir un retentissement négatif sur la qualité de vie liée à la santé, et limiter par la suite le travail, les loisirs et les activités quotidiennes (137).

De plus, il a été démontré que les femmes sont confrontées à une charge de morbidité et à une dégradation de la qualité de vie plus élevée que celle des hommes (124).

Pour mesurer l'impact de la spondyloarthrite axiale sur la qualité de vie du patient, nous disposons d'échelles génériques comme la SF36 ou d'échelles spécifiques à la maladie comme l'ASQoL. Ce sont les deux échelles les plus utilisées pour mesurer l'impact de la spondyloarthrite axiale sur la qualité de vie du patient, et ce sont celles que nous utiliserons dans notre travail (138).

VI.3.1. ASQoL

ASQoL ou « Ankylosing Spondylitis Quality of Life » est un score créé spécifiquement pour l'analyse de la qualité de vie du patient atteint d'une spondyloarthrite axiale radiographique ou anciennement spondyloarthrite ankylosante. Il a été publié en 2003 par Galen Research⁵, sans mise à jour récente (139).

L'ASQoL comporte 18 questions relatives à l'impact de la maladie sur le sommeil, l'humeur, la motivation, l'adaptation, les activités de la vie quotidienne, l'indépendance et la vie sociale. Plus le score obtenu est élevé et plus la maladie s'aggrave et la qualité de vie du patient diminue (annexe 3.3).

La MCID a été identifiée à partir d'une diminution de 1,8 points sur l'échelle (140,141).

VI.3.2. SF36

Le SF36 ou « Study 36-Item Short Forme » est un outil de mesure général de l'état de santé développé initialement en 1992 et dont la dernière mise à jour date de 2000 (142). Il comporte 36 items, repartis en 8 échelles qui évaluent la douleur, la fatigue, le fonctionnement physique, l'état de santé général, la santé mentale, le fonctionnement social et les limitations de rôles dues à des problèmes physiques ou émotionnels.

Deux scores résumés peuvent également être calculés avec une composante physique pour le premier « of the Physical Component Summary » (PCS) et une composante mentale pour le second « Mental Component Summary » (MCS). A la fin, un score pour chaque dimension est calculé, variant de 0 à 100 (annexe 3.4).

Un score bas reflète une perception d'une mauvaise santé ou d'une perte de fonction (143).

La MCID pour la SF36 PCS et MCS a été définie comme une augmentation de 2,5 points (144).

La mesure du SF36 est fiable et cohérente, ce qui en fait l'outil général le plus utilisé pour étudier la qualité de vie et l'état de santé des patients atteints de maladie chronique (145).

⁵ Galen Research est un organisme fondé il y a 20 ans, leader dans le développement des questionnaires pour le recueil des PROs dans les pathologies chroniques.

C'est donc après avoir défini point par point les bases sur lesquelles repose notre travail et expliqué l'intérêt actuel de celui-ci, que nous allons analyser et discuter les différents résultats obtenus dans notre méta-analyse.

VII. La méta-analyse

VII.1. Introduction

La spondyloarthrite axiale sous sa forme radiographique ou non radiographique est un rhumatisme inflammatoire chronique impliquant les articulations sacro-iliaques et le squelette axial. Sa prévalence à travers le monde est estimée entre 0,32 et 1,4% (79).

Nous savons qu'une inflammation chronique peut entraîner l'apparition progressive d'une douleur, d'une importante raideur ainsi qu'une limitation des amplitudes rachidiennes ; conduisant à un handicap, une altération de la qualité de vie, avec une atteinte du sommeil et l'apparition d'une fatigue persistante.

Pour évaluer ces plaintes, la sphère de la rhumatologie a mise en place depuis quelques années l'utilisation des PROs, qui rapportent directement des informations sur le bien-être du patient, sa qualité de vie et sur l'efficacité des traitements (146).

Par la suite, de nombreuses études cliniques se sont employées à utiliser les PROs en tant que critère d'évaluation des différents traitements dans la spondyloarthrite axiale.

Tout récemment une méta-analyse a étudié l'impact des biothérapies sur la qualité de vie des patients atteints d'une spondyloarthrite axiale radiographique (147) avec le constat, qu'un traitement biologique améliore de manière significative la qualité de vie des patients atteints d'une spondyloarthrite axiale radiographique.

C'est dans cette démarche que nous réaliserons une revue systématique puis une méta-analyse, pour évaluer l'impact des biothérapies sur les PROs, en particulier la douleur, la fatigue et la qualité de vie chez les patients atteints d'une spondyloarthrite axiale radiographique ou non radiographique.

VII.2. Matériels et méthodes

Nous avons respecté les critères PRISMA⁶ (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (148) pour rédiger notre revue systématique de la littérature et notre méta-analyse.

⁶ PRISMA est un outil créé par l'institut de recherche des universités d'Ottawa et d'Oxford, qui décrit les grandes lignes directrices pour la rédaction d'une revue systématique ou d'une méta-analyse.

VII.2.1. La stratégie de recherche

Une recherche exhaustive a été réalisée sur les deux ressources de données biomédicales principales : l'interface PubMed⁷ donnant accès à la base de données Medline, et la plateforme de recherche Embase⁸.

Elle s'est effectuée jusqu'en mai 2022, sans date limite de temps, avec la dernière recherche lancée le 02/05/2022. Cette recherche était limitée aux articles de langue anglaise, aux essais contrôlés randomisés, aux sujets humains et aux adultes de plus de 18 ans.

A ces recherches s'est ajoutée l'analyse des abstracts des congrès internationaux (ACR et EULAR) de 2019 à 2022.

Les termes de recherche étaient les suivants : (((("Spondylarthropathies"[Mesh] OR "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] NOT "Arthritis, Reactive"[Mesh] NOT "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] NOT psoriatic)) AND ("RCT" OR "Randomized controlled trial" OR "Randomized controlled trials" OR "Randomised controlled trial" OR "Randomised controlled trials")) AND (((((((("Infliximab"[Mesh] OR "SB2 infliximab" [Supplementary Concept]) OR "Etanercept"[Mesh]) OR "golimumab" [Supplementary Concept]) OR "Adalimumab"[Mesh]) OR "Certolizumab Pegol"[Mesh]) OR "secukinumab" [Supplementary Concept]) OR "ixekizumab" [Supplementary Concept]) OR "baricitinib" [Supplementary Concept]) OR "tofacitinib" [Supplementary Concept]) OR "GLPG0634" [Supplementary Concept]) OR "Upadacitinib" [Supplementary Concept])) OR "bimekizumab" [Supplementary Concept]).

Les articles identifiés ont été examinés sur leurs titres et leurs résumés afin d'éviter les doublons et de vérifier leur pertinence par deux auteurs (EG et MD)⁹.

Ensuite, le texte intégral de chaque article potentiel a été examiné en fonction des critères de sélection choisis auparavant.

VII.2.2. Critères de sélection des études

Selon le processus Population/Intervention/Comparator/Outcomes (PICO), les articles pertinents ont été inclus s'ils répondaient aux critères suivants :

Population = patients avec un diagnostic de spondyloarthrite axiale radiographique selon les critères de NY modifiés de 1984 ou les critères ASAS 2009 ou patients avec un diagnostic de spondyloarthrite axiale non radiographique selon les critères ASAS 2009.

⁷ PubMed est le principal moteur de recherche de données bibliographiques de l'ensemble des domaines de spécialisation de la biologie et de la médecine. PubMed est gratuit et donne accès à la base de données bibliographique Medline, rassemblant des citations et des résumés d'articles de recherche biomédicale.

⁸ Embase est une base de données de recherche biomédicale exhaustive, payante, gérée par l'éditeur néerlandais Elsevier. Elle exploite les informations issues de près de 8 500 revues, mais aussi d'environ 6 000 congrès, des livres ou de brevets.

⁹ EG correspond aux initiales de Emma Gadon et MD aux initiales de Mehdi Daghsen.

Intervention = présence d'un groupe de patients recevant une biothérapie (anti-TNF, anti-IL17, anti-JAK).

Comparator = présence d'un groupe de patients sous placebo.

Outcome = mesure dans l'article d'un des 3 PROs analysés (douleur, fatigue, qualité de vie).

Ont été exclus de notre revue systématique soit après lecture simple du titre ou de l'abstract soit après lecture complète de l'article : (figure 9)

- Les études en doublon ou les études avec des résultats en doublon.
- Les articles portant sur différentes maladies rhumatismales (le psoriasis, les MICI, les atteintes purement périphériques, la polyarthrite rhumatoïde)
- Les études concernant une population pédiatrique.
- Les articles ne traitant pas du bon sujet (études immunologiques, pharmacologiques, d'imageries, de prix, d'évaluation de score clinique ou de diagnostics).
- Les études d'observation, les études non contrôlées par placebo, les études en open label, les revues systématiques de la littérature.

VII.2.3. Les PROs et leurs échelles

La sélection des PROs et de leurs outils d'interprétation a été réalisée après une évaluation globale de la littérature rhumatologique et avec l'expérience de plusieurs rhumatologues participant au projet ASLER¹⁰.

Pour l'évaluation de la spondyloarthrite axiale, il a été décidé de retenir les trois PROs suivants : la douleur, la fatigue et la qualité de vie.

Pour les échelles nous avons utilisé celles déjà validées et largement utilisées dans le domaine de la recherche clinique (cf. introduction partie VI).

Pour évaluer la douleur nous avons utilisé des EVA douleur, avec la total back pain et la nocturnal back pain.

Pour rapporter le degré de fatigue nous avons employé le score FACIT-F.

Et enfin, pour estimer la qualité de vie nous avons retenu le score ASQoL et le score SF36.

VII.2.4. Évaluation du risque de biais

Nous avons utilisé, l'outil « risque de biais » de la Cochrane Collaboration pour évaluer la qualité de nos études lors de l'inclusion dans notre revue systématique.

Cet outil a été développé par la Cochrane Collaboration en 2008 pour détecter dans chaque étude clinique randomisée les éventuelles sources de biais. Il est composé de 6 domaines avec 7 sources de biais, et chaque item reçoit une note allant d'un risque faible, peu clair à un risque élevé (149) : (figure 7 et figure 8)

¹⁰ ASLER est un projet de recherche établi par la région Grand Sud- Ouest pour les internes, pour les aider à produire une recherche clinique, avec la réalisation d'une revue systématique de la littérature ou une méta-analyse.

1. Le biais de sélection, survient si l'affectation des sujets à un bras de l'étude n'est pas effectuée correctement d'un point de vue méthodologique, à l'aide d'une séquence de randomisation et du respect du secret d'attribution.
2. Le biais de performance, apparait si le double aveugle (participants et soignants) est perdu.
3. Le biais de détection, est retrouvé lorsque l'étude n'est pas en triple aveugle, c'est-à-dire lorsque l'insu n'est pas mis en place pour les évaluateurs.
4. Le biais d'attrition, survient lorsqu'il y a des données incomplètes sur les résultats principaux de l'étude (comme sur les sorties d'étude des patients, ou les perdus de vue).
5. Le biais de déclaration, est le rapport sélectif des résultats principaux.
6. Les autres biais, sont ceux qui n'ont pas été décrits précédemment.

Voici les deux tableaux résumés évaluant les risques de biais de notre revue systématique basés sur l'outil « risque de biais » de la Cochrane Collaboration.

Le premier tableau permet d'apprécier la qualité de chaque étude incluse dans notre méta-analyse (figure 7). Le second permet d'évaluer un résumé des risques de biais présents dans notre étude (figure 8).

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplet outcome data	Selective reporting	Other bias
Magrey et al 2021	+	+	+	+	+	+	+
Mease et al 2020	+	+	+	+	+	+	+
Marzo-Ortega et al (16w) 2020	+	+	+	+	+	+	+
Marzo-Ortega et al (5y) 2020	+	+	+	+	+	+	?
Poddubnyy et al 2020	+	+	+	+	+	+	+
Reveille et al 2020	+	+	-	+	+	+	?
Huang et al 2020	+	+	+	+	+	+	+
Deodhar et al 2020	+	+	+	+	+	+	+
Deodhar et al (Ixe) 2019	+	+	+	+	+	+	+
Deodhar et al (Certo) 2019	+	+	+	+	+	+	?
Walsh et al 2019	+	+	+	+	+	+	+
Van der Heijde et al 2018	+	+	+	+	+	+	+
Kivitz et al 2018	+	+	+	+	+	+	?
Marzo-Ortega et al 2017	+	+	+	+	+	+	+
Deodhar et al 2016	+	+	+	+	+	+	?
Dougados et al 2014	+	+	+	+	+	+	?
Huang et al (Goli) 2014	+	+	+	+	+	+	?
Huang et al (Ada) 2014	+	+	+	+	+	+	+
Dougados et al 2012	+	+	+	-	+	+	?
Kimel et al 2011	+	+	+	-	+	+	?
Inman et al 2008	+	+	+	+	+	+	?
Revicki et al 2008	+	+	+	-	?	+	?
Davis et al 2007	+	+	+	-	+	+	-
Braun et al 2003	+	+	+	-	+	+	?
Gorman et al 2002	+	+	+	+	-	+	?

Figure 7: Résumé de la qualité des études incluses évalué par l'outil de la Cochrane Collaboration

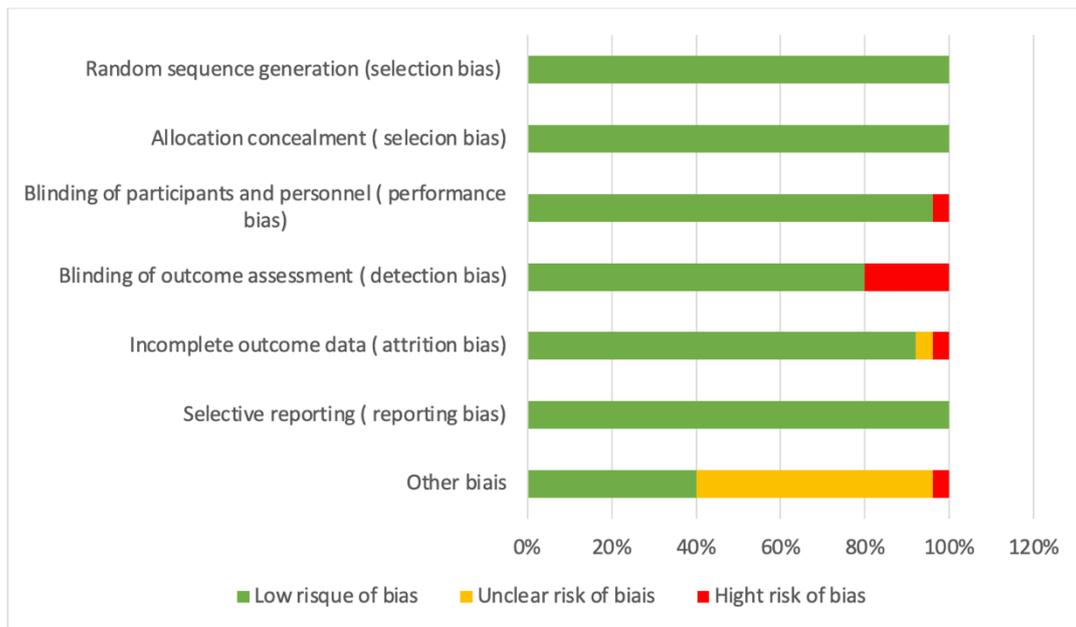


Figure 8: Résumé du risque de biais des études incluses évalué par l'outil de la Cochrane Collaboration

VII.2.5. Extraction des données

Les données à collecter ont été établies avant la sélection des articles comme suit : nom de l'article, premiers auteurs, année de publication, phase de l'étude ; nom du médicament, taille de l'échantillon, durée de la phase contrôlée par placebo et en aveugle ; caractéristiques de base des patients avec la proportion de patients n'ayant jamais pris de bDMARDs. ; celles de patients avec atteinte axiale radiographique ou non. ; pourcentage de patients masculins, de leurs âges moyens et de la positivité HLA B27 ; caractéristiques cliniques initiales des patients : temps depuis le diagnostic, activité de la maladie mesurée par le BASDAI, ASDAS et la CRP.

Ensuite, pour nos trois critères d'analyses principaux (la qualité de vie, la fatigue, la douleur), nous avons recueilli les résultats initiaux puis les résultats du groupe placebo et ceux du groupe biothérapie.

Il est à noter que seules les données recueillies dans la phase contre placebo en aveugle ont été gardées. Celles de la phase ouverte ont été exclues.

VII.2.6. Analyse statistique

Les données retrouvées dans chaque article, qui sont relatives aux résultats des scores EVA douleur (total back pain et nocturnal back pain), FACIT-F, ASQoL et SF36 ont été regroupées et analysées de manière individuelle.

Puis, une analyse en sous-groupe, définie avant la réalisation de l'étude a été effectuée sur les différentes biothérapies et sur les différentes formes de la spondyloarthrite axiale (radiographique ou non radiographique).

Les résultats ont été exprimés en termes de « différence moyenne » entre les groupes d'interventions « biothérapies » et le groupe contrôle dit « placebo », sous la forme de Forest plot. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

Pour calculer la « différence moyenne » nous avons utilisé la méthode de l'inverse de la variance, nécessitant la présence d'une différence de moyennes avec un intervalle de confiance à 95%, un écart-type, ou l'erreur standard associée à cette différence.

La proportion de la variation entre les études ou « calcul d'hétérogénéité » a été déterminée pour chaque échelle à l'aide du test Q de Cochran et de la valeur I^2 . Cette valeur permet d'évaluer le niveau global d'hétérogénéité. Une valeur $I^2 < 0,25$ indique une hétérogénéité faible, des valeurs comprises entre 0,25 et 0,5 une hétérogénéité modérée, et une valeur $> 0,5$ une hétérogénéité importante.

En cas d'hétérogénéité significative ($p > 0,05$), un modèle à effets aléatoires a été appliqué pour prendre en compte l'hétérogénéité.

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel Review Manager (RevMan)¹¹ dans sa version 5.4.

VII.3. Résultats

VII.3.1. Sélection des études

Le processus de sélection et d'élimination des études formant notre revue systématique a été résumé sous la forme d'un flow chart (figure 9).

La recherche initiale a permis d'identifier 456 articles, dont 25 articles ont été inclus dans notre méta-analyse.

Après avoir éliminé les études présentes en double (soit 21 articles), une première lecture des titres a permis d'exclure celles ne correspondant pas à un essai contrôlé et randomisé (95 articles), les études ne traitant pas la pathologie concernée (31 articles) et celles ne concernant pas une population d'adultes (6 articles).

Après la lecture des abstracts, les articles ne traitant pas du bon sujet d'étude ont été éliminés (106 articles).

Ensuite, la lecture complète des articles a permis d'écarter les études qui n'étaient pas en anglais (5 articles), les études n'évaluant pas notre outcome principal (72 articles) et les études avec des résultats en doublon (issus d'une même cohorte et analysés à un temps différents ou en fonction d'un certain PROs) (12), ou celles qui n'étaient pas présentées sous une forme adéquate pour être incluses dans la méta-analyse (pas sous la forme de « mean SD », « mean SE » ou « mean et intervalle de confiance ») (81 articles).

¹¹ RevMan est un logiciel gratuit développé par la Cochrane Collaboration, qui est destiné à la réalisation de revues systématiques et de méta-analyses.

Enfin, deux articles ont été exclus. Le premier du fait de l'impossibilité de trouver sa référence. Le second pour être le seul à traiter les anti-JAK.

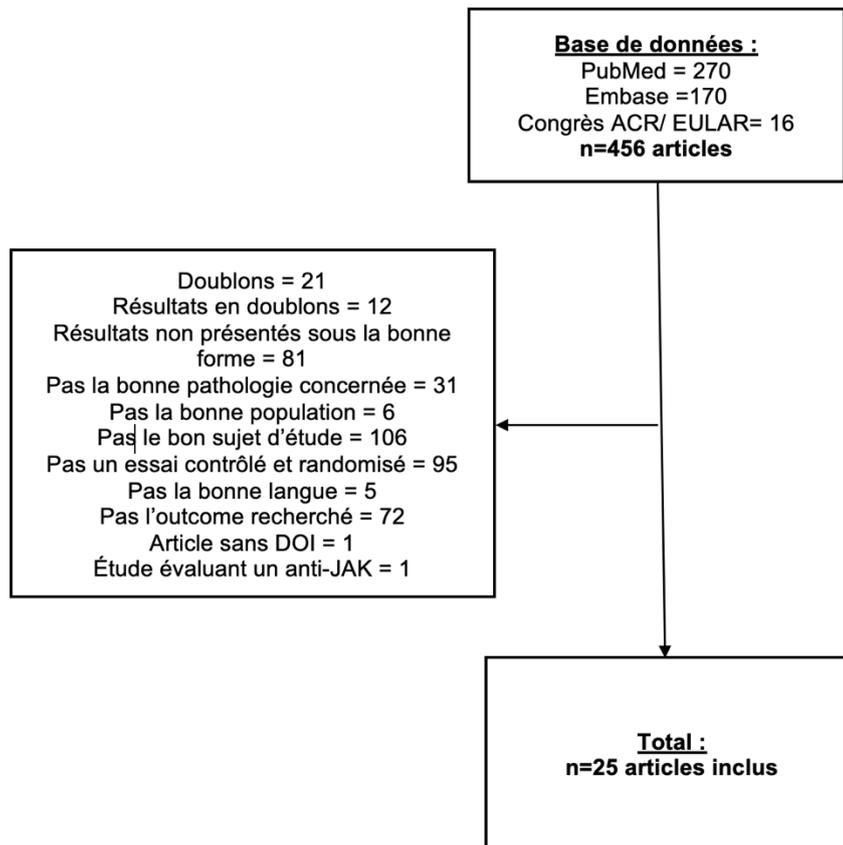


Figure 9: Flow chart

VII.3.2. Caractéristiques des études

La population initiale du « groupe biothérapie » et celle du « groupe placebo » étaient comparables pour chaque étude incluse dans la méta-analyse. Notre méta-analyse a permis de recruter un total de 8457 patients. Cette population est composée d'une majorité d'hommes (70%), avec un âge moyen calculé à 39,9 ans (figure 10).

Les critères de classification de la spondyloarthrite axiale qui ont été utilisés étaient soit le score ASAS soit les critères de NY modifiés. La plupart des études ont inclus principalement des patients naïfs de biothérapies (16 études), mais pour 9 d'entre elles les patients avaient déjà pu bénéficier d'une première biothérapie (il s'agissait alors exclusivement d'un anti-TNF).

Sur les 25 articles sélectionnés, 12 articles ont étudié les anti-TNF et 13 les anti-IL17. Parmi eux seulement 6 concernaient la forme non radiographique de la spondyloarthrite axiale.

Auteur	Année	Population	Critères de diagnostic De la spa	Traitement	Forme rx ou n-rx
Magrey et al	2021	1558	ASAS	Anti-IL17	les 2
Mease et al (COAST-X)	2020	303	ASAS	Anti-IL17	rx
Marzo-Ortega et al (16w)	2020	501	ASAS	Anti-IL17	n-rx
Marzo-Ortega et al (5y)	2020	146	ASAS	Anti-IL17	rx
Poddubnyy et al	2020	380	ASAS	Anti-IL17	n-rx
Reveille et al	2020	208	NY modifiés	Anti-TNF	rx
Huang et al (MEASURE 5)	2020	458	NY modifiés	Anti-IL17	rx
Deodhar et al	2020	555	ASAS	Anti-IL17	n-rx
Deodhar et al (Ixe)	2019	303	ASAS	Anti-IL17	rx
Deodhar et al (Certo)	2019	317	ASAS	Anti-TNF	n-rx
Walsh et al	2019	307	ASAS	Anti-IL17	n-rx
Van der Heijde et al (COAST-V)	2018	341	ASAS	Anti-IL17	rx
Kivitz et al (MEASURE 4)	2018	350	NY modifiés	Anti-IL17	rx
Marzo-Ortega et al	2017	219	NY modifiés	Anti-IL17	rx
Deodhar et al (MEASURE 1)	2016	371	NY modifiés	Anti-IL17	rx
Dougados et al (SPARSE)	2014	90	ASAS	Anti-TNF	rx
Huang et al (Goli)	2014	213	NY modifiés	Anti-TNF	rx
Huang et al (Ada)	2014	344	NY modifiés	Anti-TNF	rx
Dougados et al (SPINE)	2012	82	NY modifiés	Anti-TNF	rx
Kimel et al	2011	315	NY modifiés	Anti-TNF	rx
Inman et al (GO-RAISE)	2008	356	NY modifiés	Anti-TNF	rx
Revicki et al (ATLAS TRIAL)	2008	315	NY modifiés	Anti-TNF	rx
Davis et al	2007	315	NY modifiés	Anti-TNF	rx
Braun et al	2003	70	NY modifiés	Anti-TNF	rx
Gorman et al	2002	40	NY modifiés	Anti-TNF	rx

Figure 10: Tableau des caractéristiques

VII.3.3. Résultats principaux

Tous nos résultats ont été représentés sous la forme de Forest plot, puis interprétés selon la taille de l'effet qui sert à quantifier l'ampleur de notre objectif principal, en fournissant une valeur spécifique dans la comparaison de nos deux groupes (biothérapies versus placebo).

VII.3.3.1. La douleur

L'évaluation de la douleur par les échelles « total back pain » et « nocturnal back pain », retrouve un effet traitement significatif en faveur du groupe des biothérapies par rapport au groupe placebo, avec une diminution globale des EVA douleurs.

Pour l'échelle « total back pain » la taille de l'effet est en faveur des biothérapies, avec une différence moyenne estimée à -1.47 (95 % CI (-1.72, -1.22)). Cette amélioration était présente dans chacune des études, avec une hétérogénéité globale considérée comme modérée (I^2 à 29%) (figure 11).

Pour l'échelle « nocturnal back pain » la taille de l'effet était également en faveur des biothérapies avec une différence moyenne retrouvée à -1.67 (95% CI (-2.06, -1.28)). Cette

amélioration de la douleur était présente dans chaque étude, mais une importante hétérogénéité entre les études a été retrouvée avec un score I^2 à 64% (figure 12).

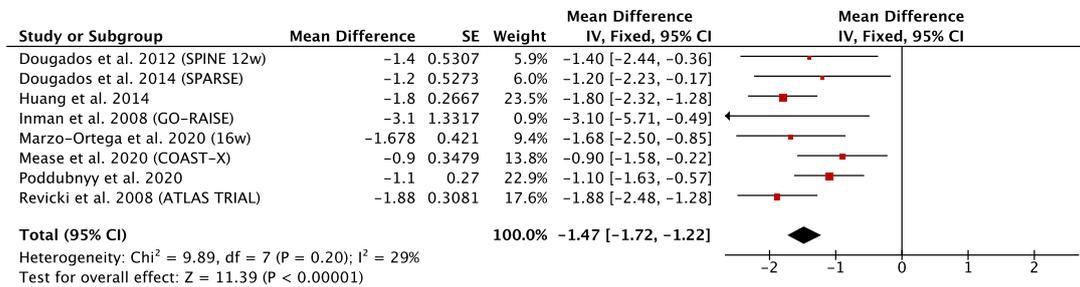


Figure 11: Forest plot total back pain

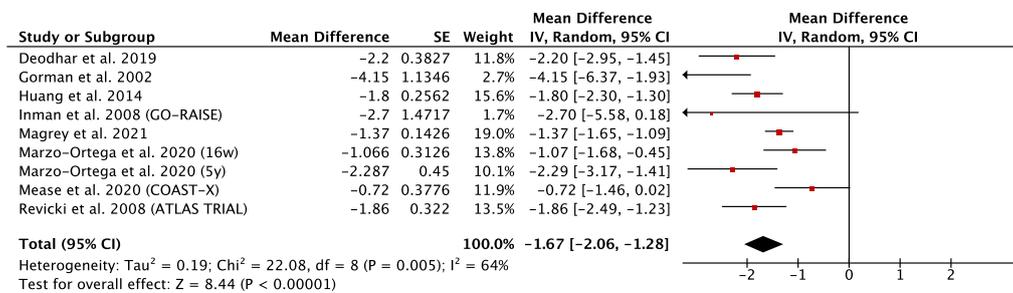


Figure 12: Forest plot nocturnal pain

VII.3.3.2. La fatigue

Dans notre étude, l'évaluation de la fatigue par le score FACIT-F concernait uniquement des patients traités par un anti-IL17.

Ainsi, la taille de l'effet retrouvée pour le score FACIT-F se montre en faveur des anti-IL17, avec une amélioration de la fatigue plus importante que par rapport au placebo.

Cette amélioration est retrouvée pour chaque étude, avec une différence moyenne calculée à 4.47 (95 % IC (3.23, 5.72)) et une hétérogénéité calculée nulle, avec un I^2 à 0% (figure 13).

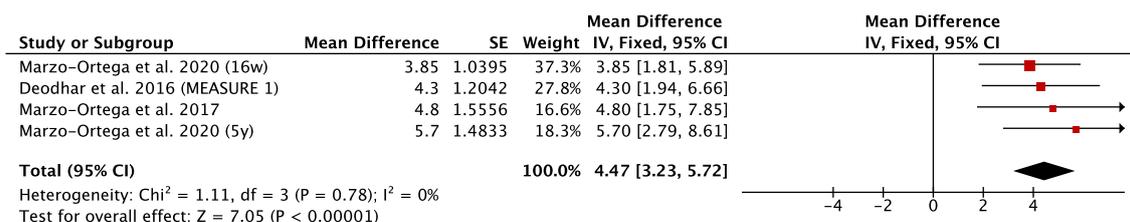


Figure 13: Forest plot FACIT-F

VII.3.3.3. La qualité de vie

La qualité de vie de notre étude a été analysée par le recueil de deux échelles : l'ASQoL et la SF36 qui regroupe une composante physique et une autre mentale (SF36 PCS et MCS).

Pour chaque échelle, la taille de l'effet retrouvée est en faveur des biothérapies, avec une amélioration de la qualité de vie des patients par rapport au placebo. Cette amélioration est retrouvée dans chacune des études analysées.

Pour l'ASQoL la différence moyenne retrouvée est de -2.59 (IC 95% (-2.68, -2.49)) avec une hétérogénéité calculée à I^2 33% soit modérée (figure 14).

Pour la composante physique du score SF36 (SF36 PCS) la différence moyenne est de 3.68 (IC 95% (3.21, 4.15)) avec une hétérogénéité modérée estimée à I^2 37% (figure 15). Et pour sa composante mentale, la différence moyenne est quant à elle de 2.79 (IC 95% (1.83, 3.75)), avec une hétérogénéité nulle (I^2 0%) (figure 16).

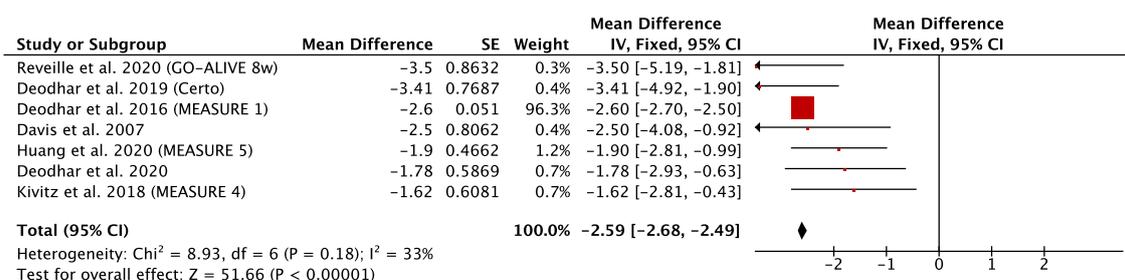


Figure 14: Forest plot ASQoL

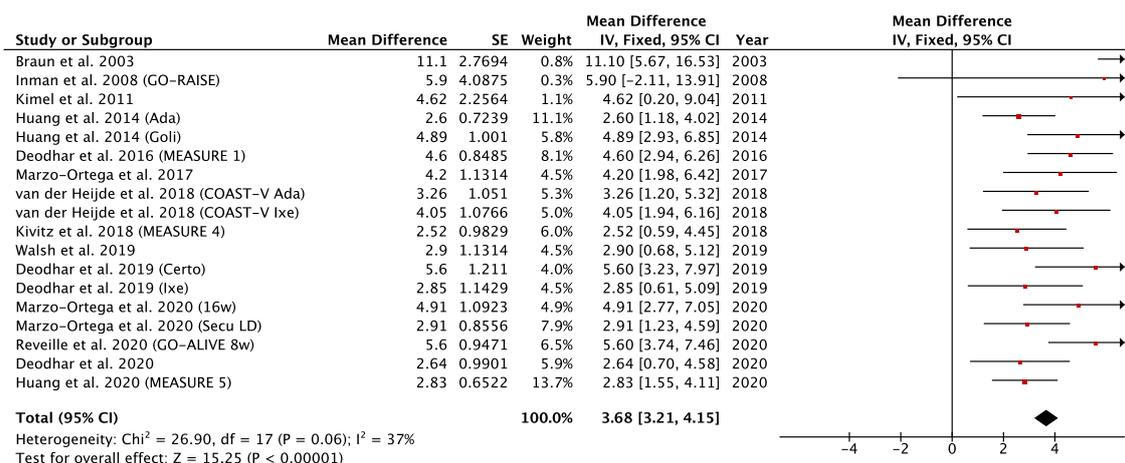


Figure 15: Forest plot SF36 PCS

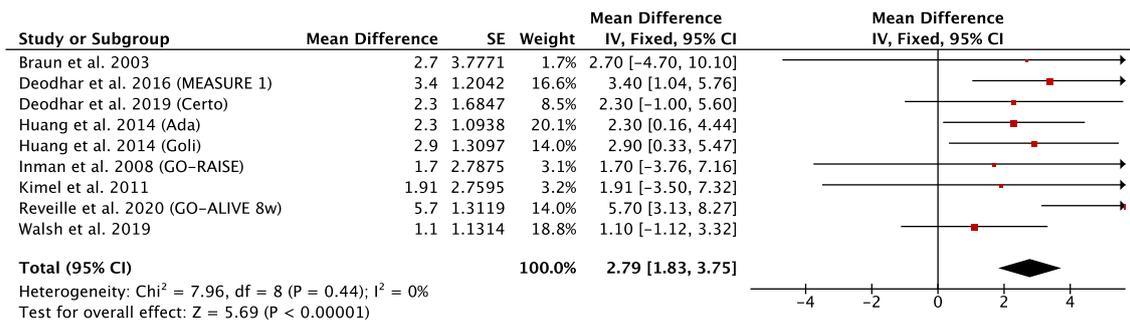


Figure 16: Forest plot SF36 MCS

VII.3.4. Résultats de l'analyse en sous-groupe anti-TNF versus anti-IL17

VII.3.4.1. La douleur

L'analyse en sous-groupe, comparant les patients traités par anti-TNF et ceux traités par anti-IL17 dans l'évaluation de la douleur (total back pain et nocturnal back pain), retrouve un effet qui est au moins comparable, voir qui semble supérieur pour les anti-TNF.

En effet, pour la « total back pain » la différence moyenne retrouvée pour les anti-TNF est de -1.74 (IC 95% (-2.08, -1.39)) et pour les anti-IL17 de -1.16 (IC 95% (-1.53, -0.79)), avec un test de différence entre les sous-groupes retrouvant un p à 0,03 et une hétérogénéité élevée à I² 80,0% (figure 17). Pour la « nocturnal back pain », il est retrouvé une différence moyenne pour les anti-TNF de -2.01 (IC 95% (-2.41, -1.60)) et pour les anti-IL17 de -1.32 (IC 95% (-1.79,-0,89)), avec un test de différence retrouvant un petit p à 0,03 et une hétérogénéité élevée à I² 78,4% (figure 18).

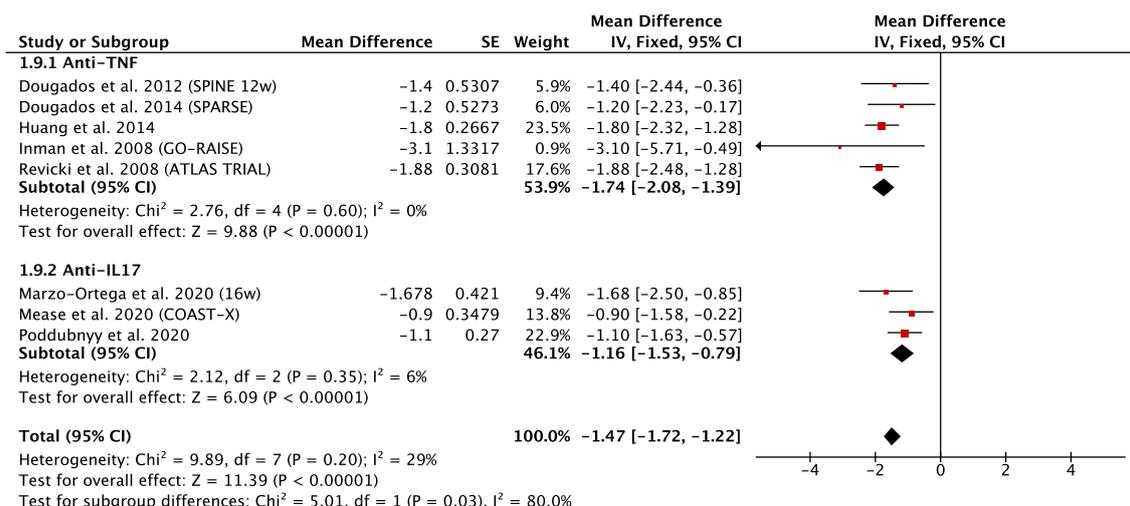


Figure 17: Forest plot de l'analyse en sous-groupe anti-TNF/anti-IL17 pour la total back pain

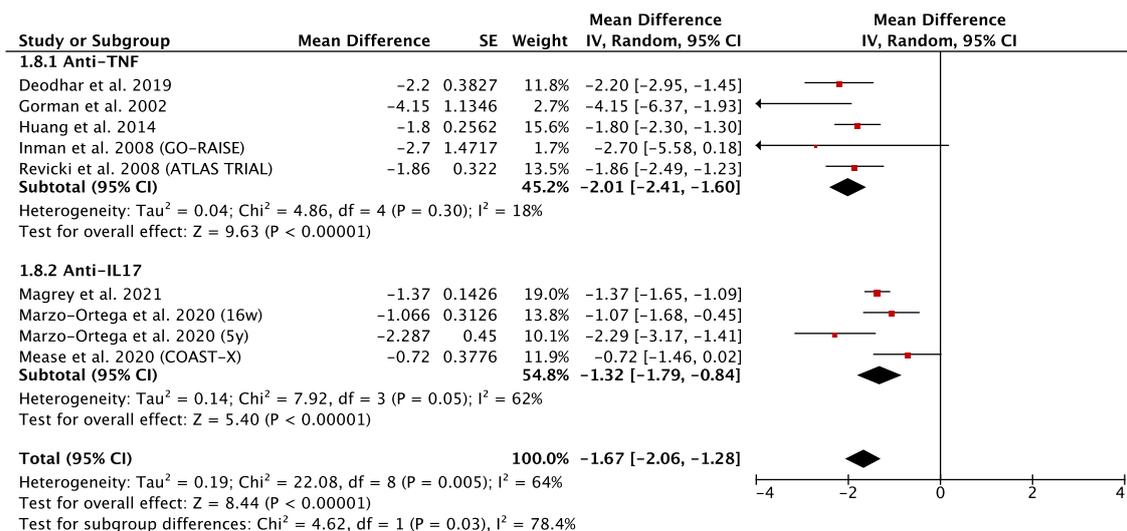


Figure 18: Forest plot de l'analyse en sous-groupe anti-TNF /anti-IL17 pour la nocturnal back pain

VII.3.4.2. La qualité de vie

Concernant l'étude de la qualité de vie, l'analyse en sous-groupe retrouve un effet au minimum comparable entre les deux traitements sur la qualité de vie générale du patient. C'est ce que l'on retrouve dans l'analyse du SF36 PCS et MCS.

Pour la composante physique du score SF36, la différence moyenne pour les anti-TNF est de 4.71 (IC 95% (3.35, 6.08)) et pour les anti-IL17 de 3.57 (2.78, 3.95), avec un petit p retrouvé à 0,08 et une hétérogénéité importante mesurée à I² 68,3% (figure 19).

Pour la composante mentale, la différence moyenne pour les anti-TNF est de 3.13 (IC 95% (1.93, 4.33)) et pour les anti-IL17 de 2.18 (0.56, 3.79), le test de différence entre les sous-groupes retrouve quant à lui un petit p à 0,35 et une hétérogénéité nulle (I² =0%) (figure 20).

Cependant, il semble exister la présence d'une plus forte amélioration de la qualité de vie chez les patients traités par anti-TNF par rapport à ceux traités par anti-IL17 dans le recueil du questionnaire ASQoL.

Ainsi, pour l'ASQoL, la différence moyenne objectivée pour les patients traités par anti-TNF est de -3.13 (IC 95% (-4.05, -2.21)) et pour les anti-IL17 de -1.98 (IC 95% (-2.52, -1.44)), avec un test de différence entre le sous-groupe qui retrouve un p à 0,03 et une hétérogénéité élevée à I² 77,8% (figure 21).

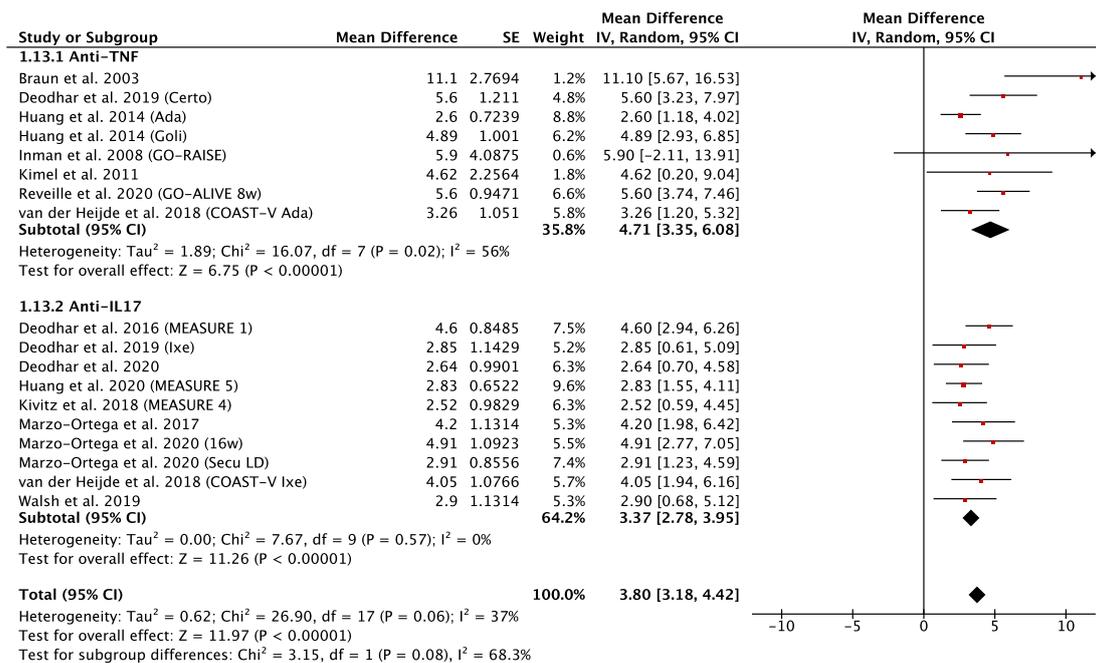


Figure 19: Forest plot de l'analyse en sous-groupe anti-TNF/anti-IL17 pour la SF36 PCS

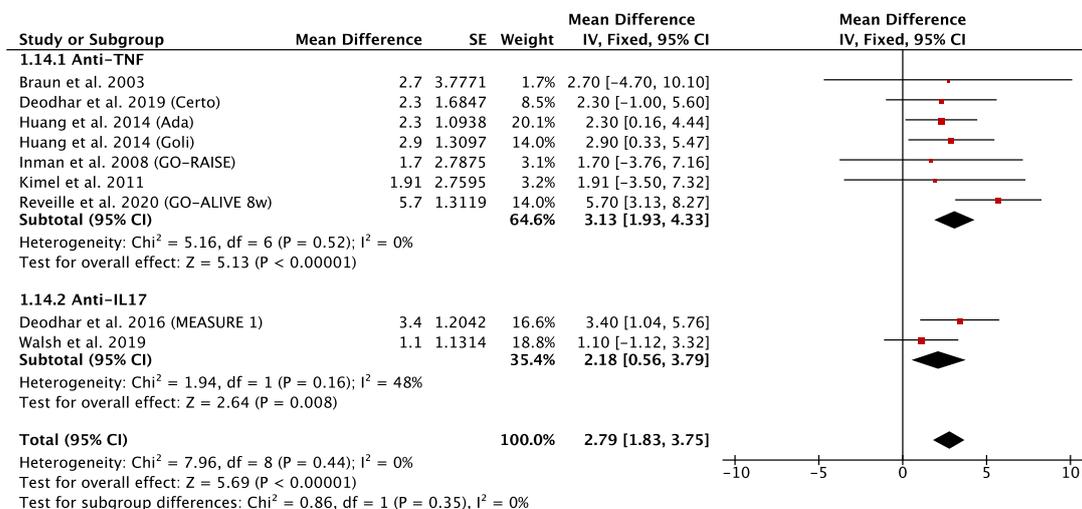


Figure 20: Forest plot de l'analyse en sous-groupe anti-TNF/anti-IL17 pour la SF36 MCS

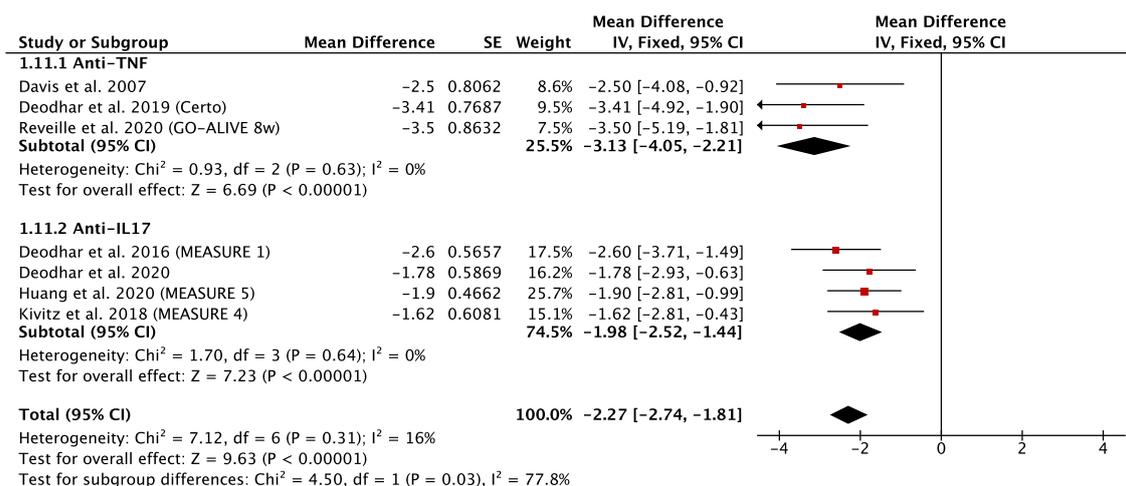


Figure 21: Forest plot de l'analyse en sous-groupe anti-TNF/anti-IL17 pour le score ASQoL

VII.3.5. Résultat de l'analyse en sous-groupe, de la forme radiographique versus non radiographique

Il ne semble pas exister de différence sur l'amélioration des différents PROs sous biothérapies entre les spondyloarthrites axiales radiographiques et non radiographiques.

Une amélioration comparable est retrouvée sur la douleur, la fatigue et la qualité de vie chez les patients traités par biothérapie qu'ils présentent une forme radiographique ou non. Ceci à l'exception de la composante mentale du score SF36 pour laquelle, une amélioration est moindre dans les formes non radiographiques par rapport aux formes radiographiques.

Ainsi, pour la douleur dans l'échelle « total back pain » la différence moyenne pour la forme radiographique est de -1.57 (IC 95% (-1.88, -1.26)) et pour la forme non radiographique de -1.47 (IC 95% (-1.71, -0.82)) avec un test de différence entre sous-groupe retrouvant un p à 0.28 et une hétérogénéité faible à I² 14.6% (figure 22).

Pour l'échelle « nocturnal back pain » respectivement pour la forme radiographique puis non radiographique, une différence moyenne est retrouvée à -2.00 (IC 95% (-2.57, -1.43)) et à -1.48 (IC 95% (-1.96, -0.99)), avec un test de différence entre sous-groupe retrouvant un p à 0.17 et une hétérogénéité modérée à I² 46.8% (figure 23).

Concernant la fatigue évaluée par le score FACIT-F, la différence moyenne retrouvée dans la forme radiographique est de 4.49 (IC 95 % (2.62, 6.35)) et dans la forme non radiographique de 4.46 (IC 95 % (2.79, 6.13)). Le test de différence retrouve un petit p à 0.28, avec une hétérogénéité nulle (I² 0%) (figure 24).

Enfin, pour la qualité de vie concernant l'échelle ASQoL, la différence moyenne est de -2.24 (IC 95% (-2.78, -1.70)) pour la forme radiographique et de -2.38 (IC 95 % (-3.29, -1.47)) pour la forme non radiographique, avec un test de différence entre sous-groupe retrouvant un petit p à 0.79 et une hétérogénéité nulle (I² 0%) (figure 25).

Pour la composante physique du score SF36, on retrouve une différence moyenne de 3.97 (IC 95 % (3.14, 4.81)) pour la forme radiographique et de 3.53 (IC 95 % (2.56, 4.19)) pour la

forme non radiographique. Le test de différence retrouve un petit p à 0.40 et une hétérogénéité nulle (figure 26).

Pour sa composante mentale, la différence moyenne pour la forme radiographique est de 3.29 (IC 95% (2.16, 4.42)) et pour la forme non radiographique de 1.47 (IC 95 % (-0.32, 3.31)) avec un petit p à 0.10 et une hétérogénéité importante à I² 63,2% (figure 27).

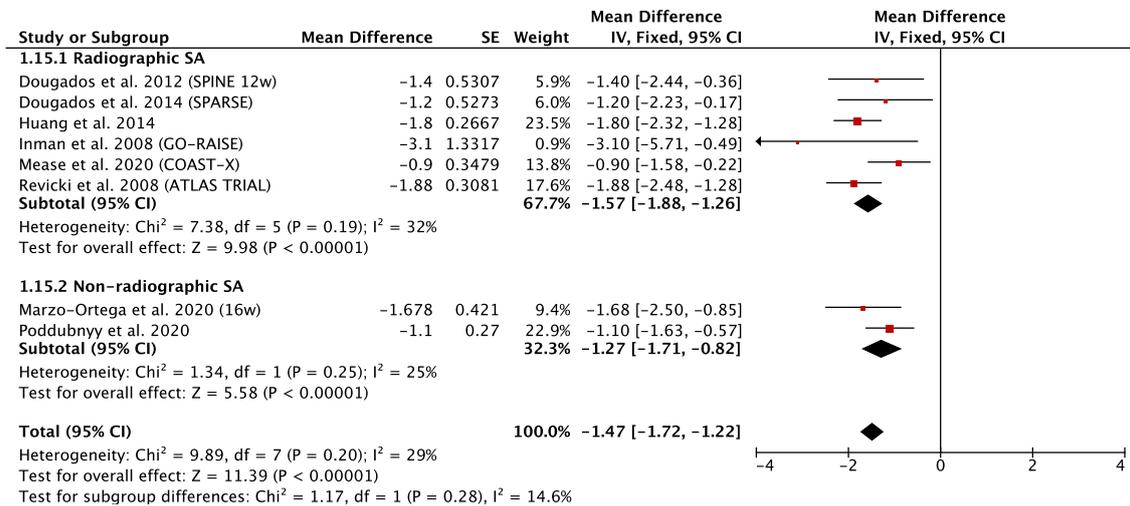


Figure 22: Forest plot de l'analyse en sous-groupe forme rx/n-rx pour la total back pain

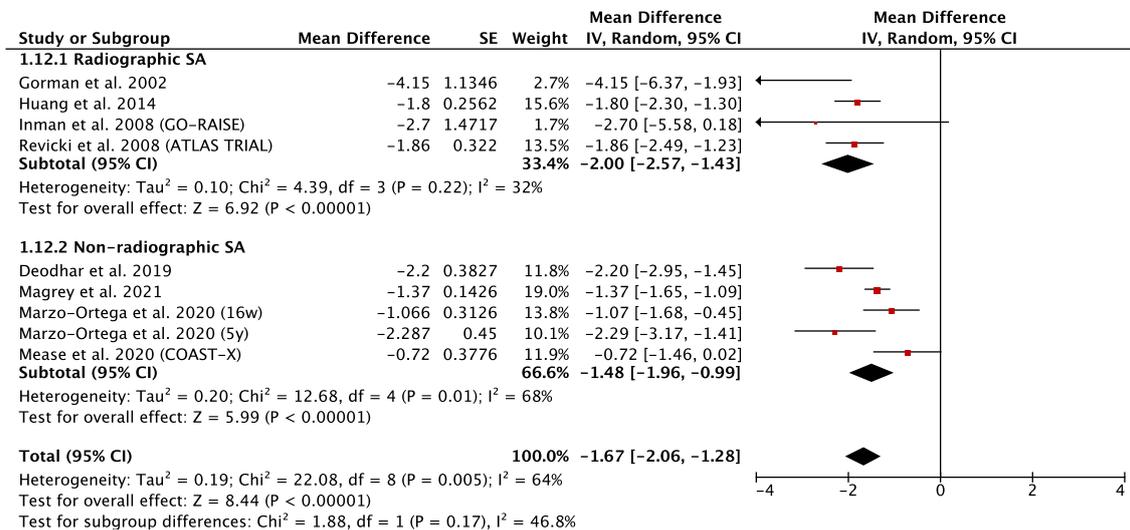


Figure 23: Forest plot de l'analyse en sous-groupe forme rx/n-rx pour la nocturnal back pain

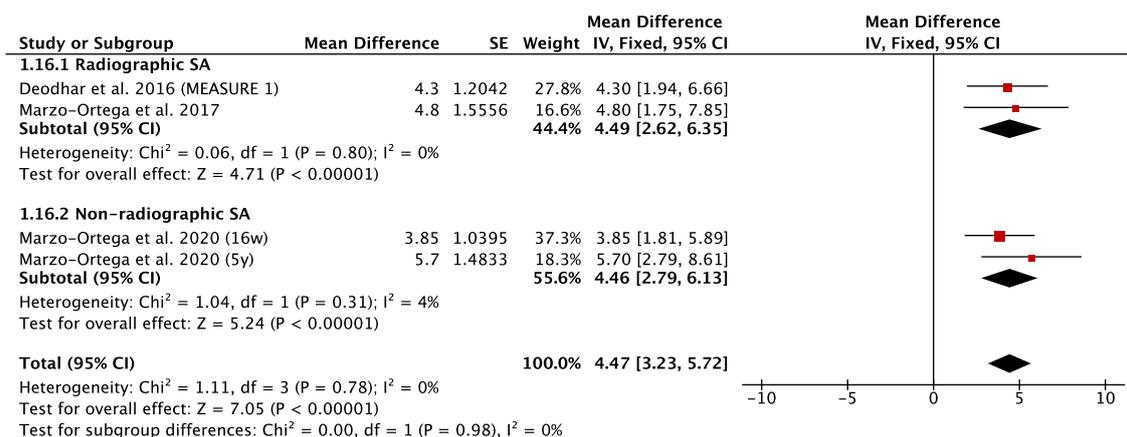


Figure 24: Forest plot de l'analyse en sous-groupe forme rx/n-rx pour le score FACIT-F

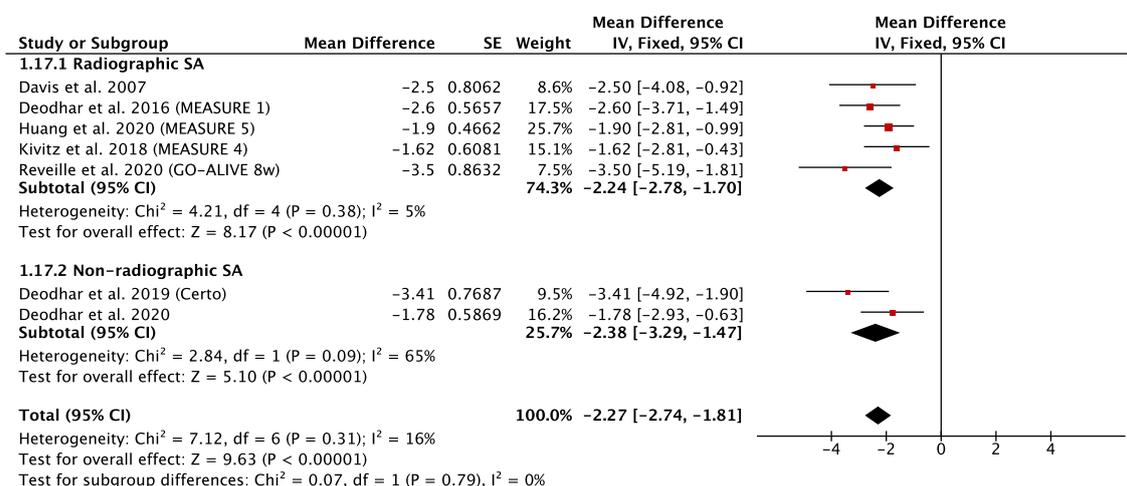


Figure 25: Forest plot de l'analyse en sous-groupe forme rx/n-rx pour l'ASQoL

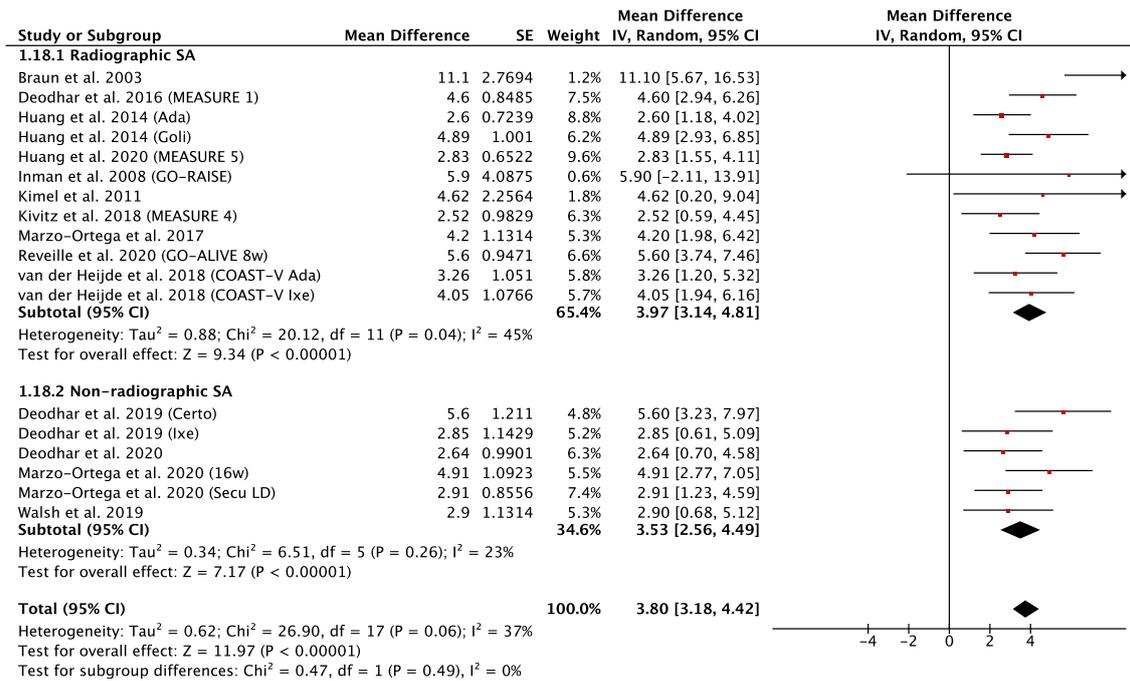


Figure 26: Forest plot de l'analyse en sous-groupe forme rx/n-rx pour le score SF36 PCS

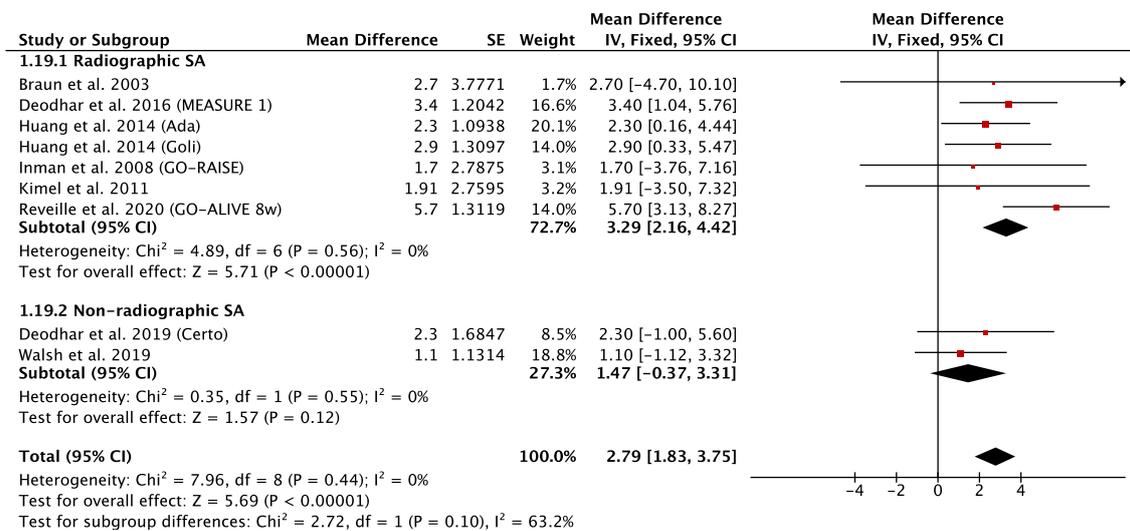


Figure 27: Forest plot de l'analyse en sous-groupe forme rx/n-rx pour le score SF36 MCS

VII.4. Discussion

VII.4.1. Analyse des résultats principaux

Le résultat principal de notre méta-analyse est que les biothérapies (anti-TNF et anti-IL17) améliorent significativement la douleur, la fatigue et la qualité de vie par rapport au placebo chez les patients atteints d'une spondyloarthrite axiale, avec un effet de taille retrouvée des biothérapies que l'on peut considérer de minime à modéré.

Ce résultat est en accord avec littérature actuelle, qui retrouve un effet général en faveur des biothérapies par rapport au placebo, concernant l'efficacité et le contrôle de la maladie (150,151).

Très peu de méta-analyse ou de revue systématique de la littérature portant sur l'évaluation de l'effet des biothérapies sur les PROs et en particulier sur la douleur, la fatigue et la qualité de vie chez des patients atteints d'une spondyloarthrite axiale ont été réalisées.

Néanmoins, pour la comparaison de nos résultats, nous pouvons nous baser sur quelques études évaluant des caractéristiques globalement similaires.

Pour l'évaluation de la qualité de vie, nous avons trouvé deux études ayant des résultats similaires à ceux retrouvés dans notre méta-analyse.

Il s'agit pour la première d'une méta-analyse conduite par Tanski W et al. en 2020, montrant que les patients atteints d'une spondyloarthrite axiale traités par des médicaments biologiques présentaient une qualité de vie (évaluée par l'ASQoL) significativement meilleure que ceux traités par des thérapies dites classiques (AINS, csDMARDs, corticoïdes) ou par placebo (152).

La seconde étude correspond à méta-analyse publiée en mai 2022, qui retrouve également une amélioration de la qualité de vie chez des patients présentant une spondyloarthrite axiale radiographique traités par biothérapie par rapport au placebo, avec des différences moyennes pour l'ASQoL à -2.45 (95% CI : -3.21, -1.70), pour le SF36 PCS à 4.39 (95% CI :3.24 ,5.54,) et pour le MCS à 2.37 (95% CI:1.25,3.49) qui sont superposables aux nôtres (147).

Concernant l'évaluation de la fatigue, une méta-analyse réalisée par Rodrigues-Manica S et al. en 2020, qui analyse la fatigue (par le score FACIT-F) chez des patients atteints d'une spondyloarthrite axiale traités par anti-IL 17 par rapport au placebo, retrouve des résultats similaires aux nôtres, avec une amélioration de la fatigue chez des patients sous Sécukinumab par rapport à ceux sous placebo (153).

Par ailleurs, malgré l'absence dans notre méta-analyse d'études évaluant la fatigue chez les patients sous anti-TNF, une méta-analyse menée par Shim J et al. regroupant 5 articles, a analysé l'évolution de la fatigue chez les patients traités par anti-TNF, en incluant des études évaluant la fatigue par des scores autres que celui choisi dans notre méta-analyse (BASDAI F, Fatigue Severity Scale). Les résultats mis en avant sont en accords avec ceux retrouvés chez les patients traités par anti-IL17, c'est-à-dire la présence d'une amélioration de la fatigue 2,6 (95% CI -4.1, -1.9) chez les patients présentant une spondyloarthrite axiale après un an de mise sous anti-TNF par rapport aux patients non traités par biothérapies (154).

VII.4.2. La transposition clinique des résultats

Afin de comprendre si l'amélioration significative des biothérapies sur les PROs, retrouvée dans notre méta-analyse, traduit également un changement cliniquement pertinent sur l'état de santé des patients atteints d'une spondyloarthrite axiale dans leur vie quotidienne, nos résultats ont été rapportés à la différence minimale cliniquement importante (MCID) fixée initialement pour chaque score utilisé (cf. partie VI).

Il en résulte alors, l'existence d'un changement cliniquement significatif, considéré comme une amélioration, chez les patients traités par biothérapies pour la fatigue et la qualité de vie.

Concernant la douleur, les résultats apparaissent plus hétérogènes. En effet, pour ce qui est des résultats principaux (traitements par anti-TNF et anti-IL17 confondus), nos résultats se situent juste en dessous du seuil (-1,7cm) de différence minimale cliniquement importante. Mais pour les résultats issus de l'analyse en sous-groupes comparant l'effet des deux biothérapies, on retrouve des résultats cliniquement significatifs dans la douleur lombaire totale et la douleur lombaire nocturne chez les patients traités par anti-TNF, ce qui n'est pas le cas chez les patients traités par anti-IL17.

Or, dans l'évaluation de la douleur, le pourcentage de patient traités par anti-IL17 représente environ la moitié des patients (46,1% pour la « total back pain » et 54,8% pour la « nocturnal back pain »), expliquant alors des résultats totaux plus bas.

Ces résultats peuvent être expliqués également, par le fait que l'évaluation de la douleur reste subjective et personnelle. On comprend ainsi que pour la douleur, la différence minimale cliniquement importante estimée par le patient peut varier.

En effet, dans une méta-analyse (composée de 66 études) évaluant la « différence minimale cliniquement importante » dans la douleur chronique, il a été retrouvé une variation considérable des résultats entre les différentes études, avec une médiane de la MCID calculée à 23 mm sur l'échelle EVA (155).

Ensuite, l'évaluation de la douleur dans la population issue de notre méta-analyse est complexe à obtenir. En effet, les patients atteints d'une spondyloarthrite axiale, peuvent présenter des caractéristiques douloureuses qui varient en fonction de l'atteinte clinique (atteinte axiale isolée ou associée à une atteinte des articulations périphériques ou des enthèses) mais également en fonction de la durée (aigüe ou chronique) et du rythme (inflammatoire ou mécanique).

Étant donné que les valeurs de MCID retrouvées dans la littérature varient également en fonction du type de douleurs, il nous a fallu sélectionner la MCID dont la population concernée était la plus proche de la nôtre. C'est-à-dire, celle évaluant la douleur chez des patients présentant des rhumatismes inflammatoires ou une douleur lombaire chronique.

Mais d'autres choix étaient possibles et auraient pu positionner nos résultats comme cliniquement significatifs, c'est le cas de la revue de Sokka T qui évalue la douleur chez les patients atteints uniquement d'un rhumatisme inflammatoire, et qui retrouve une MCID entre 10 et 25 mm sur l'EVA (156).

Au total, il est nécessaire de retenir que la différence minimale cliniquement importante doit être considérée comme un indicateur et comme une aide pour l'interprétation des résultats statistiques et non comme celle d'une valeur absolue.

VII.4.3. Analyse des résultats en sous-groupes

VII.4.3.1. Les anti-TNF versus anti-IL17

L'analyse en sous-groupe réalisée sur les différentes biothérapies retrouve une taille de l'effet supérieure numériquement des anti-TNF par rapport aux anti-IL17 sur la douleur lombaire (évaluée par la « total back pain » et la « nocturnal back pain ») et sur la qualité de vie (évaluée par l'ASQoL). Cependant, il ne nous est pas possible de conclure à une différence significative statistiquement, en raison d'un chevauchement des différents intervalles de confiance, renforcé par la présence d'une hétérogénéité importante. Seule une hypothèse peut être suggérée.

Concernant l'analyse de la qualité de vie par l'échelle SF36 PCS et MCS, nous pouvons dire que l'efficacité des deux familles de molécules est comparable, avec une amélioration retrouvée pour les deux biothérapies.

En conclusion, l'étude en sous-groupe des différentes biothérapies sur nos PROs a montré que l'effet des anti-TNF et des anti-IL17 semblait être comparable, avec une amélioration de la douleur et de la qualité de vie.

Actuellement, aucune méta-analyse n'a comparé en objectif principal les anti-TNF et les anti-IL17 sur l'évaluation des PROs.

De plus, dans la littérature très peu de méta-analyses comparant l'efficacité des différentes biothérapies sur la spondyloarthrite axiale sont retrouvées. Néanmoins, une méta-analyse publiée par Ungprasert P et al. en 2017, comparant de manière indirecte l'efficacité des différentes biothérapies (anti-TNF, anti-IL17 et anti-JAK) évaluée par la réponse du score ASAS 20, dans la spondyloarthrite axiale radiographique, retrouve des résultats similaires aux nôtres, avec une absence de différence d'efficacité entre les différentes molécules dans la prise en charge des patients atteints d'une spondyloarthrite axiale (157).

Il apparaît donc indispensable dans le futur de confirmer ces résultats montrant que l'action des anti-TNF et des anti-IL17 est comparable sur l'amélioration des PROs et sur le contrôle de l'activité de la maladie, par la réalisation d'études randomisées en face à face entre les différentes biothérapies. Comme cela a été précédemment réalisé au sujet du rhumatisme psoriasique.

C'est également par manque d'études en face à face (anti-TNF/anti-IL-17 dans la spondyloarthrite axiale) que les recommandations de la Société Française de Rhumatologie, préconisent pour le moment en première intention l'utilisation d'un anti-TNF par rapport à un anti-IL17, et ce uniquement devant un recul plus important des effets de cette classe thérapeutique (60).

VII.4.3.2. La forme radiographique versus non radiographique

Les résultats de ce sous-groupe, n'ont quant à eux pas montré de différence d'amélioration des PROs sous biothérapie entre la spondyloarthrite axiale radiographique et non

radiographique. Sauf, concernant la partie mentale du score SF36, pour laquelle on ne retrouve pas d'amélioration des biothérapies dans la forme non radiographique, avec une différence moyenne à 1.47 (IC 95% (- 0.37, 3.31)), un intervalle de confiance comprenant 0 et un petit p non significatif (p = 0,12).

Nous pouvons donc dire que les PROs sont améliorés par les biothérapies aussi bien dans la forme radiographique que non radiographique à l'exception de la partie mentale du score SF36 ou une amélioration sous biothérapies n'est retrouvée uniquement pour la forme radiographique.

Deux méta-analyses évaluant l'efficacité des anti-TNF sur l'activité de la maladie dans la spondyloarthrite axiale, avec des patients présentant une forme radiographique ou non radiographique nous permettent d'évaluer nos résultats.

La première conduite par Callhoff J et al. retrouve des résultats similaires aux nôtres, avec une efficacité comparable des anti-TNF sur l'activité de la maladie (évaluée par la réponse aux scores BASDAI, BASFI et ASAS 40) dans la forme radiographique comme dans la forme non radiographique (158).

La deuxième méta-analyse réalisée par Corbett M et al. montre également que les anti-TNF sont plus efficaces (par l'évaluation de l'activité de la maladie à l'aide du score ASAS 40) que le placebo aussi bien dans la forme radiographique que non radiographique, mais avec un effet légèrement supérieur retrouvé dans la forme radiographique (159).

Enfin, nous pouvons mettre en avant deux hypothèses permettant d'expliquer l'absence d'amélioration retrouvée pour la partie mentale du score SF36 chez les patients présentant une spondyloarthrite axiale non radiographique.

La première hypothèse qui peut être proposée, est que dans nos deux études concernant des patients avec une atteinte non radiographique, on retrouve une population plus féminine (supérieure à > 50 %). Et, il a été démontré dans l'étude réalisée par Tournadre A et al. que la composante mentale du score SF36 est plus altérée chez les femmes (160).

La deuxième hypothèse que l'on peut évoquer est la possibilité d'avoir plus de patients présentant une fibromyalgie dans le groupe de spondyloarthrite axiale non radiographique. C'est le constat qui a été fait dans deux méta-analyses parues en 2020, celle de Beck A et celle de Jones GT et al. qui retrouvent une prévalence plus élevée de fibromyalgie chez les patients présentant une forme de spondyloarthrite axiale non radiographique (161,162).

VII.4.4. Les forces et les limites de notre méta-analyse

VII.4.4.1. Les forces

Tout d'abord, notre méta-analyse est composée uniquement de données issues d'essais cliniques randomisés et contrôlés par placebo, avec des cohortes de patients atteints d'une spondyloarthrite axiale de grande taille avec des critères de sélections bien définis.

Le biais de sélection a été limité le plus possible par un recueil exhaustif de toutes les études concernant notre sujet, que leurs résultats soient positifs ou négatifs.

Cette méthode de recueil, permet ainsi de donner à nos résultats, une force et une précision non négligeable, bénéficiant d'un niveau de preuve scientifique élevé de rang A.¹²

Ensuite, l'évaluation du risque de biais qui a été réalisée à l'aide de l'outil de la Cochrane Collaboration pour chaque étude incluse dans notre méta-analyse, retrouve un faible pourcentage de haut risque de biais estimé à 4,5%.

De plus, l'étude de notre résultat principal a bénéficié d'une haute pertinence de regroupement, avec une faible hétérogénéité retrouvée entre nos différentes études (hormis pour l'évaluation de la douleur par l'échelle « nocturnal back pain », qui retrouve une hétérogénéité élevée à I² à 64%), apportant alors, un vrai sens clinique au résultat principal de notre étude qui est : que les biothérapies améliorent significativement la douleur, la fatigue et la qualité de vie par rapport au placebo chez des patients présentant une spondyloarthrite axiale.

Enfin, notre travail de méta-analyse peut être qualifié de novateur. Comme nous l'avons vu, très peu de méta-analyse se sont intéressées à ce sujet, et un des points forts de notre étude est celui d'analyser une population plus large (forme axiale radiographique ou non radiographique) avec un champ d'exploration des PROs plus vaste.

VII.4.4.2. Les limites

Il faut d'abord rappeler que tous les résultats retrouvés dans notre méta-analyse même s'ils sont significatifs statistiquement, doivent être interprétés avec prudence. Effectivement, ce sont des résultats indirects issus d'une différence de moyenne obtenus suite à la somme de chaque résultat issu des différentes études incluses.

Ainsi, en ce qui concerne les résultats issus de notre étude en sous-groupe comparant les biothérapies entre elles, la supériorité d'efficacité des anti-TNF sur les anti-IL17 dans l'amélioration des PROs, devrait être confirmée par la réalisation d'une étude randomisée en face à face, permettant d'obtenir une comparaison directe. De même, la réalisation d'une méta-analyse en réseau, permettrait de réaliser des comparaisons entre les différents traitements en se basant sur l'évaluation d'un critère commun (par exemple le placebo).

VII.4.5. Ouverture

Nous avons vu au travers notre revue systématique de la littérature puis dans l'interprétation des résultats de notre méta-analyse, que l'évaluation de la douleur chronique du point de vue du patient reste un enjeu complexe avec la présence d'une grande subjectivité et d'une hétérogénéité dans son recueil.

Même si l'utilisation des scores actuels d'auto-évaluation de la douleur (EVA, EN, EVS) sont fiables et validés depuis longtemps, il se pose la question de la mise en place d'un nouveau score pour l'interprétation de la douleur. Ce score pourrait se calquer par exemple sur le

¹² Le niveau de preuve d'une étude a été mis au point par le Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations publié par l'Anaes en 2000.

score FACIT-F, avec la mise en place d'un score douleur globale avec un sous-ensemble de score en fonction de la temporalité, du rythme de la douleur, de son mécanisme (nociceptif, nociplastique) et de ses retentissements.

De plus, pour rester dans l'actualité et donner plus d'informations au praticien sur le recueil des PROs dans la pratique quotidienne, il serait intéressant de réaliser une analyse systématique de la littérature portant sur les autres PROs disponibles dans la spondyloarthrite axiale et pouvant jouer un rôle sur l'activité ou la prise en charge de la maladie comme certains éléments cognitifs (le catastrophisme, l'auto-efficacité), l'anxiété, la dépression, la productivité au travail et l'absentéisme.

Conclusion

Le but ultime de la méta-analyse est d'aider les professionnels de santé à mieux traiter leurs patients avec l'apport d'éléments valides et utiles pour la pratique clinique quotidienne.

Le résultat principal de notre étude a mis en avant le fait que les biothérapies (anti-TNF et anti-IL17) améliorent significativement la douleur, la fatigue et la qualité de vie par rapport au placebo chez des patients présentant une spondyloarthrite axiale et nous permet d'amener deux pistes intéressantes pour les praticiens.

La première est liée au fait que les biothérapies en plus de leur efficacité sur l'évolution de la maladie, par la diminution de l'activité clinique, permettent également d'améliorer significativement la qualité de vie, la douleur et la fatigue des patients atteints d'une spondyloarthrite axiale.

La deuxième repose sur le fait, que les PROs (douleur, fatigue et qualité de vie) influencent eux aussi sur l'activité de la maladie et participent à l'acceptation et à la conception d'un avis positif sur le traitement mis en place par le praticien. Ainsi, le recueil des PROs se place au même rang que celui du recueil de l'activité de la maladie, car ils participent aux critères de réussite lors de l'initiation d'une biothérapie et à l'efficacité globale de la prise en charge d'un patient atteint d'une spondyloarthrite axiale.

Notre méta-analyse se place donc au cœur de l'actualité concernant la prise en charge des maladies chroniques. Elle permet de montrer l'importance de replacer le patient au centre de l'équation, en ayant comme objectif une amélioration globale de sa prise en charge, s'appuyant par exemple sur le recueil systématique des différents PROs proposés pour chacune des maladies chroniques, ce que préconise d'ailleurs actuellement de réaliser la Haute autorité de santé.

Références bibliographiques

1. Masson E. Histoire de la spondylarthrite ankylosante [Internet]. EM-Consulte. [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/929720/article/histoire-de-la-spondylarthrite-ankylosante>
2. Saleem SN, Hawass Z. Brief Report: Ankylosing Spondylitis or Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis in Royal Egyptian Mummies of the 18th-20th Dynasties? Computed Tomography and Archaeology Studies: AS or Dish in Royals of Ancient Egypt. *Arthritis Rheumatol.* déc 2014;66(12):3311-6.
3. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore).* sept 1974;53(5):343-64.
4. Spondyloarthrite [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-18-0.php>
5. Wendling D, Claudepierre P, Prati C, Dougados M. La spondyloarthrite : un concept ou une maladie ? *Rev Rhum.* 1 janv 2015;82(1):4-6.
6. Magrey M, Schwartzman S, de Peyrecave N, Sloan VS, Stark JL. Nonradiographic axial spondyloarthritis: expanding the spectrum of an old disease: A narrative review. *Medicine (Baltimore).* 15 avr 2022;101(15):e29063.
7. Dougados M, Etcheto A, Molto A, Alonso S, Bouvet S, Daurès JP, et al. Clinical presentation of patients suffering from recent onset chronic inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis: The DESIR cohort. *Joint Bone Spine.* oct 2015;82(5):345-51.
8. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* juin 2009;68(6):784-8.
9. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet Lond Engl.* 1 juill 2017;390(10089):73-84.
10. Ramiro S, van Tubergen A, Stolwijk C, van der Heijde D, Royston P, Landewé R. Reference intervals of spinal mobility measures in normal individuals: the MOBILITY study. *Ann Rheum Dis.* juin 2015;74(6):1218-24.
11. Rat AC. Epidemiology of spondyloarthritis at the 21st century. *Rev Rhum Monogr.* sept 2014;81(4):225.
12. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* mars 2018;30(2):137-43.
13. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 1 sept 2016;18:196.
14. Alamanos Y, Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence of spondyloarthritis and its subtypes: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol.* juin 2021;39(3):660-7.
15. Schaeffer T, Truchetet ME, Richez C. Rôle des facteurs d'environnement dans les spondyloarthrites. *Rev Rhum Monogr.* 1 févr 2015;82(1):3-6.
16. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t⁺ CD3⁺CD4⁺CD8⁻ enthesal resident T cells. *Nat Med.* 1 juill 2012;18(7):1069-76.
17. Miceli-Richard C. Enthesitis: The clue to the pathogenesis of spondyloarthritis? *Joint Bone Spine.* déc 2015;82(6):402-5.

18. Wendling D. Involvement of Th 17 pathway in spondyloarthritis. *Bull Acad Natl Med.* oct 2015;199(7):1177-85.
19. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1996;25(3):138-42.
20. Yang H, Chen Y, Xu W, Shao M, Deng J, Xu S, et al. Epigenetics of ankylosing spondylitis: Recent developments. *Int J Rheum Dis.* avr 2021;24(4):487-93.
21. Cotten A, Philippe P, Flipo RM. Spondyloarthrites. In: *Imagerie Musculosquelettique : Pathologies Générales* [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 17 août 2022]. p. 137-87. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294719240000048>
22. Végvári A, Szabó Z, Szanto S, Glant T, Mikecz K, Szekanecz Z. Origine génétique de la spondylarthrite ankylosante. *Rev Rhum - REV RHUM.* 1 déc 2009;76:1278-83.
23. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, Cortes A, Bethune J, Han B, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet.* mai 2016;48(5):510-8.
24. HL-A Antigen W27 — A Genetic Link between Ankylosing Spondylitis and Reiter's Syndrome? *N Engl J Med.* 7 mars 1974;290(10):572-572.
25. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DCO, Sturrock RD. ANKYLOSING SPONDYLITIS AND HL-A 27. *The Lancet.* avr 1973;301(7809):904-7.
26. Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology.* 1 oct 2020;59(Supplement_4):iv6-17.
27. Lim CSE, Sengupta R, Gaffney K. The clinical utility of human leucocyte antigen B27 in axial spondyloarthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 juin 2018;57(6):959-68.
28. Freeston J, Barkham N, Hensor E, Emery P, Fraser A. Spondylarthrite ankylosante, positivité de HLA-B27 et utilisation des biothérapies. *Rev Rhum.* mars 2007;74(3):232-6.
29. Brionez TF, Reveille JD. The contribution of genes outside the major histocompatibility complex to susceptibility to ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* juill 2008;20(4):384-91.
30. Breban M, Miceli-Richard C, Zinovieva E, Monnet D, Said-Nahal R. The genetics of spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine.* juill 2006;73(4):355-62.
31. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, Goldberg M, Henny J, Chiocchia G, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis.* avr 2015;74(4):689-93.
32. Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature.* mai 2004;429(6990):457-63.
33. Surace AEA, Hedrich CM. The Role of Epigenetics in Autoimmune/Inflammatory Disease. *Front Immunol.* 2019;10:1525.
34. L'épigénétique [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/lepigenetique>
35. Cherqaoui B, Crémazy F, Hue C, Garchon HJ, Breban M, Costantino F. Épigénétique de la spondylarthrite. *Rev Rhum.* janv 2021;88(1):32-9.
36. Claudepierre P, Wendling D, Breban M, Goupille P, Dougados M. Spondylarthrite ankylosante, spondylarthropathies, spondylarthrite(s) ou spondyloarthrites : de quoi parlons-nous ou comment mieux se comprendre ? *Rev Rhum.* 1 oct 2012;79:377-8.
37. Kemta Lekpa F, Wendling D, Claudepierre P. Spondyloarthrites : critères, limites, et perspectives à travers l'histoire. *Rev Rhum.* 1 oct 2015;82.
38. López-Medina C, Moltó A. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* avr 2018;32(2):241-53.

39. Wendling D, Prati C, Toussirot É, Ornetti P. Spondylarthrite, spondylarthropathies : critères de diagnostic et de classification. *Rev Rhum Monogr.* 1 févr 2010;77:43-7.
40. Garg N, van den Bosch F, Deodhar A. The concept of spondyloarthritis: where are we now? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* oct 2014;28(5):663-72.
41. CRI-net :: Webconférences:: Webconfs du CRI 2013 :: Regards parallèles de 2 rhumatologues sur les spondyloarthrites axiales [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/webconferences/webconf_2013/16042013_wendling_pham
42. Claudepierre P. Que représentent les Spondyloarthrites Axiales Non Radiographiques ? :34.
43. Kemta Lekpa F, Claudepierre P. Spondyloarthrite, du diagnostic à la nosologie : critères et limites. *Rev Rhum Monogr.* 1 juill 2014;81.
44. Poddubnyy D, Rudwaleit M. Early spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* mai 2012;38(2):387-403.
45. Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F, Haibel H, Sieper J, Zink A, et al. Determinants of diagnostic delay in axial spondyloarthritis: an analysis based on linked claims and patient-reported survey data. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 sept 2019;58(9):1634-8.
46. Kemta Lekpa F, Lenczner G, Farrenq V, Claudepierre P. [Optimized use of cross-sectional imaging for the early diagnosis and management of ankylosing spondyloarthropathy]. *J Radiol.* janv 2010;91(1 Pt 2):162-72.
47. Moltó A, Paternotte S, van der Heijde D, Claudepierre P, Rudwaleit M, Dougados M. Evaluation of the validity of the different arms of the ASAS set of criteria for axial spondyloarthritis and description of the different imaging abnormalities suggestive of spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* avr 2015;74(4):746-51.
48. 31595.pdf [Internet]. [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/31595.pdf>
49. Jones A, Ciurtin C, Ismajli M, Leandro M, Sengupta R, Machado PM. Biologics for treating axial spondyloarthritis. *Expert Opin Biol Ther.* juin 2018;18(6):641-52.
50. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum.* mars 2013;65(3):543-51.
51. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EMA, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* nov 2008;58(11):3413-8.
52. Schwartzman S, Ruderman EM. A Road Map of the Axial Spondyloarthritis Continuum. *Mayo Clin Proc.* janv 2022;97(1):134-45.
53. Landewé RBM. Overdiagnosis and overtreatment in rheumatology: a little caution is in order. *Ann Rheum Dis.* oct 2018;77(10):1394-6.
54. Gazeau P, Cornec D, Timsit MA, Dougados M, Saraux A. Critères de classification versus opinion du médecin pour retenir le diagnostic de spondyloarthrite chez les patients atteints de rachialgies inflammatoires. *Rev Rhum.* oct 2018;85(5):490-6.
55. Dougados M, Gossec L. Classification criteria for rheumatic diseases: why and how? *Arthritis Rheum.* 15 oct 2007;57(7):1112-5.
56. Recommandations Société française en charge en pratique courante des malades atteints [Internet]. studylibfr.com. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/8383742/recommandations-société-française-en-charge-en-pratique-c...>
57. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial

- spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. juin 2017;76(6):978-91.
58. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. févr 2016;68(2):282-98.
 59. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*. janv 2019;86(1):8-24.
 60. Wendling D, Hecquet S, Fogel O, Letarouilly JG, Verhoeven F, Pham T, et al. Actualisation 2022 des recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite, incluant le rhumatisme psoriasique. *Rev Rhum*. 1 mai 2022;89(3):210-22.
 61. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. avr 2008;58(4):929-38.
 62. Kroon FPB, van der Burg LRA, Ramiro S, Landewé RBM, Buchbinder R, Falzon L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 17 juill 2015;(7):CD010952.
 63. Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. mai 2016;12(5):282-95.
 64. Wang R, Bathon JM, Ward MM. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs as Potential Disease-Modifying Medications in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. avr 2020;72(4):518-28.
 65. Brundage M, Leis A, Bezjak A, Feldman-Stewart D, Degner L, Velji K, et al. Cancer patients' preferences for communicating clinical trial quality of life information: a qualitative study. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. juin 2003;12(4):395-404.
 66. Ducourau E, Rispens T, Samain M, Dernis E, Guilchard FL, Andras L, et al. Methotrexate effect on immunogenicity and long-term maintenance of adalimumab in axial spondyloarthritis: a multicentric randomised trial. *RMD Open*. 1 janv 2020;6(1):e001047.
 67. Toussirot E. Pharmacological management of axial spondyloarthritis in adults. *Expert Opin Pharmacother*. août 2019;20(12):1483-91.
 68. Koo BS, Oh JS, Park SY, Shin JH, Ahn GY, Lee S, et al. Tumour necrosis factor inhibitors slow radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: 18-year real-world evidence. *Ann Rheum Dis*. oct 2020;79(10):1327-32.
 69. Nam EJ, Lee WK. Early achievement of ASDAS clinical response is associated with long-term improvements in metrological outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with TNF- α blockers. *Medicine (Baltimore)*. 9 oct 2020;99(41):e22668.
 70. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. juin 2013;72(6):815-22.
 71. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. août 2014;66(8):2091-102.
 72. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et

- al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. oct 2015;67(10):2702-12.
73. Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, Braun J, Baraliakos X, Landewé R, et al. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000396.
74. Atzeni F, Carriero A, Boccassini L, D'Angelo S. Anti-IL-17 Agents in the Treatment of Axial Spondyloarthritis. *ImmunoTargets Ther*. 3 mai 2021;10:141-53.
75. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, Kim TH, Maksymowych WP, Østergaard M, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 4 janv 2020;395(10217):53-64.
76. Baraliakos X, Braun J, Deodhar A, Poddubnyy D, Kivitz A, Tahir H, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study. *RMD Open*. 2019;5(2):e001005.
77. Deodhar A, Conaghan PG, Kvien TK, Strand V, Sherif B, Porter B, et al. Secukinumab provides rapid and persistent relief in pain and fatigue symptoms in patients with ankylosing spondylitis irrespective of baseline C-reactive protein levels or prior tumour necrosis factor inhibitor therapy: 2-year data from the MEASURE 2 study. *Clin Exp Rheumatol*. avr 2019;37(2):260-9.
78. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 24 déc 2015;373(26):2534-48.
79. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, Hall S, Kameda H, Kivitz AJ, et al. Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. janv 2021;73(1):110-20.
80. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, Baraliakos X, Reich K, Blauvelt A, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2 mai 2019;21(1):111.
81. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 8 déc 2018;392(10163):2441-51.
82. van der Heijde D, Gensler LS, Deodhar A, Baraliakos X, Poddubnyy D, Kivitz A, et al. Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. mai 2020;79(5):595-604.
83. Wei JCC, Kim TH, Kishimoto M, Ogusu N, Jeong H, Kobayashi S, et al. Efficacy and safety of brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in patients with axial spondyloarthritis: 16-week results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. août 2021;80(8):1014-21.
84. Deodhar A, Sliwiska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. août 2021;80(8):1004-13.

85. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Psoriatic Arthritis and Axial Involvement [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-upadacitinib-in-patients-with-psoriatic-arthritis-and-axial-involvement/>
86. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, Maksymowych WP, Tseluyko V, Nadashkevich O, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 1 déc 2018;392(10162):2378-87.
87. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. oct 2019;71(10):1599-613.
88. Durmus D, Alayli G, Cil E, Canturk F. Effects of a home-based exercise program on quality of life, fatigue, and depression in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. avr 2009;29(6):673-7.
89. Roberts MJ, Leonard AN, Bishop NC, Moorthy A. Lifestyle modification and inflammation in people with axial spondyloarthritis-A scoping review. *Musculoskeletal Care*. 18 févr 2022;
90. Wendling D, Claudepierre P, Goupille P, Pham T, Prati C. Contrôle serré et traitement à la cible dans la spondylarthrite axiale: où en sommes-nous? *Revue du Rhumatisme*. Elsevier; 2022.
91. Weldring T, Smith SMS. Article Commentary: Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Health Serv Insights*. 1 janv 2013;6:HSI.S11093.
92. Patient Reported Outcomes [Internet]. Les débats publics de l'IPC. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.lesdebatspublicsdelipc.com/les-debats/le-patient-acteur-de-sa-surveillance/preambule-patient-acteur-de-propre-surveillance/patient-reported-outcomes/>
93. Roussel C, Chassany O, Durand-Zaleski I, Jossieran A, Alter L, Auquier P, et al. Place des mesures rapportées par les patients (PROMS/PREMS) dans l'évaluation et la valorisation des technologies de santé en France. *Therapie*. févr 2022;77(1):89-102.
94. Black N. Patient reported outcome measures could help transform healthcare. *BMJ*. 28 janv 2013;346:f167.
95. Devlin NJ, Appleby J, Buxton M, King Edward's Hospital Fund for London, Office of Health Economics (London E. Getting the most out of PROMs: putting health outcomes at the heart of NHS decision-making [Internet]. London: King's Fund; 2010 [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://archive.org/details/gettingmostoutof0000devl>
96. Research C for DE and. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2020 [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>
97. Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, Leidy NK, Martin ML, Molsen E, et al. Content Validity—Establishing and Reporting the Evidence in Newly Developed Patient-Reported Outcomes (PRO) Instruments for Medical Product Evaluation: ISPOR PRO Good Research Practices Task Force Report: Part 2—Assessing Respondent Understanding. *Value Health*. 1 déc 2011;14(8):978-88.
98. EMA. Regulatory guidance for the use of health-related quality life (HRQL) measures

- in evaluation medicinal products [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/regulatory-guidance-use-health-related-quality-life-hrql-measures-evaluation-medicinal-products>
99. Stover AM, Basch EM. Using Patient-Reported Outcome Measures as Quality Indicators in Routine Cancer Care. *Cancer*. 1 févr 2016;122(3):355-7.
 100. MINVIELLE É, FOURCADE A, FERRUA M. Des enquêtes de satisfaction aux patient-reported outcomes : histoire des indicateurs de qualité du point de vue du patient et perspectives. *Risques Qual En Milieu Soins - ISSN 1767-3445*. déc 2020;(Vol. 16 n°4):225-32.
 101. Sophie C. Aide à l'utilisation de questionnaires patients de mesure des résultats de soins (PROMs) pour améliorer la pratique clinique courante -. 2021;31.
 102. Valderas JM, Kotzeva A, Espallargues M, Guyatt G, Ferrans CE, Halyard MY, et al. The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: a systematic review of the literature. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. mars 2008;17(2):179-93.
 103. Cong-Tri T. Qualité des soins perçue par le patient – Indicateurs PROMs et PREMs. 2021;134.
 104. Rothwell PM, McDowell Z, Wong CK, Dorman PJ. Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis. *BMJ*. 31 mai 1997;314(7094):1580-3.
 105. Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, Harrow A, Di Domenico D, Croy S, et al. What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2014;32(14):1480-501.
 106. Williams B. Patient satisfaction: a valid concept? *Soc Sci Med* 1982. févr 1994;38(4):509-16.
 107. Kotsis K, Voulgari PV, Drosos AA, Carvalho AF, Hyphantis T. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. déc 2014;14(6):857-72.
 108. Singh JA, Strand V. Spondyloarthritis is associated with poor function and physical health-related quality of life. *J Rheumatol*. mai 2009;36(5):1012-20.
 109. Classification Internationale du Fonctionnement (CIF) | Ecole des hautes études en santé publique (EHESP) [Internet]. [cité 2 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ehesp.fr/international/parteneriats-et-reseaux/centre-collaborateur-oms/classification-internationale-du-fonctionnement/>
 110. Mhamdi S. MAQUETTE, INFOGRAPHIE. :186.
 111. Boonen A. A review of work-participation, cost-of-illness and cost-effectiveness studies in ankylosing spondylitis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. oct 2006;2(10):546-53.
 112. Shen B, He Y, Chen H, Zhao C, Zhu L, Gao Y, et al. Body Image Disturbances Have Impact on the Sexual Problems in Chinese Systemic Lupus Erythematosus Patients. *J Immunol Res*. 18 mai 2015;2015:e204513.
 113. Torre-Alonso JC, Queiro R, Comellas M, Lizán L, Blanch C. Patient-reported outcomes in European spondyloarthritis patients: a systematic review of the literature. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:733-47.
 114. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath

Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res.* nov 2011;63 Suppl 11:S47-58.

115. van Tubergen A, Black PM, Coteur G. Are patient-reported outcome instruments for ankylosing spondylitis fit for purpose for the axial spondyloarthritis patient? A qualitative and psychometric analysis. *Rheumatology.* 1 oct 2015;54(10):1842-51.

116. Ostelo RWJG, de Vet HCW. Clinically important outcomes in low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* août 2005;19(4):593-607.

117. La douleur - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 2 août 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/article/la-douleur>

118. Desthieux C, Molto A, Granger B, Saraux A, Fautrel B, Gossec L. Patient-physician discordance in global assessment in early spondyloarthritis and its change over time: the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* sept 2016;75(9):1661-6.

119. Gilbody SM, House AO, Sheldon TA. Outcomes measurement in psychiatry: a critical review of outcomes measurement in psychiatric research and practice [Internet]. York, UK: NHS Centre for Reviews and Dissemination; 2003 [cité 2 août 2022]. Disponible sur: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/crdreports.htm>

120. Atzeni F, Boccassini L, Di Franco M, Alciati A, Marsico A, Cazzola M, et al. Chronic widespread pain in spondyloarthritis. *Reumatismo.* 6 juin 2014;66(1):28-32.

121. Ji Y, He Y, Nian X, Sun E, Li L. Inflammatory or Neuropathic Pain: Characteristics and Their Relationships with Disease Activity and Functional Status in Axial Spondyloarthritis Patients. *Pain Med Malden Mass.* 1 mai 2019;20(5):882-8.

122. Magrey MN, Mease PJ. Pain in Axial Spondyloarthritis: More to It Than Just Inflammation. *J Rheumatol.* nov 2021;48(11):1632-4.

123. Ward MM. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res Off J Arthritis Health Prof Assoc.* août 1999;12(4):247-55.

124. van der Horst-Bruinsma IE, Zack DJ, Szumski A, Koenig AS. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis.* juill 2013;72(7):1221-4.

125. Zochling J, Braun J, van der Heijde D. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* juin 2006;20(3):521-37.

126. Kiltz U, Baraliakos X, Regel A, Bühring B, Braun J. Causes of pain in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2017;35 Suppl 107(5):102-7.

127. Tubach F, Ravaud P, Martin-Mola E, Awada H, Bellamy N, Bombardier C, et al. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: Results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res.* nov 2012;64(11):1699-707.

128. Swain MG. Fatigue in chronic disease. *Clin Sci Lond Engl* 1979. juill 2000;99(1):1-8.

129. Belza B. The impact of fatigue on exercise performance. *Arthritis Care Res Off J Arthritis Health Prof Assoc.* déc 1994;7(4):176-80.

130. Dagfinrud H, Vollestad NK, Loge JH, Kvien TK, Mengshoel AM. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: A comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. *Arthritis Rheum.* 15 févr 2005;53(1):5-11.

131. van Tubergen A, Coenen J, Landewé R, Spoorenberg A, Chorus A, Boonen A, et al.

- Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a psychometric analysis. *Arthritis Rheum.* févr 2002;47(1):8-16.
132. Jones SD, Koh WH, Steiner A, Garrett SL, Calin A. Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors. *J Rheumatol.* mars 1996;23(3):487-90.
133. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instruments in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1 juin 2005;32:811-9.
134. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, Gaich C, DeLozier AM, Dudek A, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. *Ann Rheum Dis.* nov 2017;76(11):1853-61.
135. Hewlett S, Dures E, Almeida C. Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFMQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFNRS) for Severity, Effect, and Coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist. *Arthritis Care Res.* nov 2011;63(S11):S263-86.
136. Elera-Fitzcarrald C, Rocha J, Burgos PI, Ugarte-Gil MF, Petri M, Alarcón GS. Measures of Fatigue in Patients With Rheumatic Diseases: A Critical Review. *Arthritis Care Res.* 2020;72(S10):369-409.
137. Strand V, Singh JA. Patient Burden of Axial Spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol.* oct 2017;23(7):383-91.
138. Bodur H, Ataman S, Rezvani A, Buğdaycı DS, Cevik R, Birtane M, et al. Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* mai 2011;20(4):543-9.
139. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* janv 2003;62(1):20-6.
140. Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Oxf Engl.* avr 2010;49(4):812-9.
141. Deodhar AA, Dougados M, Baeten DL, Cheng-Chung Wei J, Geusens P, Readie A, et al. Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1). *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2901-10.
142. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* juin 1992;30(6):473-83.
143. emhj. Validation du SF-36, questionnaire générique de la qualité de vie liée à la santé chez les personnes âgées au Liban [Internet]. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <http://www.emro.who.int/emhj-volume-25-2019/volume-25-issue-10/validation-du-sf-36-questionnaire-generique-de-la-qualite-de-vie-liee-a-la-sante-chez-les-personnes-agees-au-liban.html>
144. Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, et al. Impact of Certolizumab Pegol on Patient-Reported Outcomes in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res.* 2015;67(10):1475-80.
145. Ware JE. SF-36 health survey update. *Spine.* 15 déc 2000;25(24):3130-9.
146. van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, et al.

Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R124.

147. Ho A, Younis I, Le QA. Impact of biologics on health-related quality of life in patients with Ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Semin Arthritis Rheum.* juin 2022;54:151996.
148. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg Lond Engl.* 2010;8(5):336-41.
149. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 18 oct 2011;343(oct18 2):d5928-d5928.
150. He C, Xue C, Zhu G, Kang P. Efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors in the treatment of chronic rheumatic diseases: A combined and updated meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* août 2021;46(4):895-906.
151. Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, Peterson S, Hensman R, Fogarty S, et al. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* août 2020;39(8):2307-15.
152. Tański W, Świątoniowska-Lonc N, Dudek K, Jankowska-Polańska B. Benefit of Biological Drugs for Quality of Life in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1335:63-78.
153. Rodrigues-Manica S, Silva J, Cruz-Machado R, Coelho C, Duarte J, Vieira-Sousa E, et al. Biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs and patient-reported outcomes in axial SpA: a systematic review and a call for action. *Clin Rheumatol.* janv 2021;40(1):33-41.
154. Shim J, Dean LE, Karabayas M, Jones GT, Macfarlane GJ, Basu N. Quantifying and predicting the effect of anti-TNF therapy on axSpA-related fatigue: results from the BSRBR-AS registry and meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 nov 2020;59(11):3408-14.
155. Olsen MF, Bjerre E, Hansen MD, Tendal B, Hilden J, Hróbjartsson A. Minimum clinically important differences in chronic pain vary considerably by baseline pain and methodological factors: systematic review of empirical studies. *J Clin Epidemiol.* 1 sept 2018;101:87-106.e2.
156. Sokka T. Assessment of pain in patients with rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* juin 2003;17(3):427-49.
157. Ungrprasert P, Erwin PJ, Koster MJ. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with active ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* juill 2017;36(7):1569-77.
158. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* juin 2015;74(6):1241-8.
159. Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* févr 2016;20(9):1-334, v-vi.
160. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, Dubost JJ, Ristori JM, Claudepierre P, et al. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res.* sept 2013;65(9):1482-9.
161. Beck Arthur. Association fibromyalgie et spondyloarthrite : quel impact ?, [thèse exercice]. [Limoges]: Université de Limoges; 2020.

162. Jones GT, Mallawaarachchi B, Shim J, Lock J, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in axial spondyloarthritis. *Rheumatol Int.* 1 oct 2020;40(10):1581-91.

Annexes

Annexe 1. Critères de classification	90
Annexe 1.1 Critères modifiés de New-York	90
Annexe 1.2 Critères d'AMOR.....	90
Annexe 1.3 Critères d'ESSEG.....	91
Annexe 1.4 Critères ASAS.....	91
Annexe 2. Scores d'activités.....	93
Annexe 2.1 Score ASDAS.....	93
Annexe 2.2 Score BASDAI.....	93
Annexe 3. PROs et leurs scores.....	94
Annexe 3.2 EVA douleurs.....	94
Annexe 3.3 FACIT-F	94
Annexe 3.4 ASQoL.....	95
Annexe 3.5 SF36.....	96

Annexe 1. Critères de classifications

Annexe 1.1. Critères modifiés de New-York

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 1.2. Critères d'AMOR

Catégorie	Critère	Points
Signes cliniques ou histoire clinique	Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1 point
	Douleurs fessières uni- ou bilatérales	1 point
	Douleurs fessières à bascule	2 points
	Oligoarthrite asymétrique	2 points
	Doigt ou orteil « en saucisse »	2 points
	Talalgie ou autre enthésopathie	2 points
	Iritis	2 points
	Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite.	1 point
	Diarrhée moins d'un mois avant le début d'une arthrite	1 point
	Présence ou antécédent de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entérocolopathie chronique	2 points
Signes radiologiques	Sacro-iliite radiologique \geq stade 2 si bilatérale ou stade 3 si unilatérale	3 points
Terrain génétique	Présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédents familiaux de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocolopathies chroniques	2 points
Sensibilité au traitement	Amélioration en 48 heures des douleurs par AINS et/ou rechute rapide (48 heures) des douleurs à leur arrêt	2 points

** Diagnostic : score supérieur à 6 points.*

Annexe 1.3. Critères d'ESSG

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 spondylarthropathie ou d'uvéïte ou d'entérocologie
	Psoriasis
	Maladie inflammatoire intestinale (entérocologie)
	Urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë dans le mois précédent l'arthrite
	Diarrhée aiguë
	Douleurs fessières à bascule
	Enthésopathie
	Sacro-iliite radiologique (bilatérale si grade ≥ 2 , unilatérale si grade > 3)

* Diagnostic : un critère majeur + un critère mineur

Annexe 1.4. Critères ASAS

Critères de Classification ASAS de Spondylarthrite Axiale (SpA)

Chez des patients avec des rachialgies ≥ 3 mois et un âge de début <45 ans

Sacro-iliite à l'imagerie*

plus

≥ 1 critère de SpA

OU

HLA-B27

plus

≥ 2 critères 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 NY

Critères de SpA :

- rachialgie inflammatoire
- arthrite
- enthésite (talon)
- uvéïte
- dactylite
- psoriasis
- maladie de Crohn/rectocolite hémorragique
- bonne réponse aux AINS
- antécédent familial de SpA
- HLA-B27
- CRP élevée

n=649 patients avec rachialgies :

Ensemble des bras
Sensibilité : 82,9%, Spécificité : 84,4%

Bras imagerie seul
Sensibilité : 66,2%, Spécificité : 97,3%

Bras clinique seul
Sensibilité : 56,6%, Spécificité : 83,3%



Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783 (avec autorisation)

Critères de Classification ASAS de Spondylarthrite Périphérique (SpA)

**Arthrite ou enthésite ou dactylite
plus**

≥ 1 critère de SpA

- uvéite
- psoriasis
- Crohn/RCH
- infection préalable
- HLA-B27
- sacro-iliite à l' imagerie

OU

≥ 2 critères de SpA

- arthrite
- enthésite
- dactylite
- rachialgie inflammatoire (présente ou passée)
- ATCD familial de SpA

Arthrite périphérique : prédominant habituellement aux membres inférieurs et/ou arthrites asymétriques
Enthésite : évaluée cliniquement
Dactylite : évaluée cliniquement

Sensibilité : 77,8%, Spécificité: 82,2%; n=266

Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2011;70:25-31 (avec autorisation)



Annexe 2. Scores activités

Annexe 2.1. Score ASDAS

Renseignez chaque item. Indiquez une valeur de 0 (absent) à 10 (extrême) pour les questions concernant votre ressenti.

1. Où situez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?

Réponse : (0=absent, 10=extrême)

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

- Aucune
 15 minutes
 30 minutes
 45 minutes

Réponse : 1 heure
 1 h 15
 1 h 30
 1 h 45
 2 h ou plus

3. Comment évaluez-vous globalement de votre maladie ?

Réponse : (0=absent, 10=extrême)

4. Où situez-vous votre degré de gonflement ou de douleur articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches ?

Réponse : (0=absent, 10=extrême)

- Utiliser CRP.
 Utiliser VS.

CRP : mg/l

VS : s

Annexe 2.2. Score BASDAI

Le score va de 0 à 10

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 à 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 ?

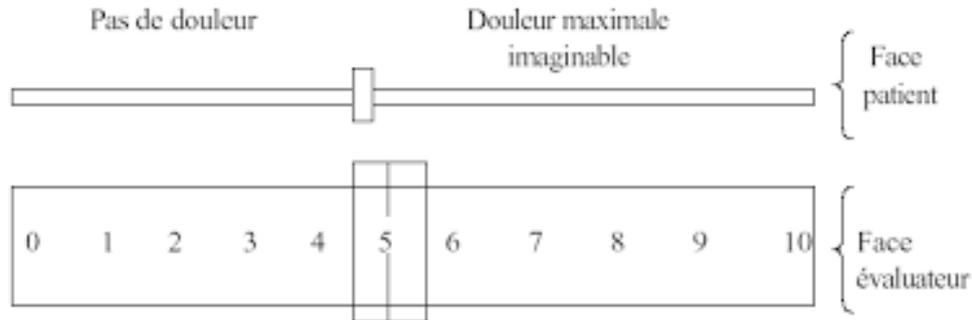
I-----I-----I-----I-----I-----I-----I-----I-----I
0h 1/2h 1h 1h1/2 2h ou plus

TOTAL

I _ I _ I

Annexe 3. PROs et leurs scores

Annexe 3.1. EVA douleur



Annexe 3.2. FACIT-F

Vous trouverez ci-dessous une liste de commentaires que d'autres personnes atteintes de la même maladie que vous ont jugés importants. **Veillez indiquer votre réponse en entourant un seul chiffre par ligne et en tenant compte des 7 derniers jours.**

		Pas du tout	Un peu	Moyen-nement	Beau-coup	Énormément
HI7	Je me sens épuisé(e).....	0	1	2	3	4
HI 12	Je ressens une faiblesse générale	0	1	2	3	4
An1	Je suis sans énergie [lessivé(e)]	0	1	2	3	4
An2	Je me sens fatigué(e).....	0	1	2	3	4
An3	J'ai du mal à <u>commencer</u> les choses parce que je suis fatigué(e).....	0	1	2	3	4
An4	J'ai du mal à <u>terminer</u> les choses parce que je suis fatigué(e).....	0	1	2	3	4
An5	J'ai de l'énergie	0	1	2	3	4
An7	Je suis capable de faire ce que je fais d'habitude	0	1	2	3	4
An8	J'ai besoin de dormir dans la journée	0	1	2	3	4
An 12	Je suis trop fatigué(e) pour manger.....	0	1	2	3	4
An 14	J'ai besoin d'aide pour faire mes activités habituelles...	0	1	2	3	4
An 15	Je suis frustré(e) d'être trop fatigué(e) pour pouvoir <u>faire</u> ce que je veux	0	1	2	3	4
An 16	Je dois limiter mes activités sociales parce que je suis fatigué(e).....	0	1	2	3	4

Annexe 3.3. ASQoL

<p>Veillez indiquer pour chacune des rubriques suivantes l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui en répondant par « OUI » ou « NON » dans la case appropriée.</p>	
Mobilité	
Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied	
J'ai des problèmes pour me déplacer à pied	
Je suis obligé(e) de rester alité(e)	
Autonomie de la personne	
Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi	
J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)	
Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)	
<p>Activités courantes (<i>exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs</i>)</p>	
Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes	
J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes	
Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes	
Douleurs/gêne	
Je n'ai ni douleur ni gêne	
J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)	
J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)	
Anxiété/dépression	
Je ne suis ni anxieux (se) ni déprimé(e)	
Je suis modérément anxieux (se) ou déprimé(e)	
Je suis extrêmement anxieux (se) ou déprimé(e)	
<p>Par rapport au niveau général de ma santé au cours des 12 derniers mois, mon état de santé, aujourd'hui est :</p>	
Meilleur	
A peu près le même	
Pire	
<p>L'ASQoL varie de 0 à 18. Toute réponse positive (OUI) sera cotée « 1 » et les réponses négatives (NON) cotée « 0 ».</p>	

Annexe 3.4. SF36

1/ **D**ans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :
1: Excellente **2**: Très bonne **3**: Bonne **4**: Médiocre **5**: Mauvaise

2/ **P**ar rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé actuel ?
1: Bien meilleur que l'an dernier **2**: Plutôt meilleur
3: À peu près pareil **4**: Plutôt moins bon
5: Beaucoup moins bon

3/ **V**oici la liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limité en raison de votre état de santé actuel :

Liste d'activités	OUI beaucoup limité (e)	OUI peu limité(e)	NON pas du tout limité(e)
A			
Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport...	1	2	3
B			
Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
C			
Soulever et porter les courses	1	2	3
D			
Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
E			
Monter un étage par l'escalier	1	2	3
F			
Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
G			
Marcher plus d'un kilomètre à pied	1	2	3
H			
Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
I			
Marcher une centaine de mètres	1	2	3
J			
Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

4/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état physique :

	OUI	NON
A		
Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
B		
Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
C		
Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
D		
Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

9/ Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces quatre dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces quatre dernières semaines y a-t-il eu des moments où :

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelque fois	Rarement	Jamais
A						
Vous vous êtes senti(e) dynamique?	1	2	3	4	5	6
B						
Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se)?	1	2	3	4	5	6
C						
Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral?	1	2	3	4	5	6
D						
Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e)?	1	2	3	4	5	6
E						
Vous vous êtes senti(e) débordant d'énergie?	1	2	3	4	5	6
F						
Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e)?	1	2	3	4	5	6
G						
Vous vous êtes senti(e) épuisé(e)?	1	2	3	4	5	6
H						
Vous vous êtes senti(e) heureux(se)?	1	2	3	4	5	6
I						
Vous vous êtes senti(e) fatigué(e)?	1	2	3	4	5	6

10/ Au cours de ces quatre dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnant vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille et vos connaissances ?

- 1: En permanence
 2: Une bonne partie du temps
 3: De temps en temps
 4: Rarement
 5: Jamais

11/ Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

	Totalement vraie	Plutôt vraie	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
A					
Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
B					
Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
C					
Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
D					
Je suis en excellente santé	1	2	3	4	5

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Évaluation de l'impact des différentes biothérapies sur les PROs (Patient Reported Outcomes), chez les patients atteints d'une spondyloarthrite axiale : une revue systématique de la littérature et méta-analyse.

Objectif : Il s'agit d'une revue systématique de la littérature avec méta-analyse évaluant l'impact des biothérapies (anti-TNF et anti-IL17) sur les patients reported outcomes (PROs) ou critères évalués par le patient, chez des patients atteints d'une spondyloarthrite axiale (axSpA).

Méthodes : Une recherche documentaire a été faite à partir des bases de données PubMed, Embase jusqu'en mai 2022 et les abstracts des congrès de l'EULAR et de l'ACR des 3 dernières années. Les critères d'inclusion des études étaient, les essais thérapeutiques randomisés et contrôlés rapportant les résultats des biothérapies à l'aide d'échelles ou de scores pour la douleur (« total back pain », « nocturnal back pain »), la fatigue (FACIT-F) et la qualité de vie (ASQoL et SF36 PCS et MCS) chez des patients atteints d'une axSpA.

Une analyse en sous-groupe a été faite pour rechercher des différences d'efficacité sur les PROs entre les anti-TNF et les anti-IL17 et entre les formes axiales radiographiques et non radiographiques.

L'analyse statistique a utilisé la méthode de l'inverse de la variance permettant d'obtenir des résultats sous la forme de différence moyenne. La variation entre les études a été évaluée par le calcul de l'hétérogénéité (I^2).

Résultats : 25 études ont été incluses, avec un nombre total de 8457 patients. Comparativement au placebo, le traitement par biothérapie a été associé à une amélioration significative, de la douleur, de la fatigue et de la qualité de vie. Avec des différences de moyennes respectivement retrouvées de -1.47 (95 % CI (-1.72, -1.22)) pour la « total back pain », de -1.67 (95 % CI (-2.06, -1.28)) pour la « nocturnal back pain », de 4.47 (95 % IC (3.23, 5.72)) pour la FACIT-F, de -2.59 (IC 95% (-2.68, -2.49)) pour l'ASQoL, de 3.68 (IC 95% (3.21, 4.15)) pour le SF36 PCS et de 2.79 (IC 95% (1.83, 3.75)) pour le SF36 MCS.

L'hétérogénéité était nulle à modérée sauf pour l'échelle « nocturnal back pain » où elle était élevée.

Pour l'analyse en sous-groupes comparant les biothérapies, les effets sur la douleur sont numériquement supérieurs avec les anti-TNF, mais il n'est pas possible de conclure à une différence significative car les intervalles de confiance se chevauchent. Il n'y a pas de différence pour les autres PROs entre anti-TNF et anti-IL17.

Pour l'analyse en sous-groupes comparant les phénotypes de l'axSpA, il ne semble pas exister de différence sur l'amélioration des différents PROs sous biothérapies entre les axSpA radiographiques et non radiographiques, sauf pour la partie mentale du score SF36 ou l'amélioration est moindre dans les formes non radiographiques.

Conclusion : Les biothérapies (anti-TNF et anti-IL17) améliorent significativement la douleur, la fatigue et la qualité de vie par rapport au placebo chez des patients présentant une spondyloarthrite axiale.

Mots-clés : Spondyloarthrite axiale, douleur, fatigue, qualité de vie, anti-TNF, anti-IL17, méta-analyse, revue systématique.

Evaluation of the impact of different biotherapies on PROs (Patient Reported Outcomes) in patients with axial spondyloarthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis.

Objective: This is a systematic review of the literature with meta-analysis evaluating the impact of biotherapies (anti-TNF and anti-IL17) on patient-reported outcomes (PROs) or patient-rated criteria in patients with axial spondyloarthritis (axSpA).

Methods: The literature search was carried out with PubMed, Embase until May 2022, and abstracts from EULAR and ACR meetings over the past 3 years.

The inclusion criterias for the studies were, randomized controlled therapeutic trials reporting the outcomes of biotherapies using scales or scores for pain ("total back pain", "nocturnal back pain"), fatigue (FACIT-F) and quality of life (ASQoL and SF36 PCS and MCS) in patients with axSpA.

The statistical analysis used the inverse variance method to obtain results as mean differences. Variation between studies was assessed by calculating the heterogeneity (I^2).

Results: 25 studies were included, with a total number of 8457 patients.

Compared to placebo, treatment with biotherapy was associated with significant improvements in pain, fatigue and life quality. With differences in mean values respectively found -1.47 (95% CI (-1.72, -1.22)) for total back pain, -1.67 (95% CI (-2.06, -1.28)) for nocturnal back pain, 4.47 (95% CI (3.23, 5.72)) for FACIT-F, -2.59 (95% CI (-2.68, -2.49)) for ASQoL, 3.68 (95% CI (3.21, 4.15)) for SF36 PCS and 2.79 (95% CI (1.83, 3.75)) for SF36 MCS. heterogeneity was nil except for the "nocturnal back pain" scale, as it was high.

For the subgroup analysis comparing biotherapies, the effects on pain are numerically superior with anti-TNF, but it is not possible to conclude a significant difference because the confidence intervals overlap. There was no difference for the other PROs between anti-TNF and anti-IL17.

For the subgroup analysis comparing axSpA phenotypes, there seems to be no difference in the improvement of the different PROs under biotherapy between radiographic and non-radiographic axSpA except for the mental part of the SF36 score where the improvement is less in the non-radiographic forms.

Conclusions: Biotherapies (anti-TNF and anti-IL17) significantly improve pain, fatigue and life quality compared to placebo in patients with axial spondyloarthritis.

Keywords: Axial spondyloarthritis, pain, fatigue, life quality, Tumor necrosis factor inhibitors Anti-IL 17A monoclonal antibody, meta-analysis, systematic review

