

Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N° 3156

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 17 septembre 2024

Par SABAUT Rodolphe

Né le 08/01/1996 à CAEN

Facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies de la spondyloarthrite axiale : revue de la littérature

Thèse dirigée par **Madame la Professeure VERGNE-SALLE Pascale**

Examineurs :

MME Pascale VERGNE-SALLE, PU-PH, Service de Rhumatologie, CHU de Limoges.....Directrice de thèse

M. Philippe BERTIN, PU-PH, service de Rhumatologie, CHU de Limoges.....Président du jury

M. Kim LY, PU-PH, Service de Médecine interne, CHU de Limoges.....Jury

M. Christine BONNET, PH, Service de Rhumatologie, CHU de Limoges.....Jury



Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N° 3156

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 17 septembre 2024

Par SABAUT Rodolphe

Né le 08/01/1996 à CAEN

Facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies de la spondylarthrite axiale : revue de la littérature

Thèse dirigée par **Madame la Professeure VERGNE-SALLE Pascale**

Examineurs :

MME Pascale VERGNE-SALLE, PU-PH, Service de Rhumatologie, CHU de
Limoges.....Directrice de thèse

M. Philippe BERTIN, PU-PH, service de Rhumatologie, CHU de
Limoges.....Président du jury

M. Kim LY, PU-PH, Service de Médecine interne, CHU de
Limoges.....Jury

M. Christine BONNET, PH, Service de Rhumatologie, CHU de
Limoges.....Jury



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Asseseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Madame le Professeur **Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

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.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
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
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

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
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 Sébatien	RADIOLOGIE
CAYLAR Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
CENRAUD Marie	NEUROLOGIE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE
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	RADIOTHERAPIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE

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
HERAULT Kévin
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

Dédicace à Sunny et Sookie, deux petits rayons de soleil.

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.

Je vous remercie pour votre présence et votre implication dans mon cursus, me permettant un apprentissage de qualité. Vous êtes un professeur avec un grand savoir, agréable et pédagogue qui plus est. Je vous remercie pour votre présence aujourd'hui.

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

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

A notre nouvelle cheffe de service, je lui adresse mes meilleurs vœux, la force et le courage de poursuivre ce travail passionnant et enrichissant. Le service de Rhumatologie est entre de bonnes mains.

Je vous remercie pour votre implication, votre disponibilité et votre bienveillance au cours de mon cursus jusqu'à ce jour. Votre pédagogie sans faille et votre énergie m'ont motivé à me surpasser. Merci de m'avoir accompagné durant toutes ces années et de m'avoir aidé à mener à terme mon travail de thèse.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Kim LY,

Professeur des Universités de Médecine interne, Praticien Hospitalier, Service du CHU de Limoges.

Le stage de médecine interne, premier stage que j'ai réalisé au cours de mon internat, a été pour moi une agréable manière de prendre mes marques. Rigueur, sérieux et bonne humeur étaient de mise. Professeur LY, votre pédagogie et votre énergie ne m'ont pas laissé indifférent. J'en garderai de très bons souvenirs grâce à vous.

Au docteur Christine BONNET,

Praticien Hospitalier, Service de Rhumatologie du CHU de Limoges.

Merci d'avoir constitué mon jury de thèse en ce jour si spécial de ma vie. Je vous remercie pour votre implication dans ma formation. Votre énergie et le partage de votre savoir ont été très appréciables durant les visites et les staffs.

Merci à l'équipe ASLER, sans laquelle cette revue systématique de la littérature, n'existerait pas.

A l'équipe de rhumatologie du CHU de Limoges, avec qui je me suis senti intégré, je leur adresse tous mes remerciements. Merci plus spécialement aux Dr DESCAMPS-DEPLAS Adeline, Dr BILLO Anna et au Dr PUGIBET Marine.

A ma mère, qui m'a élevé seule. Cela demande beaucoup de courage, une certaine force mais tu l'as fait et grâce à toi, je suis la personne que je suis aujourd'hui. Grâce à toi, j'ai réussi à réaliser une grande partie de ce que je voulais entreprendre. Je t'aime plus que tout !

A ma sœur, avec un caractère de cochon mais que j'aime malgré tout.

A mes grands-parents maternels, les repas du dimanche midi où l'on parlait de tout et de rien, aux parties de pétanque l'après-midi autour d'une bonne bière. A mon grand-père, avec qui j'ai entretenu de profondes discussions, sur tout un tas de sujets.

A mes grands-parents paternels, à ma grand-mère, malheureusement décédée il y a quelques années, je pense toujours à toi, lorsque l'on se retrouvait dans la cuisine autour d'un chocolat chaud l'après-midi. A mon grand-père paternel, qui a eu un parcours difficile mais malgré tout toujours en forme avec la bonne humeur, j'ai pour toi une grande admiration.

A mon oncle Samuel, la vie ne t'a pas épargné mais tu as su te relever et devenir encore plus fort que tu ne l'étais. Un homme exceptionnel avec de grandes capacités. Intelligent, agréable, drôle, un oncle en or comme il y en a peu.

Au reste de ma famille, avec une pensée particulière pour Natacha et Sébastien, les sorties plages, les barbecues, les soirées ensemble.

A ma copine, alias mon Choupiisson, avec qui je partage quelques années déjà, merci d'être à mes côtés. Je t'aime !

A l'ex-groupe des 5, Thibaut, Estelle, Maïdo et Florent, vous me manquez depuis que je suis parti en exil dans le reste de la France. Nos journées ronéos/ BU (clin d'œil à Florent, alias « mister Ronéos »), nos soirées au campus 1 et sur les quais, nos sorties apéro en bord de mer, pensée particulière à la soirée Casino Cabourg. Tout ça sans oublier mon partenaire de Tacos alias Pierre.

A mes amis de Limoges, avec une pensée particulière pour François alias Francesco le terrible, Antoine, Diana, Isabelle, Saoussane, Arthur, Maxime alias Maximus décimus, ainsi qu'à tous mes co-internes du service de rhumatologie de Limoges. A mes cheffes de clinique : d'abord Lucie puis Camille, merci pour votre encadrement.

Au service de neurologie de Limoges, Maxime, Héroïse, Lucas, Dylan, Abé et tous mes autres co-internes, aux Professeurs du service et en particulier au Professeur MAGY qui m'a accompagné dans la réalisation de mon mémoire de DIU, merci. A notre chef de clinique, Simon, merci pour ton soutien durant le stage. Au Dr GALLOUEDEC, Dr GHORAB, Dr KHALIL, merci beaucoup pour votre aide dans mon apprentissage de l'ENMG, l'EEG et des potentiels évoqués.

A mes amis de Brive, petite pensée pour la coloc, les soirées film étaient très sympas. A mon co-interne de Radiologie Grégoire, merci de m'avoir accompagné durant le stage de radiologie, qui restera un des meilleurs stages de ma vie en compagnie de notre chef de service Dr KHADDOUR, un chef de service qui a la tête sur les épaules, Khalid, un brillant radiologue avec un avenir certain, Pierre-jean, l'homme qui interprète plus vite que son ombre, merci au Dr CHASSAING de m'avoir pris sous son aile, à l'équipe d'échographie présidée par le Dr PRALONG ; ainsi qu'à l'ensemble du service de radiologie de Brive, une équipe de choc !

A mes amis de Bordeaux, Zubair devenu toulousain, nos journées BU et nos lamentations quotidiennes, finalement on y est arrivé, nous sommes médecins ! Mes co-internes du service de rhumatologie : Julien, Juliette, Margot, Inès, Emma, Emma bis, Fanny avec ton hoquet pour le moins surprenant, je vous dis merci pour ces bons moments passés. A nos cheffes de cliniques Rudie et Emilie, très présentes durant le stage me permettant un encadrement de qualité. Aux Professeurs SCHAEVERBEKE, RICHEZ et TRUCHETET, aux Dr POURSAC, Dr MEHCEN-CETRE merci pour ce stage très pédagogique.

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

ADA : Adalimumab

ASAS : Assesement of SpondyloArthritis international Society

ASDAS : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

AS : Ankylosing Spondyloarthritis

AsQoL : Ankylosing Spondylitis Quality of Life

AxSpA : Spondyloarthrite axiale

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Fonctional Index

BASMI : Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

bdMARD : biological Disease Modifying Anti Rheumatic Drug

CERT : Certolizumab

csDMARD : conventional synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug

ETN : Etanercept

EULAR : European Alliance of Associations for Rheumatology

GOL : Golimumab

HAQ : Health Assessment Questionnaire

IFX : Infliximab

IMC : Indice de masse corporel

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Nr-axSpA : Spondyloarthrite axiale non-radiographique

PGA : Physician Global Assesement

PRO : Patient reported outcome

PtGA : Patient Global Assessment

r-axSpA : Spondylarthrite axiale radiographique

SAA : Spondylitis Association of America

SF12 : Short Form 12

SPARTAN : Spondyloarthritis Research and Treatment Network

SpA : Spondyloarthrite

tsDMARD : targeted synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug

Table des matières

I. INTRODUCTION.....	22
II. OBJECTIFS.....	26
III. MATERIEL ET METHODES.....	27
III.1. CRITERES DE SELECTION DES ETUDES	27
III.2. METHODE DE RECHERCHE POUR IDENTIFICATION DES ETUDES	28
III.3. RECUEIL DE DONNEES ET ANALYSE	29
IV. RESULTATS.....	31
IV.1. SELECTION DES ETUDES DE LA REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE	31
IV.2. PROPORTION D'ETUDES SUR LES ANTI-TNF ET LES ANTI-IL-17	32
IV.3. CARACTERISTIQUES DES ETUDES DE LA REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE	36
IV.4. CARACTERISTIQUES DES ETUDES INCLUES DANS L'ANALYSE STATISTIQUE DE LA REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE	42
IV.5. ANALYSE STATISTIQUE DE LA REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE.....	44
IV.6. EVALUATION DE LA QUALITE DES ETUDES DE LA REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE	45
IV.7. RESULTATS PRINCIPAUX DE LA REVUE DE LA LITTERATURE	49
IV.7.1. Facteurs sociodémographiques	49
IV.7.2. Facteurs clinique et biologique de la SpA.....	50
IV.7.3. Les scores à l'initiation du traitement.....	52
IV.7.3.1. BASDAI	52
IV.7.3.2. ASDAS-CRP.....	52
IV.7.3.3. BASFI	52
IV.7.3.4. BASMI	52
IV.7.4. Facteurs radiologiques.....	54
IV.7.5. Différences entre les spondyloarthrites axiales radiographiques et non radiographiques	55
IV.7.6. Manifestations extra-articulaires et comorbidités	55
IV.7.7. Traitements	56
IV.7.8. Les biomarqueurs	59
IV.7.9. Illustration statistique des principaux facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies.....	64
IV.7.9.1. Études de cohorte évaluant le sexe masculin	64
IV.7.9.2. Études de cohorte évaluant le caractère HLA B27 présent	66
IV.7.9.3. Études de cohorte évaluant la CRP élevée (baseline)	67
IV.7.9.4. Études de cohorte évaluant le tabac.....	70
IV.7.9.5. Études essais contrôlés et randomisés étudiant la CRP élevée à l'initiation du traitement (baseline)	73
IV.7.9.6. Études essais contrôlés et randomisés étudiant l'âge > 45 ans	74
IV.7.9.7. HEATMAP des facteurs prédictifs de bonne réponse aux biothérapies (études de cohorte).....	77
IV.7.9.8. HEATMAP des facteurs prédictifs de bonne réponse aux biothérapies (études essais randomisés et contrôlés).....	78

V. DISCUSSION.....	79
V.1. Analyse des résultats principaux	79
V.2. Les forces et les limites de notre revue systématique de la littérature.....	83
V.3. Perspectives d'avenir.....	84
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	85
ANNEXE 1 - Critères de classification ASAS de AxSpA	93
ANNEXE 2 – Score BASDAI et score BASFI.....	94
ANNEXE 3 – Score BASMI	95
ANNEXE 4 – Score ASDAS	96
ANNEXE 5 – ASAS PR	97
ANNEXE 7 – Score MASES	98
ANNEXE 8 – Score mSASSS.....	99
ANNEXE 9 – Echelle HAQ	100
ANNEXE 10 – Echelle SF 12 PCS/ MCS.....	101
Serment d’Hippocrate.....	102

Table des illustrations

Figure 1 : Spondyloarthrites axiales et périphériques (1)	25
Figure 2 : Le bras d'imagerie des critères ASAS de la spondyloarthrite axiale (D'après(1))	25
Figure 3 : Les différentes catégories de facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies.....	30
Figure 4 : Proportion d'études en fonction des différentes biothérapies dans la revue systématique de la littérature.....	32
Figure 5 : Répartition des études de la revue systématique de la littérature	33
Figure 6 : Flow chart de la revue systématique de la littérature	34
Figure 7 : Flow de chart des études incluses pour l'analyse statistique, <i>prolongement de la figure 6</i>	35
Figure 8 : Résumé du risque de biais des études incluses évalué par l'outil de la Cochrane Collaboration	48
Figure 9 : Facteurs sociodémographiques associés à une bonne réponse aux biothérapies	57
Figure 10 : Facteurs cliniques et biologiques de la SpA associés à une bonne réponse aux biothérapies.....	57
Figure 11 : Facteurs radiologiques et traitements associés à une bonne réponse aux biothérapies.....	58
Figure 12 : Résumé des différents biomarqueurs impliqués dans la réponse aux biothérapies.....	62
Figure 13 : Études de cohorte étudiant le sexe masculin.....	65
Figure 14 : Études de cohorte étudiant le caractère HLA B27 présent.....	66
Figure 15 : Études de cohorte étudiant la CRP élevée (Baseline)	68
Figure 16 : Études de cohorte étudiant le tabac.....	70
Figure 17 : Études essais randomisés et contrôlés étudiant la CRP élevée.....	73
Figure 18 : Études essais contrôlés et randomisés étudiant l'âge > 45 ans	75

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des études de Cohorte	39
Tableau 2 : Caractéristiques des Essais Randomisés Contrôlés, études interventionnelles .	40
Tableau 3 : Caractéristique de la méta-analyse.....	41
Tableau 4 : Tableau des caractéristiques des études de cohorte	43
Tableau 5 : Tableau des caractéristiques des essais contrôlés et randomisés	43
Tableau 6 : Résumé de la qualité des études incluses par l'outil « CASP »	47
Tableau 7 : Résumé de la qualité des études incluses évalué par l'outil de la Cochrane Collaboration.....	48
Tableau 8 : Résumé des différents biomarqueurs impliqués dans la réponse aux biothérapies	63
Tableau 9 : Études de cohorte étudiant le sexe masculin	64
Tableau 10 : Études de cohorte étudiant le caractère HLA B27 présent.....	66
Tableau 11 : Études de cohorte étudiant la CRP élevée (Baseline).....	67
Tableau 12 : Études de cohorte étudiant le tabac.....	70
Tableau 13 : Études essais randomisés et contrôlés étudiant la CRP élevée.....	73
Tableau 14 : Études essais contrôlés et randomisés étudiant l'âge > 45 ans	74
Tableau 15 : Heatmap des facteurs prédictifs de bonne réponse (études de cohorte).....	77
Tableau 16 : Heatmap des facteurs prédictifs de bonne réponse aux biothérapies (essais randomisés et contrôlés).	78

I. INTRODUCTION

La spondyloarthrite est une pathologie chronique caractérisée par une inflammation du rachis, des articulations périphériques, des enthèses¹, à laquelle peuvent s'ajouter des manifestations extra-articulaires (l'uvéite², le psoriasis³, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin⁴).

Elle peut donc s'exprimer par différents phénotypes : un premier phénotype plutôt axial (atteinte du rachis et/ou des articulations sacro-iliaques) comprenant des formes radiographiques (visibles à la radiographie) et non radiographiques (non visibles à la radiographie) ; et un second phénotype, comprenant des formes périphériques (atteinte des articulations périphériques ; exemples : épaules, coudes, métacarpo(tarso)-phalangiennes, interphalangiennes, hanches ou encore genoux) ou enthésitique. Ces deux phénotypes étant plus ou moins associés aux formes extra-articulaires de la pathologie (1) (cf. Figure 1).

Le terme spondyloarthrite axiale (axSpA) comprend la forme radiographique axSpA (r-axSpA) traditionnellement dénommée spondyloarthrite ankylosante (AS) et la forme non radiographique (nr-axSpA). Ces deux types de spondyloarthrites axiales diffèrent principalement par la présence ou non d'une sacro-illite radiographique (2) (cf. Figure 2).

La prévalence de la spondyloarthrite axiale à travers le monde est estimée autour de 0,32 à 1,4% (3). Les patients sont généralement âgés de moins de 45 ans et la répartition de la spondyloarthrite est similaire entre les hommes et les femmes (en dehors de la spondyloarthrite axiale radiographique, environ 2 à 3 fois plus fréquente chez les hommes alors que pour la forme non radiographique, aucune différence de prévalence n'est observée selon le sexe, avec un sex ratio de 1 (4). Les formes féminines présentent toutefois une sévérité lombaire moins importante, avec moins

¹ Les enthèses représentent les zones d'ancrage dans l'os des tendons, ligaments et capsules articulaires.

² Inflammation des tissus intra-oculaires (elle peut être antérieure, intermédiaire, postérieure ou mixte, suivant la localisation intra-oculaire).

³ Atteinte inflammatoire de l'épiderme évoluant par poussée avec un aspect généralement érythémateux et squameux.

⁴ Inflammation du tube digestif, deux grands groupes : la maladie de Crohn (pouvant toucher l'ensemble du tube digestif de la bouche à l'anus) et la rectocolite hémorragique (limitée au rectum et à l'anus).

d'uvéite antérieure et moins d'atteintes radiographiques. Cependant la fréquence d'arthrites périphériques est plus importante avec un délai diagnostique plus long (5).

Sur le plan biologique, le gène HLA B27 est le principal facteur génétique. Il est représenté dans 8% de la population générale, contre plus de 90% pour la Spondyloarthrite axiale radiographique chez les caucasiens (6).

Cliniquement, les patients présentent des douleurs de rythme inflammatoire avec essentiellement une raideur matinale de plus de 30 minutes, des réveils nocturnes essentiellement en seconde partie de nuit, évoluant sur une durée de plus de 3 mois (7)(cf. Annexe 1).

Pour suivre l'activité de la maladie, il existe le score ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), calculé à partir de la rachialgie, du dérouillage matinal, de l'EVA (échelle visuelle analogique, il s'agit d'une échelle pour graduer la douleur de 0 à 10 points correspondant à l'hyperalgie) globale du patient, des atteintes périphériques (Nombre d'articulations douloureuses ; NAD et nombre d'articulations gonflées ; NAG), mais aussi et surtout de la CRP : Protéine C-Réactive, marqueur inflammatoire (Inactif $\leq 1,3$ dans ce score). L'utilisation du questionnaire BASDAI (Bath Disease Activity Index, évalué sur 6) est aussi fréquemment utilisé. (cf. annexe 2). Il existe aussi plusieurs scores pour suivre la réponse au traitement : ASAS PR (Partial Remission), ASAS 20 et 40, ASDAS et BASDAI 50%/20 mm (amélioration $\geq 50\%$ cliniquement ou une valeur ≤ 20 mm sur 100 mm en valeur absolue aux questions 1 à 10 de ce score).

Sur le plan fonctionnel, il est d'usage d'utiliser des auto-questionnaires dont le BASFI (évalué sur 100, Bath Ankylosing Spondylitis Fonctional Index) et le BASMI (Ankylosing Spondylitis Metrology Index) (cf Annexe 3).

Sur le plan thérapeutique, l'introduction des bDMARD : anti-TNF-a, anti-IL17, anti-JAK pour les formes axiales radiographiques et non radiographiques (8,9) ; a considérablement transformé la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (axSpA).

L'amélioration est prouvée tant sur le plan symptomatique que sur le plan de la qualité de vie avec une reprise de l'autonomie dans la vie quotidienne. Des recommandations existent pour aiguiller le praticien dans sa démarche thérapeutique : recommandations pour le traitement de la spondyloarthropathie actualisées en 2022 par la SFR (10).

En pratique clinique, il est intéressant de déterminer la prédiction de la réponse à ces différents traitements.

Aussi, dans la littérature, plusieurs facteurs ont été associés à une bonne réponse aux biothérapies, par exemple : l'âge et le sexe. D'autres ont été associés à une mauvaise réponse : l'IMC et le tabac. Sur le plan biologique aussi, des marqueurs ont suscité l'intérêt de nombreuses études dans la détermination de la bonne réponse au traitement.

Un des enjeux actuels est donc d'identifier ces différents profils de patients susceptibles de répondre favorablement au traitement et de les proposer aux cliniciens afin qu'ils puissent les incorporer dans leur réflexion sur le choix thérapeutique le plus adapté pour leurs patients. Pour répondre à cela nous avons réalisé une revue systématique de la littérature.

Manifestations axiales

Manifestations périphériques

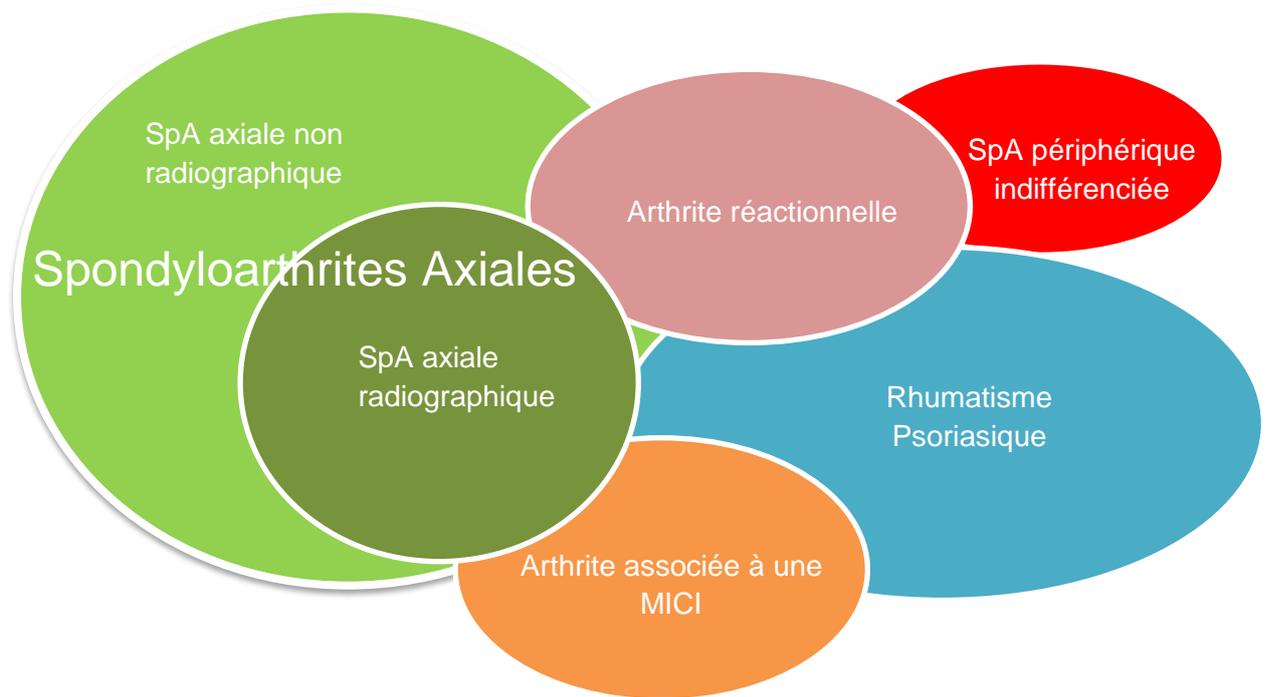


Figure 1 : Spondyloarthrites axiales et périphériques (1)

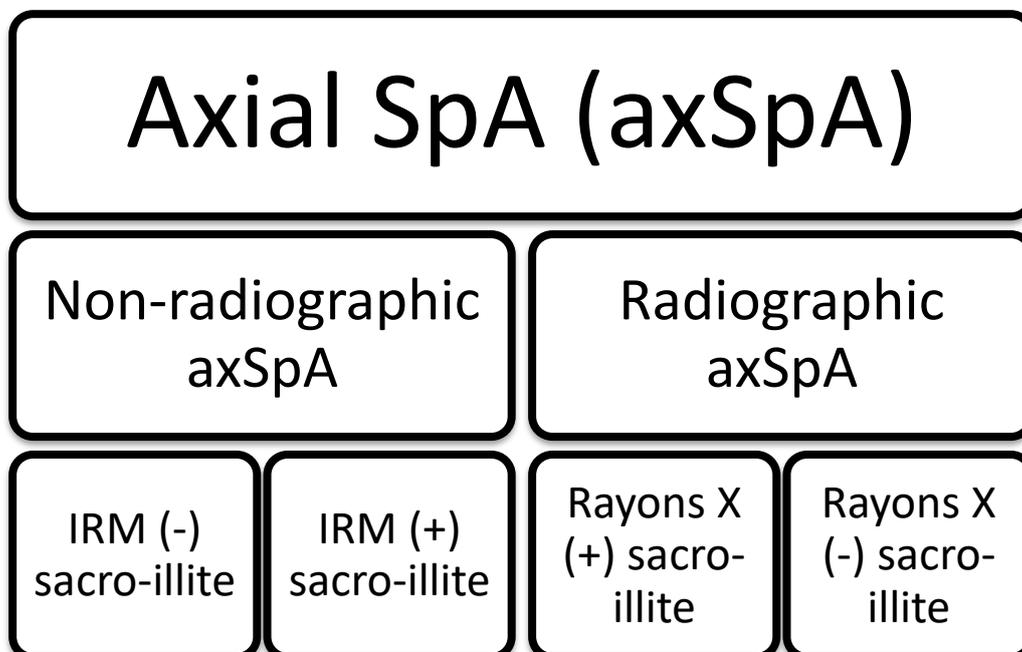


Figure 2 : Le bras d'imagerie des critères ASAS de la spondyloarthrite axiale (D'après(11))

II. OBJECTIFS

Les objectifs principaux de l'étude :

- Réaliser un état des lieux sur l'ensemble des études : méta-analyses, revues de la littérature, études de cohorte et essais cliniques présents sur la période de janvier 2000 à décembre 2022 concernant les facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies dans le cadre de la spondyloarthrite axiale radiographique et non radiographique.
- Etudier leurs résultats afin de mettre à jour les données concernant ces facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies.
- Élaborer un guide à destination des rhumatologues et professionnels de santé pour identifier des profils de patients les plus à même de répondre aux biothérapies.

III. MATERIEL ET METHODES

Cette revue systématique de la littérature a été réalisée avec l'aide du projet ASLER, qui est un projet de recherche établi par la région Grand Sud-Ouest pour les internes dans le but de produire une recherche clinique pour la réalisation d'une revue de la littérature et/ou méta-analyse.

Nous avons respecté les critères PRISMA⁵ (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) pour rédiger notre revue de la littérature (12).

III.1. CRITERES DE SELECTION DES ETUDES

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

Population = Patients de plus de 18 ans 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.

Intervention = Présence d'un groupe de patients recevant une biothérapie (anti-TNF, anti-L17).

Comparator = Présence d'un groupe de patients sous placebo ou sous biothérapie.

Outcomes = Échelle d'évaluation de la maladie utilisant les scores suivants : ASDAS ou BASDAI ou ASAS 20 ou ASAS 40 ou ASAS PR.

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 6) :

- Les études en doublon ou les études avec des résultats en doublon.
- Les articles portant sur d'autres maladies rhumatismales en dehors de la spondyloarthrite axiale (le psoriasis, les MICI, les atteintes purement périphériques, la polyarthrite rhumatoïde).
- Les études concernant une population pédiatrique.
- Les articles ne traitant pas des facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies comme critère de jugement principal ou secondaire.

⁵ 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.

III.2. METHODE DE RECHERCHE POUR IDENTIFICATION DES ETUDES

Une recherche exhaustive a été réalisée sur les bases de données de PUBMED⁶ de janvier 2000 jusqu'en décembre 2022.

Cette recherche retenait les articles en lien avec une population de patients de sexe masculin ou féminin, atteints d'une spondyloarthrite axiale radiographique ou non radiographique, naïfs de traitement ou en cours de traitement par biothérapie.

L'équation de recherche était la suivante :

((((((((((nonradiographic axial spondyloarthritis[MeSH Major Topic]) OR (NraxSpA[MeSH Major Topic])) OR (Axial Spondyloarthritis, Non radiographic[MeSH Major Topic])) OR (Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis[MeSH Major Topic])) OR (Spondyloarthritis, Non-Radiographic Axial[MeSH Major Topic])) OR (Axial spondyloarthritis[MeSH Major Topic])) OR (Radiographic Axial Spondyloarthritis[MeSH Major Topic])) OR (Radiographic axial spondyloarthropathy[MeSH Major Topic])) OR (radiographic AxSpA[MeSH Major Topic])) NOT (((((((((((((((psoriasis, arthritic[MeSH Terms]) OR (autoimmune disease[MeSH Terms])) OR (arthritic psoriasis[MeSH Terms])) OR (lupus[MeSH Terms])) OR (cancer[MeSH Terms])) OR (Bowel Disease[MeSH Terms])) OR (psoriasis arthropathica[MeSH Terms])) OR (psoriasis[MeSH Terms])) OR (pustular psoriasis of palms and soles[MeSH Terms])) OR (psoriatic arthritis[MeSH Terms])) OR (Systematic lupus erythematosus[MeSH Terms])) OR (Dermatomyositis[MeSH Terms])) OR (Juvenile spondyloarthritis[MeSH Terms])) OR (Rheumatoid arthritis[MeSH Terms])) OR (Crohn's disease[MeSH Terms])) OR (Juvenile idiopathic arthritis[MeSH Terms])) OR (Inflammatory Bowel Disease[MeSH Terms])) OR (Plants[MeSH Terms])) AND (((((((((((Predictive factors) OR (Predictors response)) OR (treatment response)) OR (treatment outcome)) OR (biotherapy responsiveness)) OR (predicting response)) OR (response factors)) OR (prediction response)) OR (response prediction)) OR (predict response)) OR (therapeutic response)) OR (disease activity)) AND (2000:2022[pdat])

⁶ 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.

III.3. RECUEIL DE DONNEES ET ANALYSE

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 indépendants (RS et PVS)⁷. Ensuite, le texte intégral de chaque article potentiel a été examiné en fonction des critères de sélection choisis auparavant.

Les articles retenus sont décrits dans le Flow Chart ci-dessous (Figure 6).

Les données de ces articles ont ensuite été résumées dans un tableau Excel en amont.

Les informations recueillies dans ce tableau sont les suivantes :

- Nom de l'auteur principal
- Titre de l'étude
- Taille de l'étude
- Design de l'étude
- Score(s) utilisé(s) (ASDAS, BASDAI, ASAS20, ASAS40 et ASAS PR)
- Facteurs prédictifs de bonne et mauvaise réponse, facteurs prédictifs non recherchés et non significatifs
- Biomarqueurs

⁷ RS correspond aux initiales de Rodolphe SABAUT et PVS correspond aux initiales de Pascale VERGNE-SALLE

La sélection des facteurs prédictifs de bonne et de mauvaise réponse a été réalisée après une évaluation globale de la littérature rhumatologique et avec l'expérience de plusieurs rhumatologues participant au projet ASLER.

Ces facteurs prédictifs ont été stratifiés en 5 groupes (cf. Figure 3).

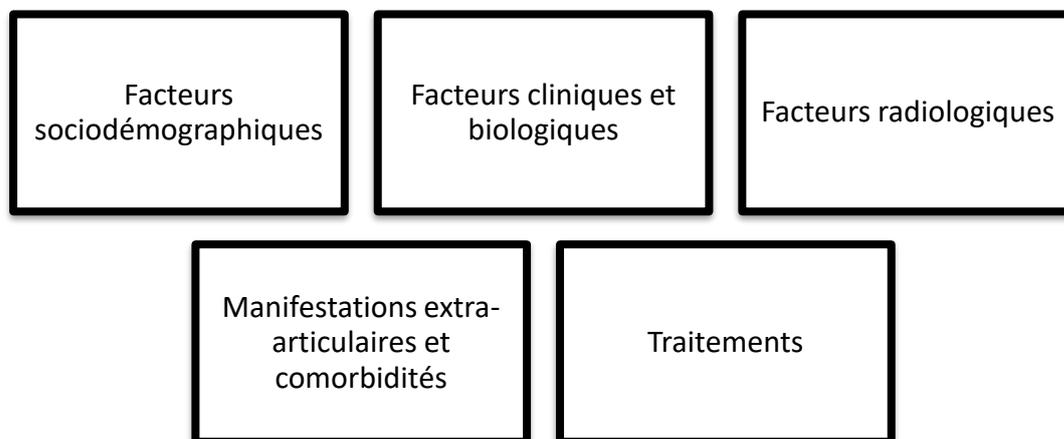


Figure 3 : Les différentes catégories de facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies.

IV. RESULTATS

IV.1. SELECTION DES ETUDES DE LA REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

La recherche retrouve 2988 articles, avec restriction aux méta-analyses, revues systématiques de la littérature, essais randomisés contrôlés et études de cohorte.

Au cours de la recherche, ont été exclus 2597 articles après lecture du titre. 257 articles sur les 391 restant n'étaient pas pertinents à la lecture de l'abstract. Sur les 134 articles lus entièrement, 42 ont été exclus, dont 38 car il ne s'agissait pas du critère de jugement principal ou secondaire. Une étude était hors AMM et 3 études des analyses post-hoc.

In fine, cette revue systématique de la littérature inclut 92 articles pertinents. (Figure 6). Les caractéristiques des études sont décrites dans les tableaux 1.2 et 3.

Finalement, cette thèse se compose de 18 études sur 92 correspondant à des essais randomisés, 13 études sur 92 de revues systématiques de la littérature, 60 études sur 92 d'études de cohorte et une seule étude à une méta-analyse. La répartition est représentée dans le graphique de la Figure 5.

Sur les 92 articles pertinents, une nouvelle sélection de ceux-ci a été appliquée dans un second temps pour l'analyse statistique. En effet, l'analyse statistique par Forrest Plot et HEATMAP a été réalisée à partir d'articles comportant des études de cohorte prospective et des essais randomisés et contrôlés de bonne puissance. Ces articles devaient impérativement comporter le critère de jugement principal à savoir les facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies. Ont donc été exclues les revues systématiques de la littérature, les méta-analyses, les études de cohortes rétrospectives, les essais randomisés et contrôlés de faible puissance. Finalement 22 études ont été retenues pour l'analyse statistique. (Cf. Figure 7)

IV.2. PROPORTION D'ETUDES SUR LES ANTI-TNF ET LES ANTI-IL-17

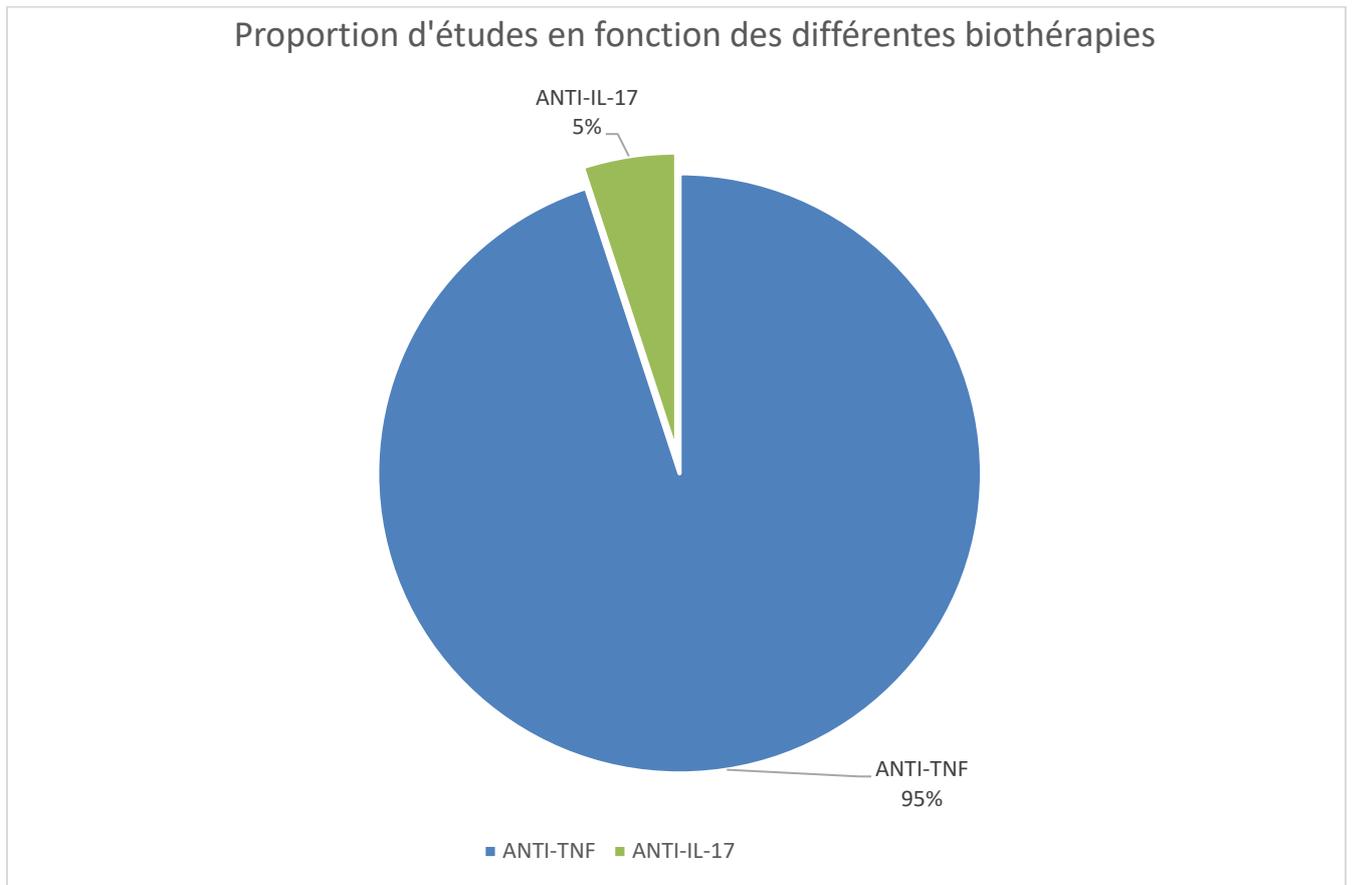


Figure 4 : Proportion d'études en fonction des différentes biothérapies dans la revue systématique de la littérature

Sur le schéma ci-dessus, nous constatons qu'une grande majorité des études (95%) sont menées avec les biothérapies par anti-TNF, à savoir : INFLIXIMAB (Remicade®), ADALIMUMAB (Humira®), ETANERCEPT (Enbrel®), GOLIMUMAB (Simponi®) et CERTOLIZUMAB (Cimzia®). Une petite proportion d'études concerne les biothérapies par anti-IL-17 (5%). Aucune étude dans la littérature en lien avec notre sujet ne comportait des JAK inhibiteurs. (Cf. Figure 4)

La répartition des études s'effectue comme décrit dans la figure 5. La majorité des études intégrées dans notre revue concerne des études de cohorte (65%).

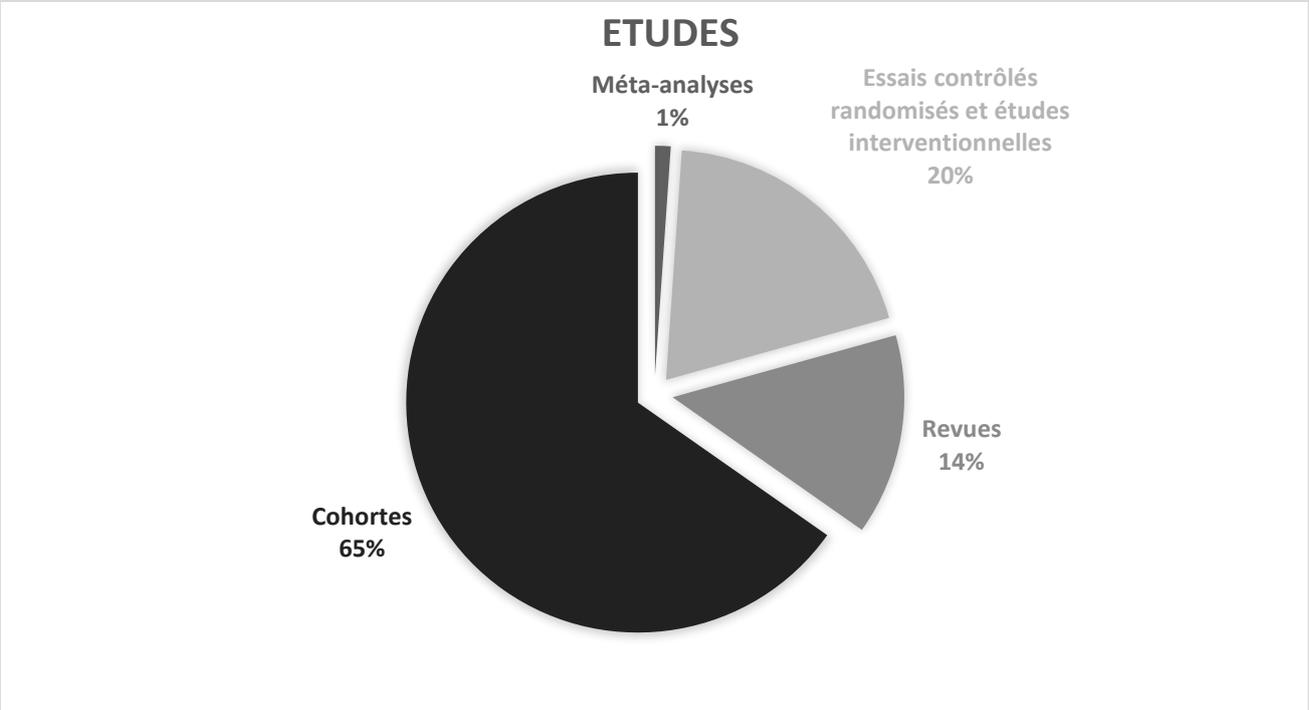


Figure 5 : Répartition des études de la revue systématique de la littérature

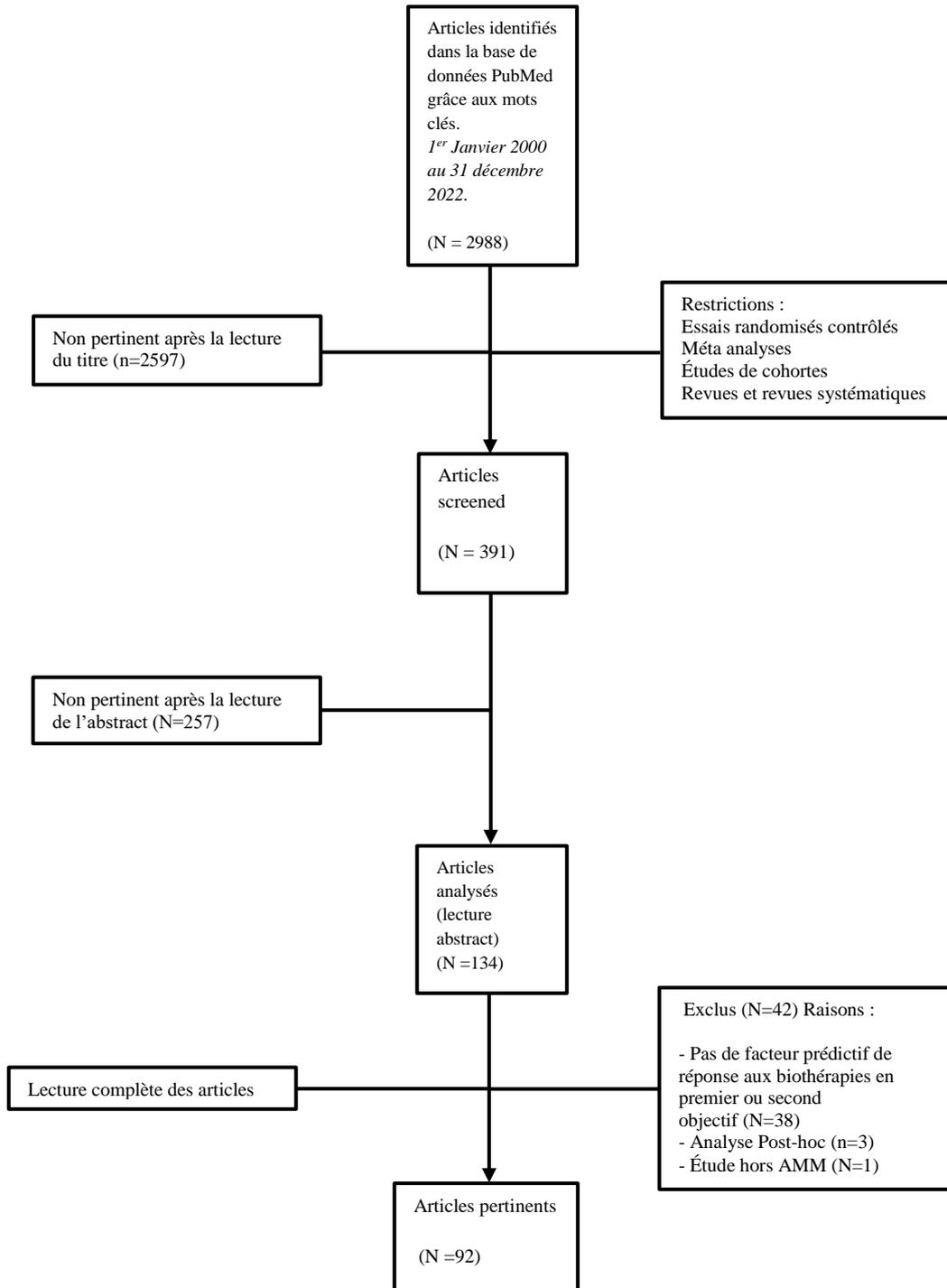


Figure 6 : Flow chart de la revue systématique de la littérature

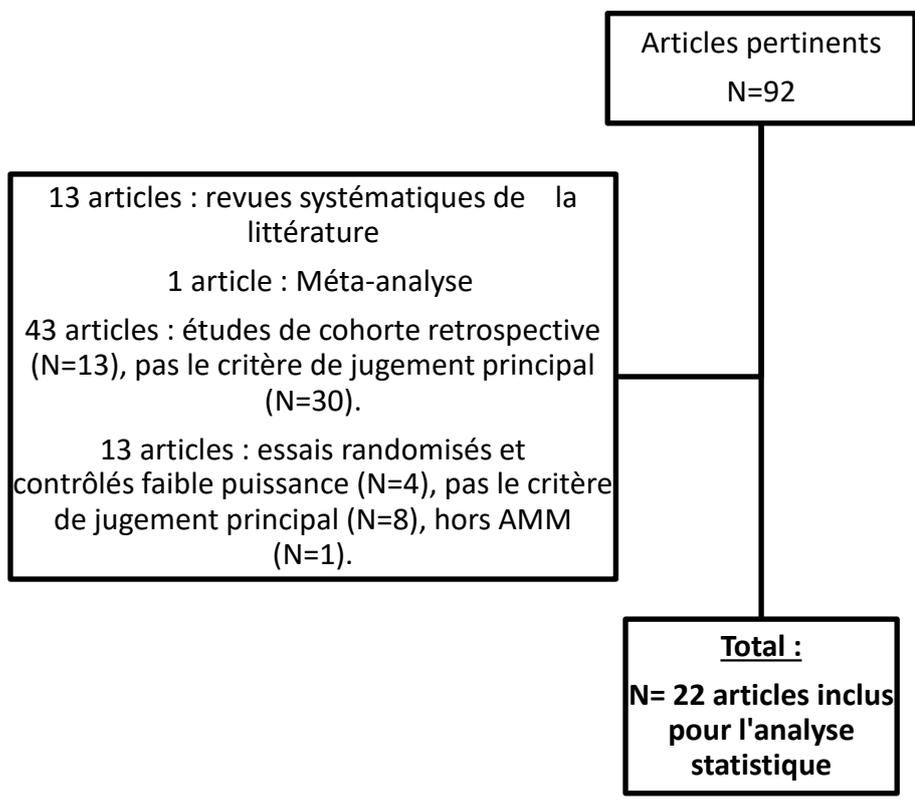


Figure 7 : Flow de chart des études incluses pour l'analyse statistique, *prolongement de la figure 6.*

IV.3. CARACTERISTIQUES DES ETUDES DE LA REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

Nom de l'auteur principal (Référence)	Année	Design de l'étude, AxSpA type	Critère(s)	Taille de l'étude Traitement(s) utilisé(s)
BENAVENT et al.	2022	Cohorte prospective, r-AxSpA et nr-AxSpA	ASAS PR, ASAS20/40, BASDAI	186 patients, TNFi (ETN) et IL17
Van Der Slik et al.	2019	Cohorte prospective, AS	ASDAS, BASDAI	254 patients, TNFi (IFX, ADA et ETN)
SAEED et al.	2012	Cohorte rétrospective, AS	BASDAI	47 patients, TNFi (IFX, ADA et ETN)
GLINTBORG et al.	2017	Cohorte prospective, AS et nr-AxSpA	BASDAI	1250 patients, TNFi (IFX, ADA, ETN, GOL et CERT)
DONG et al.	2019	Cohorte prospective, AS	ASAS40, ASASPR	60 patients, TNFi (ETN)
ARENDS et al.	2011	Cohorte prospective, AS	ASAS20/40, BASDAI	220 patients, TNFi (IFX, ADA et ETN)
OTTAVIANI et al.	2012	Cohorte rétrospective, AS	BASDAI	155 patients, TNFi(IFX)
SCHIOTIS	2014	Cohorte prospective, AS	BASDAI	121 patients, TNFi (IFX, ADA et ETN)
PRAJZLEROVA et al.	2021	Cohorte prospective, AS	ASDAS, BASDAI	19 patients, TNFi (IFX, ADA, GOL et ETN)
WALLMAN et al.	2015	Cohorte prospective, AS et nr-AxSpA	BASDAI	324 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
SIEBUHR et al.	2016	Cohorte prospective, AS	BASDAI	22 patients, TNFi (ETN)
CIUERA et al.	2013	Cohorte prospective, AS et nr-AxSpA	ASAS40, BASDAI	2080 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
ZHAO et al.	2021	Cohorte prospective, AS	ASDAS, BASDAI	742 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
NEUENSWANDER et al.	2020	Cohorte prospective, AS et nr-AxSpA	ASAS40, ASDAS	495 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
RUSMAN et al.	2022	Cohorte prospective, AS	ASAS20	356 patients, TNFi naïf
CIUERA et al.	2013	Cohorte prospective, AS et nr-AxSpA	ASAS40	632 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
PACCOU et al.	2012	Cohorte rétrospective, AS	BASDAI	189 patients, TNFi (ETN, IFX et ADA)

HEINONEN et al.	2015	Cohorte prospective, AS	BASDAI	543 patients, TNFi (ADA, ETN et IFX)
LIE et al.	2011	Cohorte prospective, AS	ASAS40, BASDAI	514 patients, TNFi (ETN, ADA et IFX)
MANICA et al.	2020	Cohorte prospective, AS et nr-AxSpA	ASDAS	193 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
RUDWALEIT et al.	2009	Cohorte prospective, AS	ASASPR, ASAS40, BASDAI	1250 patients, TNFi (ADA)
MARONA et al.	2020	Cohorte prospective, AS et nr-AxSpA	ASDAS, BASDAI	594 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL) et SECU
De VRIES et al.	2009	Cohorte prospective, AS	BASDAI	155 patients, TNFi (ETN et IFX)
PONS et al.	2022	Cohorte prospective, AS et nr-AxSpA	ASAS40	708 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX et GOL)
SHIMABUCO et al.	2018	Cohorte prospective, AS	ASDAS	117 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
PINA VEGAS et al.	2022	Cohorte prospective, AS et nr-AxSpA	ASDAS	449 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
Ibanez VODNIZZA et al.	2017	Cohorte rétrospective, AS	ASDAS, BASDAI	41 patients, TNFi (ADA et ETN)
BEDAIWI et al.	2015	Cohorte prospective, AS et nr-AxSpA	BASDAI	681 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
Van Der Horst-Bruinsma et al.	2013	Pool de 4 études de cohortes, AS	BASDAI	1283 patients, TNFi (ETN) et SSZ
LIU et al.	2019	Cohorte observationnelle, AS	ASAS40	92 patients, TNFi (ETN)
GLINTBORG et al.	2016	Cohorte observationnelle, AS	BASDAI	1576 patients, TNFi (IFX, ETN, ADA et GOL)
CIUERA et al.	2016	Cohorte prospective, AS et nr-AxSpA	ASDAS, BASDAI	698 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
NAM et al.	2021	Cohorte rétrospective, AS	ASDAS	116 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
VIDAL et al.	2018	Cohorte rétrospective bi centrique, nr-AxSpA	BASDAI	168 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
ZHAO et al.	2018	Cohorte issue d'un RCT, AS	BASDAI	35 patients, TNFi (ETN)
WANG et al.	2022	Cohorte prospective, AS	ASDAS	1899 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)

MACFARLANE et al.	2020	Cohorte prospective, AS et nr-AxSpA	ASAS20/40, ASDAS	335 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
KIM et al.	2020	Cohorte rétrospective, AS	BASDAI	27 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
PERROTTA et al.	2014	Cohorte prospective, AS	ASASPR	214 patients, TNFi (ADA, ETN et IFX)
LIN et al.	2015	Cohorte prospective, nr-AxSpA	ASAS20	70 patients, TNFi (IFX)
LEE et al.	2020	Cohorte prospective, AS	BASDAI	28 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
ORNBJERG et al.	2022	Cohorte rétrospective issue de 15 registres européens, AS et nr-AxSpA	ASDAS	21196 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
BARALIAKOS et al.	2015	Cohorte prospective, AS	ASDAS, ASAS20, ASASPR	1281 patients, TNFi (ETN) et SSZ
LORENZIN et al.	2015	Cohorte rétrospective, AS	ASDAS, BASDAI	70 patients, TNFi (IFX)
LORD et al.	2010	Cohorte prospective, AS	BASDAI	261 patients, TNFi (ADA, ETN et IFX)
LEE et al.	2015	Cohorte rétrospective, AS	BASDAI	269 patients, TNFi (ADA et IFX)
GLINTBORG et al.	2010	Cohorte prospective, AS	BASDAI	842 patients, TNFi (ADA, ETN et IFX)
KIRSTENSEN et al.	2010	Cohorte prospective, AS	BASDAI	243 patients, TNFi (ADA, ETN et IFX)
ALAZMI et al.	2018	Cohorte rétrospective, AS et nr-AxSpA	BASDAI	249 patients, TNFi (ETN, ADA, IFX et GOL)
HEIBENSEN et al.	2018	Cohorte prospective, AS	BASDAI, ASAS20/40	440 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
PEDERSEN et al.	2010	Cohorte prospective, AS et nr-AxSpA	ASDAS	60 patients, TNFi (IFX, ETN et ADA)
BIALLAS et al.	2022	Cohorte prospective, AS et nr-AxSpA	ASAS20/40	1962 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
SONG et al.	2013	Cohorte prospective, AS et nr-AxSpA	ASDAS, BASDAI	40 patients, TNFi (ETN)
ARENDS et al.	2012	Cohorte prospective, AS	BASDAI	111 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)

CIUERA et al.	2016	Cohorte prospective, AS et nr-AxSpA	ASDAS, BASDAI	1070 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
CORLI et al.	2015	Cohorte prospective, AS et nr-AxSpA	BASDAI	361 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
BODUR et al.	2022	Cohorte multicentrique, AS et nr-AxSpA	ASDAS	969 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
MOLTO et al.	2017	Cohorte prospective multicentrique, AS et nr-AxSpA	ASAS20/40, ASDAS, BASDAI	508 patients, TNFi (ADA, ETN, IFX, CERT et GOL)
GLINTBORG et al.	2013	Registre national, AS	BASDAI	1436 patients, TNFi (Tous), RITUX, TOCI, ABA et ANA
FERNANDEZ-CARABALLIDO et al.	2022	Registre national, AS et nr-AxSpA	BASDAI	969 patients, TNFi (Tous)

Tableau 1 : Caractéristiques des études de Cohorte

ADA : Adalimumab, ETN : Etanercept, IFX : Infliximab, CERT : Certolizumab, GOL : Golimumab, TNFi : inhibiteur du Tumor Necrosis, Factor SECU : Secukinumab. AS : Ankylosing Spondylarthritis, nr-AxSpA : non-radiographic spondylarthritis

Nom de l'auteur principal (Référence)	Année	Désigne de l'étude, AxSpA type	Critère(s)	Taille de l'étude, Traitement(s) utilisé(s)
SIEPER et al.	2015	RCT, nr-AxSpA	ASAS20/40, ASASPR, BASDAI	198 patients, TNFi (GOL)
DAVIS et al.	2005	RCT, AS	ASAS20	277 patients, TNFi (ETN)
SCHRAMM-LUC et al.	2018	Étude interventionnelle, AS et nr-AxSpA	BASDAI	24 patients, TNFi (ETN, ADA, IFX)
SIEPER et al.	2011	RCT, AS	ASDAS, ASASPR	311 patients, TNFi (ADA)
VISVANATHAN et al.	2008	RCT, AS	ASAS20, BASDAI	279 patients, TNFi (IFX)
PENG et al.	2022	Étude interventionnelle, AS et nr-AxSpA	ASAS40	106 patients, TNFi (ADA)

LIU et al.	2019	Étude interventionnelle, AS	ASAS40	79 patients, TNFi (ADA, IFX, ETN, CERT et GOL)
RUDWALEIT et al.	2007	RCT, AS	BASDAI	114 patients, TNFi (IFX et ETN)
SIEPER et al.	2016	RCT, AS et nr-AxSpA	ASASPR	150 patients, TNFi (IFX)
BARALIAKOS et al.	2011	RCT, AS	ASAS20/40, BASDAI, ASASPR	69 patients, TNFi (IFX)
RUDWALEIT	2004	RCT, AS	ASAS40, BASDAI	99 patients, TNFi (IFX et ETN)
MAKSYMOWYCH et al.	2021	RCT, nr-AxSpA	ASAS40, ASDAS, BASDAI	317 patients, TNFi (CERT)
SIEPER et al.	2019	RCT, nr-AxSpA	ASAS40, ASDAS, ASASPR	673 patients, TNFi (ADA)
BRAUN et al.	2021	RCT, nr-AxSpA	ASAS40, ASDAS, BASDAI, ASASPR	555 patients, SECU
HU et al.	2019	Étude interventionnelle, AS	ASAS40	522 patients, TNFi, DMARDs, AINS
BIALY et al.	2022	Étude interventionnelle, AS	BASDAI	388 patients, TNFi
KASAPOGLU et al.	2017	Étude interventionnelle, AS	BASDAI	41 patients, TNFi
HAN et al.	2022	RCT, AS	ASDAS, BASDAI	120 patients, TNFi

Tableau 2 : Caractéristiques des Essais Randomisés Contrôlés, études interventionnelles

RCT : Randomized Controlled Trial, *ADA* : Adalimumab, *ETN* : Etanercept, *IFX* : Infliximab, *GOL* : Golimumab, *CERT* : Certolizumab, *TNFi* : inhibiteur du Tumor Necrosis Factor, *DMARD* : Disease Modifying Anti Rheumatic Drug, *AINS* : Anti-inflammatoire non stéroïdien. *AS* : Ankylosing Spondylarthritis, *nr-AxSpA* : non-radiographic spondylarthritis

Nom de l'auteur principal (Référence)	Année	Désigne de l'étude, AxSpA type	Critère	Taille de l'étude Traitement utilisé
Van Der Horst-Bruisman et al.	2022	Méta- analyse, AS et nr-xSpA	ASAS40	574 patients, IXE

Tableau 3 : Caractéristique de la méta-analyse

IXE : Ixékinumab, AS :Ankylosing Spondylarthritis, nr-AxSpA : non-radiographic spondylarthritis

IV.4. CARACTERISTIQUES DES ETUDES INCLUES DANS L'ANALYSE STATISTIQUE DE LA REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

L'analyse statistique regroupe 17 études de cohortes et 5 études essais contrôlés randomisés. Soit un total de 30.333 patients dont 28.863 patients au sein des 17 études de cohorte et 1470 patients au sein des essais contrôlés randomisés. Cette population est composée majoritairement d'hommes (62%), avec un âge moyen calculé à 40 ans. Les critères de classification de la spondyloarthrite axiale qui ont été utilisés comprenaient : la classification ASAS⁸, les critères de NY modifiés⁹ et les critères ESSG¹⁰.

Auteur	Année	Population	Critères de diagnostic de la SpA	Traitement	Forme radiographique ou non radiographique
<i>Rudwaleit et al</i>	2009	1250	NY modifiés	Anti-TNF	Radiographique
<i>Perrota et al</i>	2014	214	NY modifiés	Anti-TNF	Radiographique
<i>Arends et al</i>	2011	220	NY modifiés ou ASAS	Anti-TNF	Radiographique
<i>Lin et al</i>	2015	70	ESSG	Anti-TNF	Non radiographique
<i>Hebeisen et al</i>	2018	440	ASAS	Anti-TNF	Radiographique
<i>Macfarlane et al</i>	2020	335	ASAS	Anti-TNF	Les deux
<i>Pons et al</i>	2021	708	ASAS / NY modifiés	Naïf	Les deux
<i>Benavent et al</i>	2022	186	NY modifiés	Anti-TNF Anti-IL17	Les deux
<i>Ornbjerg et al</i>	2022	21196	NY modifiés / ASAS	Anti-TNF	Les deux
<i>Shimabucco et al</i>	2018	117	NY modifiés	Anti-TNF	Radiographique
<i>De vries et al</i>	2009	155	NY modifiés	Anti-TNF	Radiographique
<i>Heinonen et al</i>	2015	543	NY modifiés / ASAS	Anti-TNF	Radiographique
<i>Kristensen et al</i>	2010	243	NY modifiés	Anti-TNF	Radiographique
<i>Molto et al</i>	2018	527	ASAS	Anti-TNF	Les deux
<i>Ciuera et al</i>	2016	698	ASAS	Anti-TNF	Les deux
<i>Glintborg et al</i>	2016	1576	NY modifiés / ASAS	Anti-TNF	Radiographique
<i>Rusman et al</i>	2021	385	NY modifiés	Naïf	Radiographique

⁸ ASAS ou Assessment of SpondyloArthritis international Society (2009) : critères diagnostic comprenant la durée des symptômes (≥ 3 mois), l'âge (<45 ans) et la présence d'une sacro-illite radiographique avec un autre critère du spectre des SpA ou bien la présence du gène HLA B27 avec au moins 2 critères du spectre des SpA. Sensibilité de 75%, Spécificité de 82,2%.

⁹ Critères diagnostic comprenant des critères cliniques (lombalgie et raideur) et des critères radiographiques (sacro-illite bilatérale stade 2, ou sacro-illite unilatérale stade 3). Il faut qu'il y ait l'association du critère radiographique avec un critère clinique pour poser le diagnostic.

¹⁰ Critères diagnostic composés de critères majeurs (cliniques) et de critères mineurs (antécédents, manifestations extra-articulaires, atteinte radiographique...), l'association d'un critère majeur et d'un critère mineur est nécessaire pour poser le diagnostic avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 87%.

Tableau 4 : Tableau des caractéristiques des études de cohorte

Auteur	Année	Population	Critères diagnostiques de la SpA	Traitement	Forme radiographique ou non radiographique
<i>Sieper et al</i>	2012	315	NY modifiés	Anti-TNF	Radiographique
<i>Sieper et al</i>	2019	673	ASAS	Anti-TNF	Les deux
<i>Davis et al</i>	2005	277	ASAS	Anti-TNF	Radiographique
<i>Peng et al</i>	2022	106	ASAS	Anti-TNF	Les deux
<i>Rudwaleit et al</i>	2004	99	NY modifiés	Anti-TNF	Radiographique

Tableau 5 : Tableau des caractéristiques des essais contrôlés et randomisés

IV.5. ANALYSE STATISTIQUE DE LA REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

Il s'agit d'une analyse statistique composée de publications sélectionnées selon les critères précédemment cités dans la partie « Sélection des études ». Le risque de biais de chaque étude a été évalué d'une part pour les études de cohorte avec la méthode « CASP »¹¹ et d'autre part pour les études essais randomisés et contrôlés par l'outil de la Cochrane Library¹².

A été réalisée une comparaison des différentes publications sous forme de Forest Plot en fonction des facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies les plus représentés. Secondairement une autre comparaison comprenant les Odd Ratio de ces différents facteurs prédictifs et illustrée sous la forme d'une échelle de couleur : Heatmap. Les couleurs s'échelonnent du vert foncé au rouge foncé. La couleur verte foncé suggère un OR (Odd ratio) faible et la couleur rouge foncé suggère quant à elle un OR (Odd ratio) élevé.

Concernant le Tableau 15, les OR vert (clair et foncé) sont inférieurs à 1, les OR jaunes et oranges sont supérieurs ou égaux à 1.4 et les OR rouges sont supérieurs à 4.

Concernant le Tableau 16, les OR inférieurs à 1,5 sont en vert, les OR supérieurs à 1,5 et inférieurs à 2,5 sont de couleur jaune et orange et les OR supérieurs à 2.5 sont rouges.

¹¹ « CASP » pour Critical Appraisal Skills Programme qui comprend 12 questions incluant des critères clés pertinents pour lesquels il faut répondre par « oui » ou « ne peut déterminer » ou « non » pour évaluer la qualité des études de cohorte lors de l'inclusion dans l'analyse statistique de la revue systématique de la littérature.

¹² Outil 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.

IV.6. EVALUATION DE LA QUALITE DES ETUDES DE LA REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

Utilisation de l'outil « CASP » pour Critical Appraisal Skills Programme qui comprend 12 questions incluant des critères clés pertinents pour lesquelles il faut répondre par « oui » ou « ne peut déterminer » ou « non » pour évaluer la qualité des études de cohorte lors de l'inclusion dans l'analyse statistique.

L'évaluation d'une étude de cohorte exige de s'attarder aux trois grandes questions :

Les résultats de l'étude sont-ils valides?

Quels sont les résultats?

Les résultats seront-ils utiles sur le plan local ?

Les douze questions proposées ici sont conçues pour vous aider à réfléchir de façon systématique aux divers éléments qu'elles abordent.

Les deux premières questions sont des questions filtres, auxquelles on peut répondre assez rapidement. Si on répond « oui » à ces deux questions, cela vaut la peine de passer aux prochaines questions.

Il existe un certain chevauchement entre plusieurs des questions.

1. L'étude abordait-elle une question clairement définie?
2. Les auteurs ont-ils utilisé une méthode adéquate pour répondre à leur question?
3. La cohorte a-t-elle été recrutée de manière acceptable?
4. L'exposition a-t-elle été mesurée avec précision de sorte à réduire les biais?
5. L'issue a-t-elle été mesurée avec précision, de sorte à réduire les biais?
6. A. Les auteurs ont-ils identifié tous les facteurs de confusion d'importance?
B. Ont-ils tenu compte des facteurs de confusion dans la méthodologie et/ou l'analyse?
7. A. Le suivi auprès des sujets était-il assez complet?
B. Le suivi auprès des sujets était-il d'une durée suffisante?
8. Quels sont les résultats de cette étude?
9. Dans quelle mesure les résultats sont-ils précis? Dans quelle mesure l'estimation du risque est-elle précise?
10. Croyez-vous aux résultats?
11. Les résultats peuvent-ils être appliqués à la population locale?
12. Les résultats de l'étude correspondent-ils à d'autres données probantes disponibles?

Une étude observationnelle procure rarement des données probantes assez robustes pour recommander des modifications à la pratique clinique ou des changements sur le plan de la prise de décision en matière de politique de santé. Cependant, pour ce qui a trait à certaines questions, les études observationnelles fournissent les seuls éléments de preuve. Les recommandations émanant d'études observationnelles sont toujours plus solides lorsque soutenues par d'autres données probantes.

Ci-dessous un tableau (Tableau 6) représente pour chacune de ces questions si elle répond par oui (icône « entendu »), par non (icône « sens interdit ») ou bien si nous ne pouvons déterminer (icône « point d'interrogation »).

Utilisation de l'outil « risque de biais » de la Cochrane Collaboration pour évaluer la qualité de nos études essais contrôlés randomisés lors de l'inclusion dans notre revue systématique de la littérature.

Cet outil 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 :

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, avec l'aide d'une séquence de randomisation et du respect du secret d'attribution.
2. Le biais de performance, apparaît si le double aveugle (participants et soignants) est perdu.
3. Le biais de détection est retrouvé lorsque l'étude en triple aveugle, c'est-à-dire lorsque l'insu n'est pas mis en évidence par les évaluateurs.
4. Le biais d'attrition survient lorsqu'il y a des données incomplètes sur les résultats principaux de l'étude (valable 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 décrit précédemment.

Les tableaux résumés évaluant les risques de biais de notre étude et basés sur l'outil « risque de biais » de la Cochrane Collaboration sont représentés ci-dessous. (Tableau 7 et Figure 8)

Ainsi le premier tableau, le Tableau 7 représente la qualité de chaque étude incluse dans notre analyse statistique et la Figure 8 représente les risques de biais présents dans notre étude.

Questions (1 à 12)	1	2	3	4	5	6A	6B	7A	7B	8	9	10	11	12
Rudwaleit et al. 2009														
Perrota et al. 2014														
Arends et al. 2011														
Lin et al. 2015														
Hebeisen et al. 2018														
Macfarlane et al. 2020														
Pons et al. 2021														
Benavent et al. 2022														
Ornbjerg et al. 2022														
Shimabucco et al. 2018														
De vries et al. 2009														
Heinonen et al. 2015														
Kristensen et al. 2010														
Molto et al. 2018														
Ciura et al. 2016														
Rusman et al. 2021														
Glintborg et al. 2016														

Tableau 6 : Résumé de la qualité des études incluses par l'outil « CASP »

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participant and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplet outcome data	Selective reporting	Other bias
Sieper et al. 2012	🤝	🤝	🤝	🤝	🤝	🤝	🤝
Sieper et al. 2019	🤝	🤝	🤝	🤝	🤝	🤝	🤝
Davis et al. 2005	🤝	🤝	🤝	🤝	🤝	🤝	?
Peng et al. 2022	?	?	—	—	🤝	🤝	?
Rudwaleit et al. 2004	🤝	🤝	?	?	🤝	🤝	🤝

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

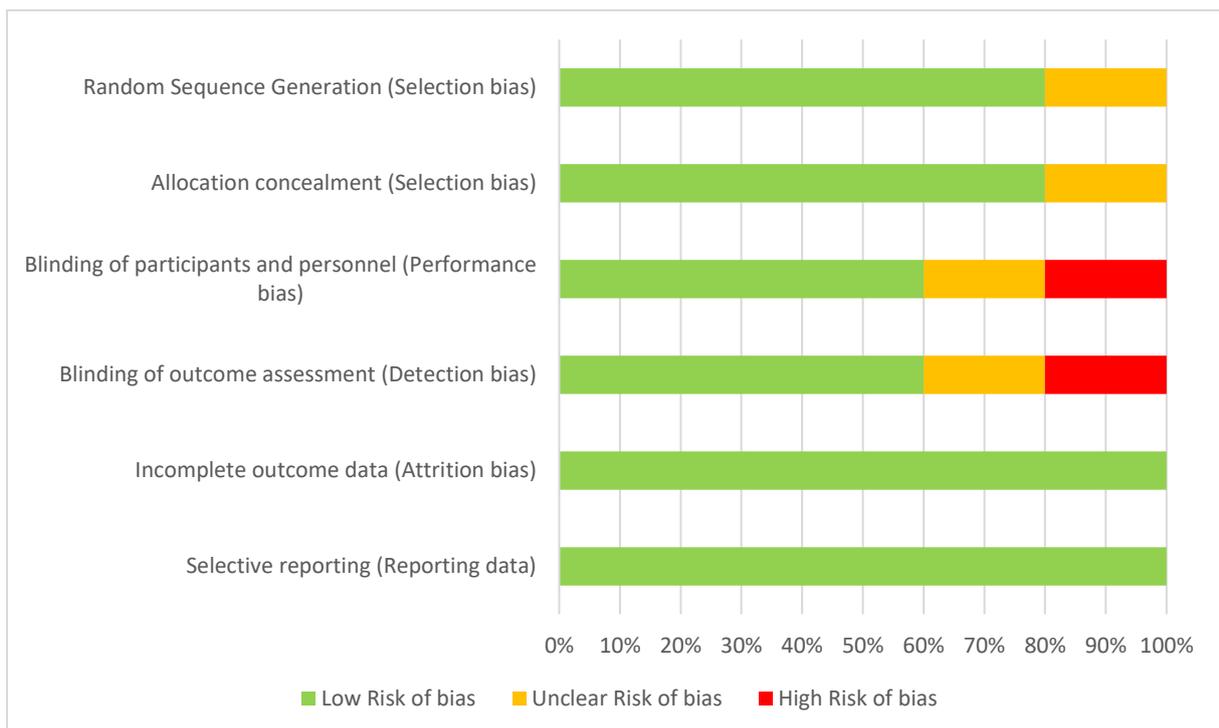


Figure 8 : Résumé du risque de biais des études incluses évalué par l'outil de la Cochrane Collaboration

IV.7. RESULTATS PRINCIPAUX DE LA REVUE DE LA LITTERATURE

IV.7.1. Facteurs sociodémographiques

Âge au diagnostic

L'âge jeune au diagnostic inférieur à 40 ans comme décrit dans l'étude de Deodhar et Yu. 2017 (18) et inférieur à 45 ans dans l'étude ABILITY-3 de SIEPER et al. 2019 (19), est présenté comme un facteur prédictif de bonne réponse dans 27 études sur les 92 disponibles dont 7 études avec le critère ASAS PR (18–22), 6 études avec le critère de réponse ASAS20 (17,23–27), 7 études avec ASAS40 (17,27–32), 8 études avec le critère ASDAS (17,22,31,33–37) et 15 études avec le critère BASDAI (28,31,38–50). C'est un facteur qui n'a pas été recherché pour 49 d'entre elles et non significatif pour 16 études.

A contrario, l'âge avancé au diagnostic a été mis en évidence comme facteur de mauvaise réponse au traitement dans 8 études sur 92 (45,51–57).

L'âge à l'initiation du traitement

L'âge jeune à l'initiation du traitement, issu de la comparaison de la réponse au traitement entre des patients avec un écart d'âge significatif, est également un facteur de bonne réponse au traitement pour 3 études dont deux avec le critère BASDAI (43,58) et une avec le critère de réponse ASAS40 (59) et l'âge avancé à l'initiation du traitement est évoqué dans une étude (60) comme un facteur de mauvaise réponse.

Sexe

Le sexe masculin est décrit dans 31 études comme un facteur de bonne réponse au traitement dont 3 études avec le critère ASAS PR (19,61,62), 13 études avec le critère ASDAS (17,19,31,37,40,56,61,63–68), 19 études avec le critère BASDAI (31,39,41,44,49,51,61,63,64,66–75), 6 études avec le critère de réponse ASAS20 (5,17,23,24,27,75) et 10 études avec ASAS40 (17,27,31,32,51,52,61,75–77). Dans 49 d'entre elles, ce facteur n'était pas recherché et dans 12 d'entre elles, il n'était pas significatif.

Le sexe féminin quant à lui est décrit dans 16 études comme étant un facteur de mauvaise réponse au traitement (28,51–53,55,60,63,67,68,75,78–83). Dans 69 études, ce facteur n'était pas recherché et dans 7 études, il n'était pas significatif.

IMC

L'IMC élevé (IMC \geq 25 dans l'étude de Vidal et al. 2018 (49) et \geq 30 dans l'étude de Chimenti et al. 2021 (83)) est représenté comme un facteur de mauvaise réponse au traitement dans 9 études dont 3 études avec le critères ASDAS (55,56,66), 5 études avec le critère BASDAI (44,49,66,83,84), 2 études avec ASAS20 (55,85) et 3 études avec ASAS40 (52,55,85). Dans 79 études, ce facteur n'était pas recherché et dans 5 études, celui-ci était non significatif. Il existe une différence hommes/ femmes avec un IMC généralement plus élevé chez les femmes (Ibanez Vodnizza et al. 2017 (66)).

Dans 83 études, ce facteur n'était pas recherché. Dans 4 études, un IMC faible est présenté comme un facteur prédictif de bonne réponse ASAS20, ASDAS et BASDAI (44,65,75,86).

Tabac

Le tabagisme actif est représenté dans 6 études comme étant un facteur de mauvaise réponse au traitement dont 3 études avec le critère ASDAS (56,87,88) et 4 études BASDAI (58,84,88,89). Dans 80 études, il n'était pas recherché et dans 6 études il était non significatif.

Éducation

Un haut niveau d'étude est décrit dans 3 études comme étant un facteur de bonne réponse au traitement : deux études avec ASDAS et BASDAI (61,86) et une étude avec le critère ASAS20 et le critère ASAS40 (17).

Un faible niveau d'éducation est décrit dans une étude avec le critère ASAS20/40 comme étant un facteur de mauvaise réponse au traitement (55).

Travail

Le travail non à temps plein est décrit dans une étude (55) avec le critère ASAS20 et le critère ASAS40 comme étant un facteur de mauvaise réponse au traitement.

Activité physique

L'activité physique est décrite dans deux études avec le critère ASDAS (83) et BASDAI (90) comme étant un facteur de bonne réponse au traitement.

IV.7.2. Facteurs clinique et biologique de la SpA

HLA B27

La présence de HLA B27 est présentée dans 20 études comme étant un facteur prédictif de bonne réponse au traitement. Ce facteur est évalué avec ASAS PR dans deux études (51,61), dans 9 études avec ASDAS (19,31,35,37,40,56,61,64,65), 8 études avec BASDAI (20,28,31,44,47,48,58,61), ASAS20 dans deux études (23,24) et 6 études avec ASAS40 (28,30,31,61,77,91). Dans 71 études, celui-ci n'était pas recherché et dans 1 étude, il était non significatif.

A contrario l'absence de HLA B27 est décrit comme un facteur prédictif de mauvaise réponse au traitement dans 3 études (28,57,92) dont une étude avec le critère ASAS40 (28).

Durée de la maladie

Une courte durée de la maladie : ≤ 2 ans dans l'étude de Barialakos et al. 2015, $\leq 3-5$ ans dans l'étude de Poddubnyy et Sieper de 2014 et ≤ 10 ans dans l'étude de Rudwaleit

et al. 2004 ; est décrit comme un facteur de bonne réponse au traitement dans 12 études dont 3 études avec ASAS PR (51,62,93), 2 études avec ASDAS (33,94), 4 études avec BASDAI (20,48,94,95), 1 avec ASAS20 (93) et 2 études avec ASAS40 (25,92). Dans 65 études, ce facteur n'était pas recherché et dans 15 études non significatif.

Une durée d'évolution de la maladie longue est décrite dans une étude comme étant un facteur de bonne réponse au traitement (37). Dans 2 études, il apparaît comme étant un facteur de mauvaise réponse (33,56).

La présence d'arthrite périphérique

Dans 12 études, la présence d'arthrite périphérique dans l'histoire de la maladie apparaît comme un facteur de bonne réponse dont 1 étude avec le score ASAS PR (15), 2 études avec le score ASDAS (61,93), 4 études avec le score BASDAI (15,35,47,94), 5 études avec le critère ASAS 20 et/ou ASAS40 (23,47,71,73,95). Dans 71 études, ce facteur n'était pas recherché et dans 9 études, il était non significatif. Dans une étude (51), elle est décrite comme un facteur prédictif de mauvaise réponse.

La présence d'enthésite/ index enthésitique

La présence d'enthésite dans l'histoire de la maladie est décrit comme étant un facteur de bonne réponse BASDAI dans 2 études (24,47), ASAS20 dans une étude seulement (71). Dans 82 études, ce facteur est non recherché et dans 7 études, il est non significatif. Dans 2 études, il apparaît plutôt comme un facteur de mauvaise réponse (24,47) avec le critère d'évaluation ASAS40.

L'index enthésitique bas est un facteur de bonne réponse ASDAS au traitement dans deux études (61,82). Le score Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) est un score utilisé pour déterminer le nombre d'enthèses douloureuses côté 1 si douloureuse, côté 0 si non douloureuse dans 13 localisations différentes (cf. Annexe). Le score est donc un total sur 13. Lorsqu'il est faible à l'initiation du traitement (score à 0 dans l'étude de Maksymowych et al. de 2021) celui-ci est décrit comme un facteur de bonne réponse ASAS20 dans 1 étude (71) et BASDAI dans 1 étude (27).

La raideur matinale

La raideur matinale correspondant aux questions 5 et 6 du score de BASDAI constitue un facteur de bonne réponse au traitement dans 4 études dont une étude avec le critère ASAS PR et ASDAS (14), 3 études avec le critère ASAS40 (25,26,28). Dans 86 études, ce facteur n'est pas recherché et dans 2 études, il est non significatif.

La douleur axiale sur l'ensemble du rachis

Une faible douleur axiale sur l'ensemble du rachis est décrite dans 5 études comme étant un facteur prédictif de bonne réponse (20,25,26,82,88), dont une étude avec ASAS PR (43), 2 études avec BASDAI (15,43) ; une forte douleur axiale est décrite comme étant un facteur de bonne réponse dans une étude (25).

L'évaluation de la variation du test de SCHOBER modifié avec traitement

Le test de SCHOBER¹³ modifié lorsqu'il reflète une faible raideur lombaire apparaît comme un facteur de bonne réponse ASASPR, ASAS20 et BASDAI au traitement dans 3 études (23,25,89).

IV.7.3. Les scores à l'initiation du traitement

IV.7.3.1. BASDAI

Le score BASDAI à l'initiation est décrit comme un facteur prédictif de bonne réponse dans 13 études lorsqu'il est élevé, dont 4 études avec ASDAS (30,52,63,96), 8 études avec BASDAI (15,35,39,53,54,63,96,97), 3 études avec le score ASAS20 (18,20,25), 2 études avec le score ASAS40 (48,95) et 5 études lorsqu'il est bas (29,42,61,82,87). A contrario 3 études (23,52,53) le classe comme un facteur de mauvaise réponse lorsqu'il est élevé et une seule lorsqu'il est bas (56).

IV.7.3.2. ASDAS-CRP

L'ASDAS à l'initiation du traitement apparaît comme un facteur de bonne réponse lorsqu'il est élevé dans 5 études (23,95,96,98,99) dont 1 étude avec BASDAI (96), 2 études avec ASDAS (96,98), 2 études avec ASAS20 (23,99), 2 études avec ASAS40 (23,95) et dans 2 études (61,73) lorsqu'il est faible.

IV.7.3.3. BASFI

Un BASFI à l'initiation bas : ≤ 4.5 dans l'étude de Deodhar et Yu de 2017 (47) apparaît majoritairement comme un facteur de bonne réponse dans 18 études dont 5 études avec ASAS PR (15,26,28,47,100), 7 études avec ASDAS (14,27,29,30,60,61,100), 6 études avec BASDAI (15,26,38,44,60,66), 3 études avec ASAS20 (18,20,25) et 3 études avec ASAS40 (25,73,92) alors qu'un BASFI élevé à l'initiation apparaît comme un facteur de bonne réponse pour 3 études seulement (63,88,97) et de mauvaise réponse pour 2 études (51,52).

IV.7.3.4. BASMI

Un BASMI à l'initiation bas apparaît lui aussi comme un facteur de bonne réponse au traitement pour 7 études (25–27,29,58,71,82) : 3 études avec ASAS PR (15,43,58), 1 étude avec ASDAS (29), 1 étude avec BASDAI (15).

HAQ-S / AsQoL

¹³ Le test de SCHOBER modifié est un test clinique qui consiste à objectiver un déficit à la flexion lombaire dû à une raideur lombaire. Il faut dessiner un trait en regard de L5 et un autre 10 cm plus haut.

Le questionnaire HAQ-S¹⁴ (cf. annexe) rapporte les difficultés qu'ont eu les patients durant les 8 derniers jours pour effectuer des gestes de la vie quotidienne. A chaque question est allouée une note entre 0 (aucune difficulté) et 3 (incapacité à réaliser l'action). Les questions sont réparties en 8 domaines comprenant : l'habillement, la prise des repas, la marche, l'hygiène, l'action de préhension, les courses, etc.

Un score total faible à l'initiation du traitement apparaît comme un facteur de bonne réponse ASASPR, ASAS40 et ASDAS dans 3 études (27,28,82).

Alors qu'un score élevé à l'initiation du traitement est décrit comme un facteur de mauvaise réponse ASAS20, ASAS40 et ASDAS dans 3 études (27,51,52).

SF-12 MCS / PCS

Le questionnaire SF-12 est un questionnaire général de d'évaluation de l'état de santé: il combine une information synthétique qui cumule un score sur la dimension physique et un score sur la dimension mentale. Plus le score est élevé, meilleur est l'état de santé.

Dans une étude (51), un score initialement faible de la Short Form 12 mental ou physique (cf annexe) à l'initiation du traitement est décrite comme un facteur de mauvaise réponse ASAS20.

PtGA

Un Patient Global Assessment (PtGA) élevé à l'initiation du traitement est un facteur de bonne réponse au traitement ASASPR et ASDAS dans 2 études (27,100).

PGA

Un Physician Global Assessment (PGA ou GDA physician's) élevé à l'initiation du traitement est un facteur de bonne réponse ASASPR, ASAS20/40, ASDAS au traitement dans 6 études (20,26,52,89,95,100).

Fatigue

L'absence de fatigue à l'initiation du traitement apparaît comme un facteur de bonne réponse dans deux études avec les critères ASAS20/40, ASASPR et BASDAI (25,101).

CRP

Dans 42 études dont 7 études avec ASAS PR (14,15,47,57,58,89,100), 12 études avec ASDAS (14,17,27,30,52,57,60,63,96,98,102,103), 25 études avec BASDAI (15,24,26,35,37,38,40,45,54,57,60,63,67,92,96,97,102–110), 8 avec le critère ASAS20 (18–20,25,88,89,99,107) et 11 avec le critère ASAS40 (19,24–

¹⁴ HAQ (Health Assessment Questionnaire) est un outil d'incapacité fonctionnelle spécifique de la polyarthrite rhumatoïde. L'évaluation porte sur la semaine écoulée et porte sur 8 domaines étudiant l'activité physique. Pour chacun des domaines d'activité, 2 à 3 items sont décrits. Chaque item peut être modifié par des aides. Seuls les items avec réponse ou aide spécifiée sont pris en compte.

26,28,57,73,88,92,95,111), une CRP élevée est un facteur prédictif de bonne réponse, sans que les différentes études ne s'accordent sur un seuil valide, ≥ 5 mg/L dans l'étude de Corli et al. de 2015 (37), ≥ 2 mg/L dans l'étude de Deodhar et Yu de 2017 (47) ou encore ≥ 14 mg/L dans l'étude de Glinthorg et al. de 2010 (38). Dans 34 études, ce facteur n'était pas recherché et dans 16 études, il était non significatif.

Une seule étude la classe comme un facteur de mauvaise réponse (102).

Une CRP normale ou basse, également sans notion de seuil valide apparaît comme un facteur de mauvaise réponse dans 7 études (24,53,56,75,78,97) et comme un facteur de bonne réponse dans une étude (89).

VS

La VS lorsqu'elle est élevée, ≥ 45 mm/h dans l'étude de Rudwaleit et al. 2004 (44), est un facteur de bonne réponse ASAS PR, ASAS20/40, ASDAS et BASDAI dans 8 études (23,25,58,96,100,106,110) et de mauvaise réponse dans 1 étude (47).

IV.7.4. Facteurs radiologiques

Inflammation des sacro-iliaques sur l'IRM

Dans 18 études, la présence d'une inflammation des sacro-iliaques sur l'IRM est présentée comme un facteur de bonne réponse dont 2 études avec ASAS PR (57,112), 5 études avec ASDAS (22,27,57,61,103), 6 études avec BASDAI (15,19,45,57,103,109), 3 études avec ASAS20 (22,99,113) et 8 études avec ASAS40 (19,22,27,28,57,73,95,113).

La présence de syndesmophytes sur l'imagerie

Une étude (100) décrit la présence de syndesmophytes sur l'imagerie comme un facteur de bonne réponse ASAS PR, ASDAS.

L'ankylose des sacro-iliaque sur l'imagerie

3 études (24,47,114) décrivent l'ankylose des sacro-iliaques comme un facteur de mauvaise réponse ASAS PR, ASAS40 et BASDAI au traitement.

Le caractère non radiographique de la spondyloarthrite axiale

Dans 2 études (53,56) l'absence de signe radiographique est perçue comme un facteur de mauvaise réponse BASDAI au traitement.

IV.7.5. Différences entre les spondyloarthrites axiales radiographiques et non radiographiques

Dans les spondyloarthrites axiales radiographiques, on observe davantage d'hommes, des patients plus âgés, une proportion de patients HLA B27 (+) plus importante, des paramètres inflammatoires biologiques plus élevés (CRP et VS) et à l'imagerie un score IRM plus important que dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (56,112). Le diagnostic est ainsi plus évident avec un diagnostic réalisé généralement plus tôt que dans le groupe nr-axSpA et une mise sous traitement par anti-TNFa plus rapide (102). Sur le plan fonctionnel on observe un BASMI plus élevé que dans le groupe nr-axSpA (102). Dans l'étude de *Vidal et al.* on observe finalement une meilleure réponse au traitement dans le groupe r-xSpA que dans le groupe nr-AxSpA avec le critère de réponse BASDAI 50% (45).

Dans le groupe des spondyloarthrites axiales non radiographiques : on observe un ratio hommes/femmes à 1, plus de manifestations périphériques : enthésites et dactylites (102), moins de paramètres inflammatoires : une CRP normale / basse (67).

IV.7.6. Manifestations extra-articulaires et comorbidités

La présence de dactylite, d'uvéïte, de psoriasis ou de MICI

Dans 2 études, la présence d'une ou plusieurs de ces manifestations apparaissent comme un facteur de mauvaise réponse ASAS PR, ASAS20/40 et BASDAI au traitement (24,33).

Dans une seule étude (108) c'est décrit comme un facteur de bonne réponse.

La présence de fibromyalgie associée à la spondyloarthrite est décrit comme un facteur de mauvaise réponse au traitement par anti-TNFa dans l'étude de MOLTO et al. 2017 (115).

La présence de comorbidités apparaît dans 5 études comme un facteur de mauvaise réponse BASDAI au traitement (22,47,49,51,82).

La présence de comorbidités de type dépression, anxiété

Dans 8 études, elles apparaissent comme des facteurs de mauvaise réponse ASAS20/40, ASDAS et BASDAI (51,52,78,81,116–119).

IV.7.7. Traitements

Anti-TNF

Dans 3 études (52,53,111), l'utilisation antérieure d'anti-TNF apparaît comme un facteur de mauvaise réponse et dans 6 études (24,26,73,82,120,121) lorsque le patient est naïf d'anti-TNF, la réponse ASAS PR, ASAS40, ASDAS et BASDAI est meilleure.

Utilisation de csDMARD

Dans 3 études, l'utilisation associée ou antérieure de Méthotrexate ou Salazopyrine apparaît comme un facteur prédictif de bonne réponse ASAS40, ASDAS et BASDAI (36,47,82).

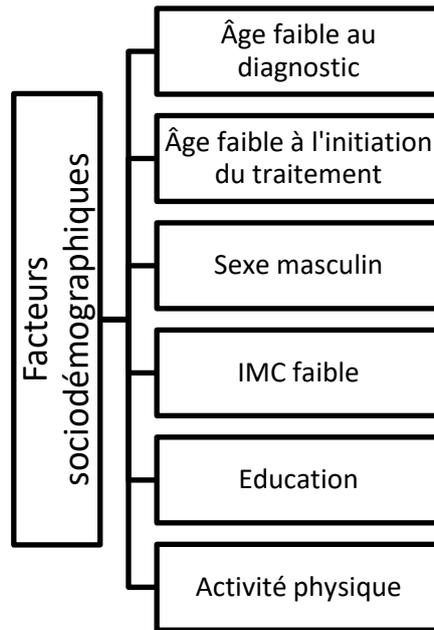


Figure 9 : Facteurs sociodémographiques associés à une bonne réponse aux biothérapies

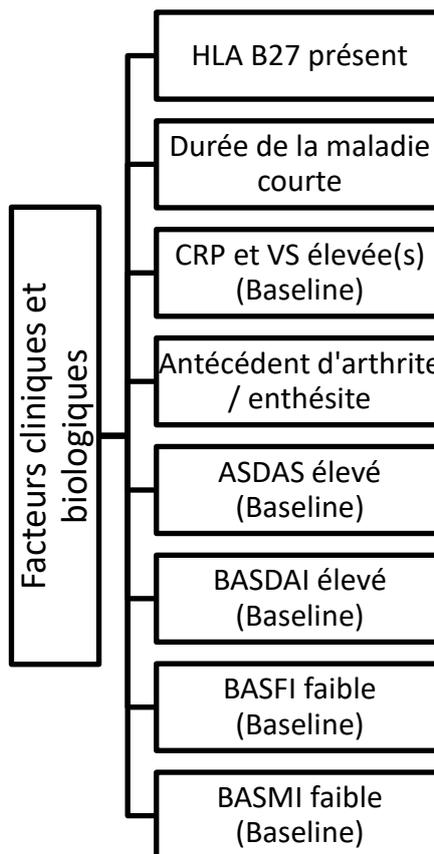


Figure 10 : Facteurs cliniques et biologiques de la SpA associés à une bonne réponse aux biothérapies

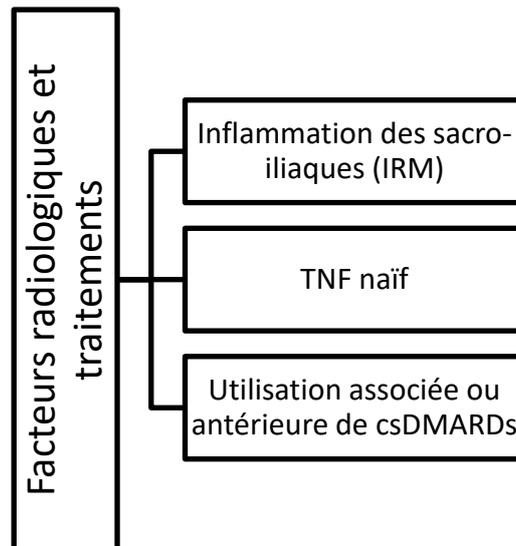


Figure 11 : Facteurs radiologiques et traitements associés à une bonne réponse aux biothérapies

IV.7.8. Les biomarqueurs

Commencent à émerger au sein de la littérature différents biomarqueurs : inflammatoire, osseux et du métabolisme du cartilage comme pouvant être utiles pour prédire la réponse du patient aux anti-TNFa.

Au sein de la revue de Arends et al. (25) plusieurs études proposent des biomarqueurs comme potentiels prédicteurs de bonne réponse aux anti-TNFa : elle cite Romero-Sanchez et al (122) qui a testé 22 cytokines et n'en n'a retrouvé simplement qu'une seule : **IL1-alfa** avant l'initiation du traitement capable de distinguer les répondeurs des non répondeurs.

Par ailleurs De Vries et al. (106) ont démontré qu'une élévation de la Serum amyloid A (**SAA**), un réactif à la phase aigüe, était associée à une réponse BASDAI50 en analyse univariée. Ils ont également démontré que l'association CRP et SAA élevée constituait un facteur prédictif de réponse BASDAI50 fort.

La **MMP-3** ou metalloproteinase-3, une enzyme qui intervient dans la dégradation des composants de la matrice extracellulaire, est un marqueur possible pour prédire la réponse aux anti TNFa selon Woo et al. (123).

Dans l'étude de Pedersen et al. (98) le **VEGF**, un biomarqueur qui intervient dans l'angiogénèse était élevé chez les patients qui atteignaient la réponse BASDAI50 et ASDAS alors que la glycoprotéine YKL-40 une protéine dans le cartilage était quant à elle diminuée. Les répondeurs avec le score ASDAS avaient des concentrations en IL-6 et CTX-II (un biomarqueur de la dégradation du cartilage) augmenté.

C'est bien ce que décrit l'étude de Visvanathan et al. (107). Dans cette étude, un grand nombre de patients atteints d'une spondyloarthrite ankylosante (AS) avec une concentration en **IL6** élevée avant le début du traitement a présenté une meilleure réponse BASDAI50 et ASAS 20 que ceux qui avaient une concentration plus faible.

Wagner et al. (124) ont testé 92 protéines dans le sérum et identifié que les concentrations augmentées en leptine (une hormone qui joue un rôle central dans le métabolisme des acides gras), en **IgM** ou immunoglobuline M et en VEGF constituaient des marqueurs prédictifs de bonne réponse (BASDAI50).

Wagner et al (124) ont aussi démontré que la concentration augmentée en insuline, une hormone sécrétée par le pancréas et qui intervient dans la régulation des acides

gras, ainsi que la concentration augmentée en procollagen type 1 N-Terminal peptide (**PINP**), un marqueur de la formation osseuse, représentaient des facteurs prédictifs de très bonne réponse ASAS 20.

Peng et al. (111) ont démontré le lien entre les cytokines inflammatoires **IL-17a** élevée, la CRP élevée et la réponse ASAS40 au traitement par anti-TNFa après application d'un modèle par régression logistique multivariées.

Dans l'étude de Schiotis et al. (42), ils cherchent à identifier des **SNPs** ou Single-nucleotide polymorphisme (variation d'une seule paire de bases dans la séquence du génome chez des individus de même espèce) comme prédicteurs de non-réponse au premier traitement par anti-TNFa chez des patients atteints de spondyloarthrite ankylosante (AS). Finalement 5 SNPs ont été retenus : rs917977, rs755622, rs1800896, rs3740691 et rs1061622.

Prajzlerova et al. (96) ont démontré le rôle du **miR-145** comme un marqueur de réponse thérapeutique BASDAI50 aux anti-TNFa chez des patients avec une spondyloarthrite ankylosante (AS). Le miRNA est un micro ARN, non codant et intervenant dans la régulation de la transcription de l'expression de certains gènes. Ces micro ARNs se séparent des cellules circulantes et restent stables dans la circulation sanguine, ils représentent un intérêt pour les doser.

Siebuhr et al. (104) proposent le **C1M** qui est un biomarqueur de la dégradation du collagène de type 1 et la CRP comme facteurs prédictifs de bonne réponse BASDAI50 lorsqu'ils sont augmentés chez des patients atteints de spondyloarthrite ankylosante (AS) et traités par Etanercept.

Liu et al. (125) ont démontré que la concentration en **IgG-GALACTOSYLATION** avec la présence du gène MYOM2(rs2292066) jouait un rôle dans la réponse au traitement. En effet l'immunoglobuline G joue un rôle important dans la réponse humorale en se liant sur l'antigène et le récepteur Fcγ (protéine transmembranaire) des cellules immunitaires. La baisse de l'immunoglobuline G est associée à une bonne réponse aux biothérapies.

Zhang et al. (21) Propose à travers une étude interventionnelle le marqueur : **(PBMC)CDC42** pour peripheral blood mononuclear cell, (cell division cycle 42). Le

CDC42 facilite la polarisation des macrophages vers le phénotype M2¹⁵, il permet de diminuer la libération de TNFa et favorise le maintien de l'homéostasie des cellules T en diminuant la différenciation en TH1 et TH17. C'est un marqueur qui participe dans de multiples maladies auto-immunes dont la spondyloarthrite ankylosante. Ainsi, le déficit en CDC42 lié à une élévation des cytokines pro-inflammatoires et l'activité de la maladie permet de prédire une mauvaise réponse au traitement (BASDAI50).

KIM et al. (126) proposent quant à eux le **SUVmax rachis corps entier (18)F-Na PET/CT** en comparant sa valeur chez des patients répondeurs et des patients non répondeurs. Le SUVmax pour Standardized Uptake Value maximum est l'index le plus communément utilisé pour caractériser la fixation du fluorodéoxyglucose (FDG) sur des structures organiques et notamment sur le rachis. La valeur du SUVmax (18) F-Na PET/CT était significativement plus élevée chez les patients répondeurs avec le critère BASDAI50%.

LEE et al. (127) propose dans le même thème : **le maximum LBR rachis entier F-18-F PECT/CT** avec une réponse sur le BASDAI score. LBR pour lesion-to-background ratio sur un rachis entier.

HU et al. (128) démontrent dans une étude randomisée contrôlée que le changement de concentration de la **calprotectine**, exprimée principalement par les neutrophiles et secrétée par les monocytes et les granulocytes au site d'inflammation, pourrait prédire une réponse ASAS40 favorable au traitement.

BIALY et al. (129) isolent deux polymorphismes d'interleukine : **IL5(rs2069812)** et **IL9(rs2069885)** appartenant au groupe TH2¹⁶ des cytokines pro-inflammatoires, pouvant prédisposer les patients à une réponse favorable aux anti-TNFi.

La baisse précoce de **sCTXZ** pour serum collagen-telopeptide, un marqueur de résorption osseuse, de dégradation cartilagineuse, chez des patients traités par anti-TNFa pourrait prédire une bonne réponse sur le long terme selon Pedersen et al (130).

LIU et al. (131) démontrent que la présence de **l'allèle G TNFa308 ou 238** chez des patients traités par Etanercept pourrait prédire la réponse au traitement.

¹⁵ Les macrophages M1 sont caractérisés par un phénotype pro-inflammatoire ainsi qu'une activité antimicrobienne, alors que les macrophages de type M2 sont impliqués dans des processus d'angiogenèse, de réparation ou encore de remodelage de la matrice.

¹⁶ Le groupe TH2 représente un ensemble d'interleukines : IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13 et IL25 qui interviennent dans les processus immuno-allergiques.

Dans l'article de HAN et al. (132), les auteurs recherchent à démontrer le rôle de **LncRNA-NEF** pour Long non coding RAN-neighboring enhancer of FOXA2, un ARN (Acide Ribo-Nucléique) impliqué dans la régulation de la transcription des gènes, dans la rechute de la spondyloarthrite ankylosante et la mauvaise réponse au traitement. Il pourrait réguler l'expression des protéines codant pour les gènes impliqués dans la progression de la maladie.

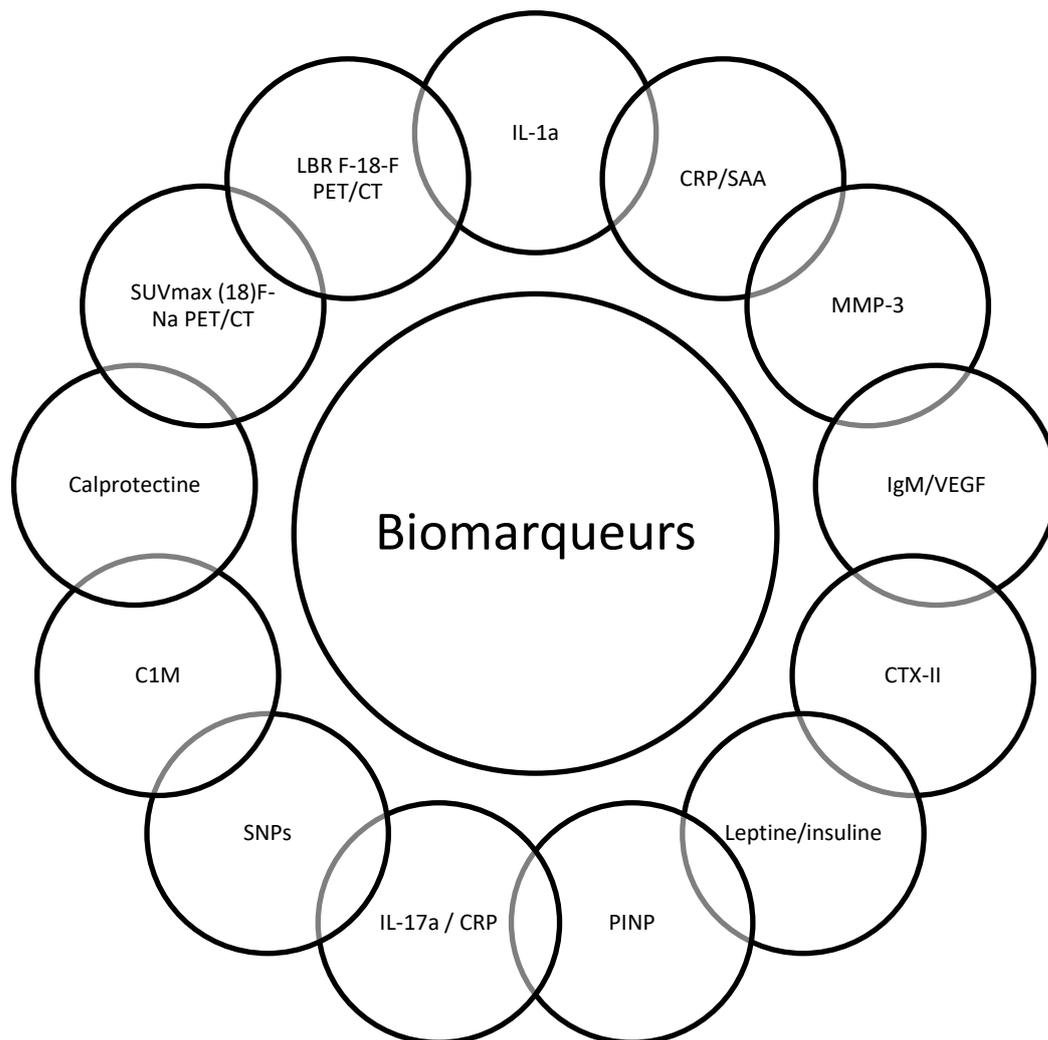


Figure 12 : Résumé des différents biomarqueurs impliqués dans la réponse aux biothérapies, *légende dans le tableau 8 ci-dessous.*

IL-1a	Cytokine pro-inflammatoire (fièvre et sepsis).	Les différents biomarqueurs
CRP/SAA	Protéine C-réactive et Serum Amyloïd A, produites par le foie, apparaissent lors d'un processus inflammatoire.	
MMP-3	Matrix metalloproteinase-3, enzyme impliquée dans la dégradation de la matrice extra-cellulaire et le remodelage tissulaire notamment dans les processus inflammatoires ou néoplasiques.	
IgM/VEGF	Immunoglobulines M, anticorps sécrété par les plasmocytes en présence d'un antigène. VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor, protéine produite pour favoriser l'angiogenèse notamment dans les processus inflammatoires ou néoplasiques.	
CTX-II	Peptide C terminal du collagène II, marqueur de dégradation cartilagineuse.	
Leptine /insuline	Leptine, hormone synthétisée par les adipocytes et insuline, hormone produite par les cellules bêta des îlots de Langerhans au sein du pancréas. Hormones impliquées dans les processus inflammatoires.	
PINP	Procollagen I N-Terminal Propeptide, impliqué dans le remodelage osseux et la dégradation du cartilage.	
IL-17a/CRP	Interleukine 17a, cytokine impliquée dans la chronicité des processus inflammatoires.	
SNPs	Single-Nucleotide-Polymorphism, marqueur génétique soumis à des variations inter-individuelles au sein de la séquence d'ADN de chaque individu pourrait être associé au développement de maladies et pourrait prédire la réponse au traitement de certaines pathologies.	
C1M	Peptide du collagène de type 1 impliqué dans la dégradation du collagène de type 1 et la résorption osseuse.	
Calprotectine	Protéine produite par les neutrophiles et les globules blancs lors de processus inflammatoires notamment digestifs.	
SUVmax (18)F-Na PET/CT	Valeur maximale de la fixation d'une zone pathologique au produit de contraste 18 F-Na au TEP scanner (exemple, valeur maximale de fixation du produit de contraste sur une articulation sacro-iliaque dans le cadre d'une pathologie inflammatoire SpA).	
LBR F-18-F PET/CT	Lésion to background ratio, rapport de la fixation d'une lésion calculée en divisant le SUVmax décrit ci-dessus par le SUV moyen du foie.	

Tableau 8 : Résumé des différents biomarqueurs impliqués dans la réponse aux biothérapies

IV.7.9. Illustration statistique des principaux facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies

IV.7.9.1. Études de cohorte évaluant le sexe masculin

15 études de cohorte étudient le sexe masculin comme facteur prédictif de bonne et mauvaise réponse aux biothérapies à 3 mois, 6 mois, 1 an, 2 ans et 5 ans en fonction des critères de réponse ASAS PR, ASAS 20/40, ASDAS et BASDAI 50 %. (Tableau 9 et Figure 13)

Régression logistique	Analyse bivariée			
	Facteurs	OR	CI-	CI+
Perrota et al. 2014 Ada, Eta, IFX (1 an) ASAS PR	2,05	1,09	3,84	0,02
Arends et al. 2011 Ada, Eta, IFX (3 mois) ASAS 20	3,151	1,58	6,285	0,001
Arends et al. 2011 Ada, Eta, IFX (6 mois) ASAS 20	2,991	1,519	5,89	0,002
Hebeisen et al. 2018 Eta, Ada, Gol, Cert, IFX (1 an) ASAS 20	0,34	0,16	0,71	0,005
Pons et al. 2021 Eta, Ada, IFX et Gol (5 ans) ASAS 40	1,5	1,1	2,1	0,04
Arends et al. 2011 Ada, Eta, IFX (6 mois) ASAS 40	2,488	1,235	5,014	P<0,05
Hebeisen et al. 2018 Eta, Ada, Gol, Cert, IFX (1 an) ASAS 40	0,44	0,21	0,91	0,03
Benavent et al. 2022 TNFi (2 ans) ASDAS	4,01	1,83	8,77	P<0,05
Ornbjerg et al. 2022 Ada, Eta, IFX (6 mois) ASDAS	1,5	1,26	1,79	P<0,05
Ornbjerg et al. 2022 Ada, Eta, IFX (1 an) ASDAS	1,4	1,28	1,54	P<0,05
Hebeisen et al. 2018 Eta, Ada, Gol, Cert, IFX (1 an) ASDAS	0,26	0,09	0,67	0,007
Benavent et al. 2022 TNFi (2 ans) BASDAI50%	3,19	1,46	6,99	P<0,05
Arends et al. 2011 Ada, Eta, IFX (3 mois) BASDAI50%	2,572	1,346	4,913	P<0,05
Arends et al. 2011 Ada, Eta, IFX (6 mois) BASDAI50%	2,598	1,302	5,186	P<0,05
Kristensen et al. 2010 Eta, Ada et IFX (2ans) BASDAI50%	0,36	0,19	0,68	0,01

Tableau 9 : Études de cohorte étudiant le sexe masculin

Légende des cases grises : p significatif dans l'article mais pas de valeur disponible.

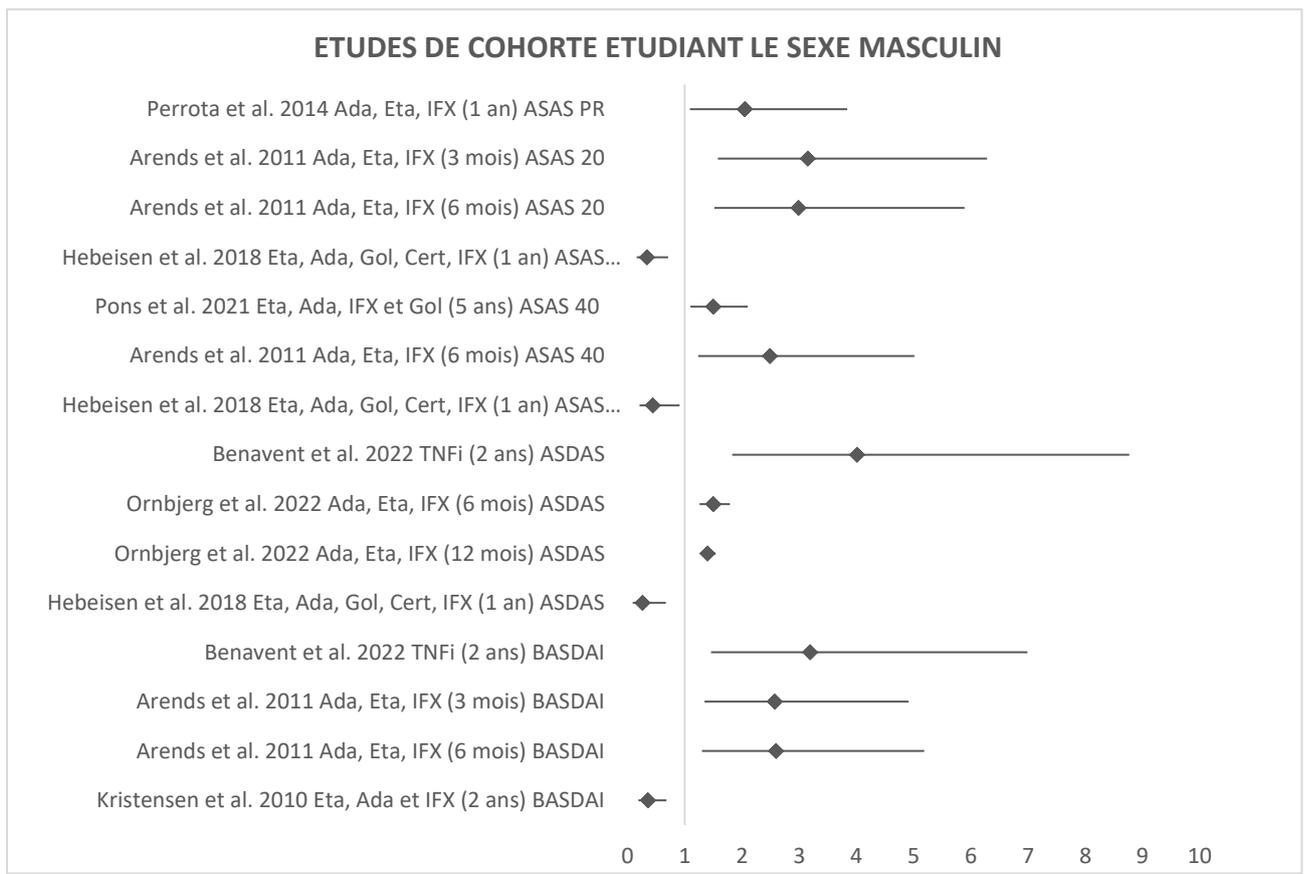


Figure 13 : Études de cohorte étudiant le sexe masculin

11 études de cohorte montrent que le sexe masculin est un facteur prédictif de bonne réponse. A contrario, 4 études sont associées à une mauvaise réponse aux biothérapies (Figure 13).

IV.7.9.2. Études de cohorte évaluant le caractère HLA B27 présent

7 études étudient le caractère HLA B27 + comme étant un facteur prédictif de bonne réponse aux biothérapies à 3 mois, 1 an, 2 ans et 5 ans avec les critères de réponse ASAS PR, ASAS 40, ASDAS et BASDAI 50%. (Tableau 10 et Figure 14)

Régression logistique	Analyse bivariée			
Facteurs	OR	CI-	CI+	p
Rudwaleit et al. 2009 Ada (3 mois) ASAS PR	2,2	1,1	3,45	0,001
Rudwaleit et al. 2009 Ada (3 mois) ASAS 40	1,6	1,12	2,28	0,009
Pons et al. 2021 Eta, Ada, IFX, Gol (5 ans) ASAS 40	1,4	1,1	2	0,03
Benavent et al. 2022 TNFi (2 ans) ASDAS	4,3	1,68	11,01	P<0,05
Ornbjerg et al. 2022 Ada, Eta, IFX (6 mois) ASDAS	1,91	1,46	2,51	P<0,05
Ornbjerg et al. 2022 Ada, Eta, IFX (12 mois) ASDAS	1,5	1,31	1,72	P<0,05
Rudwaleit et al. 2009 Ada (3 mois) BASDAI50%	1,77	1,25	2,49	0,001

Tableau 10 : Études de cohorte étudiant le caractère HLA B27 présent

Légende des cases grises : p significatif dans l'article mais pas de valeur disponible.

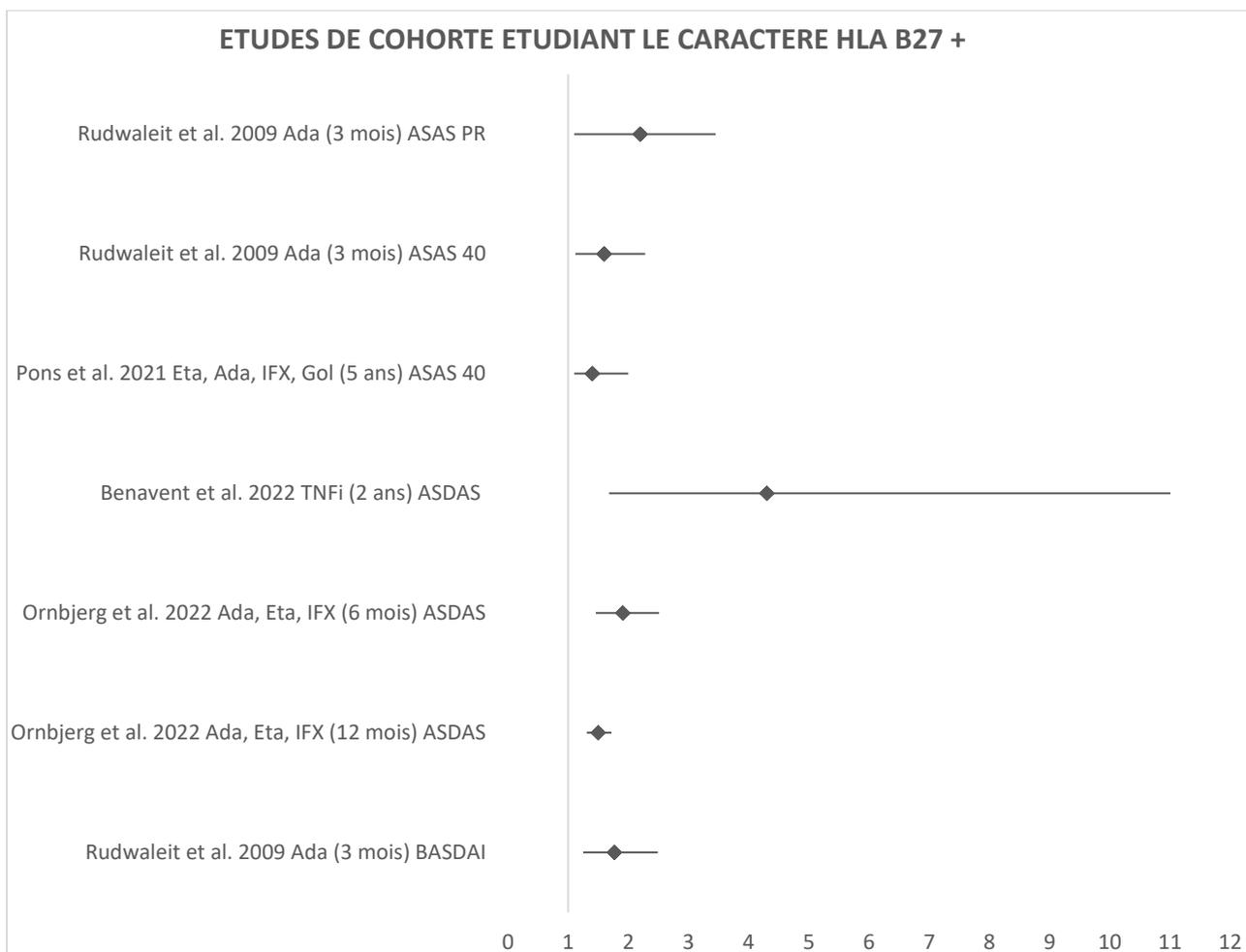


Figure 14 : Études de cohorte étudiant le caractère HLA B27 présent

IV.7.9.3. Études de cohorte évaluant la CRP élevée (baseline)

10 études de cohorte montrent la CRP élevée (baseline) comme un facteur prédictif de bonne réponse aux biothérapies avec les critères de réponse ASAS PR, ASAS 20/40, ASDAS et BASDAI 50%. (Tableau 11 et Figure 15)

Régression logistique	Analyse bivariée			
	Facteurs	OR	CI-	CI+
Rudwaleit et al. 2009 Ada (3 mois) ASAS PR	1,2	1,12	1,28	0,001
Perrota et al. 2014 Ada, Eta, IFX (1 an) ASAS PR	2,44	1,21	4,93	0,03
Perrota et al. 2014 Ada, Eta, IFX (2 ans) ASAS PR	3,39	1,43	8,04	0,005
Arends et al. 2011 IFX, Eta, Ada (3 mois) ASAS 20	1,021	1,003	1,04	0,025
Rudwaleit et al. 2009 Ada (3 mois) ASAS 40	1,17	1,09	1,25	0,001
Ornbjerg et al. 2022 Ada, Eta, IFX (6 mois) ASDAS	4,03	3,36	4,85	P<0,05
Ornbjerg et al. 2022 Ada, Eta, IFX (12 mois) ASDAS	1,31	1,17	1,47	P<0,05
Rudwaleit et al. 2009 Ada (3 mois) BASDAI50%	1,23	1,15	1,32	0,001
De Vries. 2009 Eta et IFX (3 mois) BASDAI50%	2,8	1,3	5,7	0,0001
Arends et al. 2011 Ada, Eta, IFX (3 mois) BASDAI50%	1,025	1,008	1,042	P<0,05

Tableau 11 : Études de cohorte étudiant la CRP élevée (Baseline)

Légende des cases grises : p significatif dans l'article mais pas de valeur disponible.

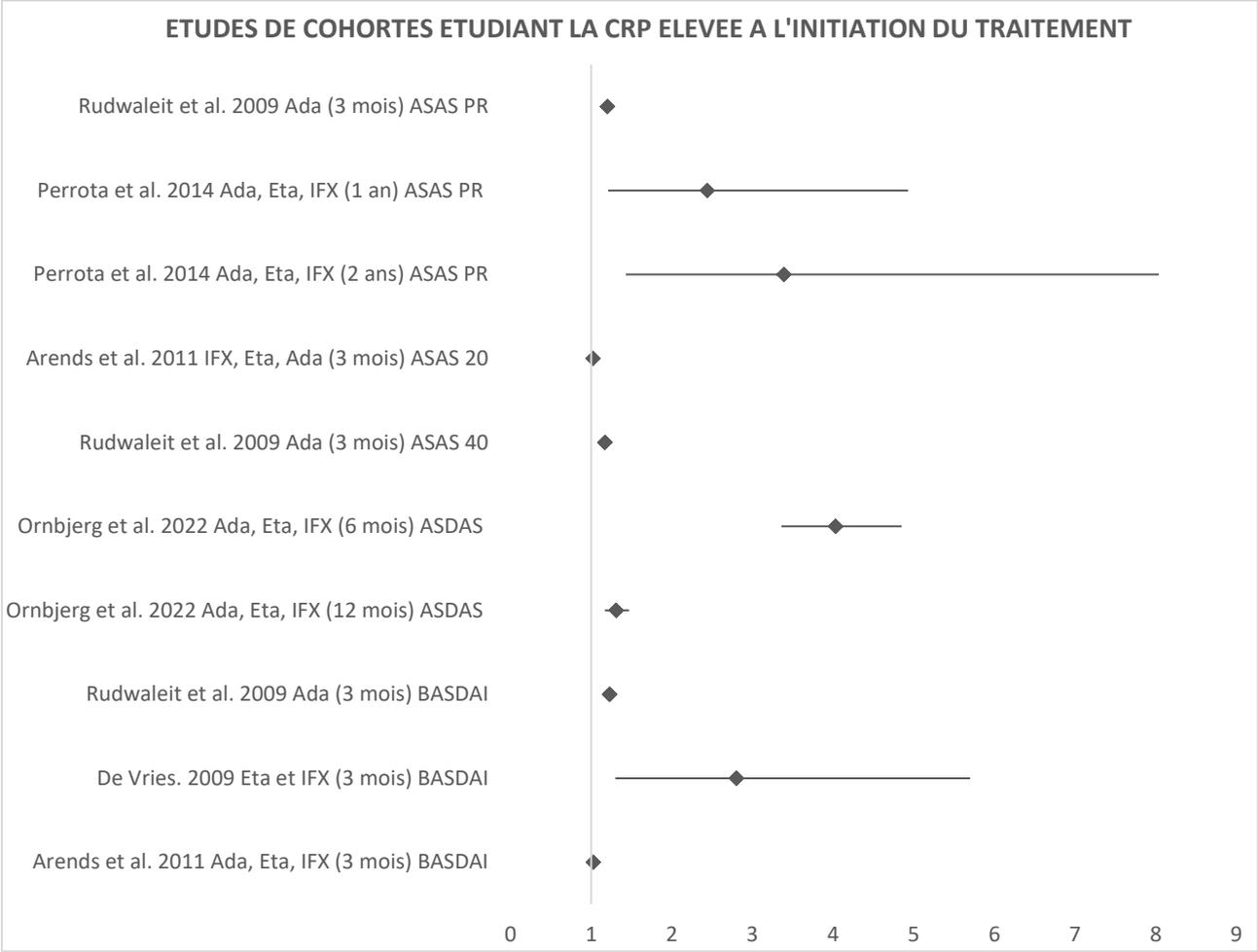


Figure 15 : Études de cohorte étudiant la CRP élevée (Baseline)

D'autres facteurs prédictifs de bonne réponse aux biothérapies existent mais n'ont pu être comparés au sein de graphiques car le nombre d'études disponibles pour la comparaison est insuffisant. Nous allons néanmoins les résumer brièvement.

L'éducation avec un grade de préférence universitaire est décrit dans l'étude de *Macfarlane et al.* 2020 comme un facteur de bonne réponse au traitement à 14 semaines avec un OR à 2.31 (IC1.24-4.3) pour le critère de réponse ASAS 20, un OR à 3.09 (IC1.63-5.85) pour le critère de réponse ASAS 40 et un OR à 2.64 (IC1.26-5.53) pour le critère de réponse ASDAS.

La vitesse de sédimentation ou VS élevée (Baseline) est décrit dans 3 études comme un facteur de bonne réponse aux biothérapies, avec un OR à 3.06 (IC1.14-8.15) $p=0.02$ et le critère de réponse ASAS PR dans l'étude de *Perrota et al.* 2014, un OR de 1.023 (IC1.005-1.041) $p=0.014$ avec le critère de réponse ASAS 20 dans l'étude de *Arends et al.* 2011 et pour finir un OR à 1.026 (IC1.009-1.042) et le critère de réponse BASDAI 50%, dans l'étude de *Arends et al.* 2011.

Le score ASDAS élevé à l'initiation du traitement (Baseline). Les études de *Arends et al.* 2011 (OR 1.721, IC1.159-2.555) et *Macfarlane et al.* 2020 (OR 1.4, IC1.1-1.8) montrent un lien entre ce facteur et une bonne réponse aux biothérapies avec le critère de réponse ASAS 40 à 6 mois et 14 semaines respectivement.

Dans le même registre, **le score BASMI** faible à l'initiation du traitement, est décrit dans l'étude de *Perrota et al.* 2014 OR 3.44 (IC1.28-9.11) $p=0.01$ comme un facteur de bonne réponse aux biothérapies avec le critère de réponse ASAS PR.

Un antécédent ou la présence d'une arthrite ou enthésite est décrit dans l'étude de *Arends et al.* 2011 comme un facteur prédictif de bonne réponse avec le critère de réponse BASDAI 50% : OR à 4.991 (IC2.054-12.124).

L'utilisation associée ou antérieure de csDMARDs aux biothérapies est décrit comme un facteur prédictif de bonne réponse avec le critère de réponse BASDAI 50% : dans l'étude de *Benavent et al.* 2022 OR 3.07 (IC1.39-6.78).

IV.7.9.4. Études de cohorte évaluant le tabac

Parmi 6 études, 5 études de cohorte montrent que le tabac est un facteur prédictif de mauvaise réponse aux biothérapies à 14 semaines, 6 mois et 1 an avec les critères de réponse ASAS 40, ASDAS \leq 2 et BASDAI 50%. L'étude de Ornbjerg et al. 2022 Ada, Eta, IFX (12 mois) ASDAS n'est pas significative ($p>0,05$). (Tableau 12 et Figure 16)

Régression logistique	Analyse bivariée			
Facteurs	OR	CI-	CI+	p
Ciuera et al. 2016 Ada, Eta, IFX, Gol et Cert (1 an) ASAS 40	0,43	0,24	0,76	0,004
Ornbjerg et al. 2022 Ada, Eta et IFX (6 mois) ASDAS	0,78	0,64	0,95	P<0,05
Ornbjerg et al. 2022 Ada, Eta et IFX (12 mois) ASDAS	0,82	0,82	0,74	0,92
Ciuera et al. 2016 Ada, Eta, IFX, Gol et Cert (1 an) ASDAS	0,43	0,23	0,82	0,01
Macfarlane et al. 2020 TNF naïf (14 semaines) ASDAS \leq 2	0,3	0,1	0,97	P<0,05
Glintborg et al. 2016 IFX, Ada et Eta (6 mois) BASDAI50%	0,48	0,35	0,65	0,0001

Tableau 12 : Études de cohorte étudiant le tabac

Légende des cases grises : p significatif dans l'article mais pas de valeur disponible.

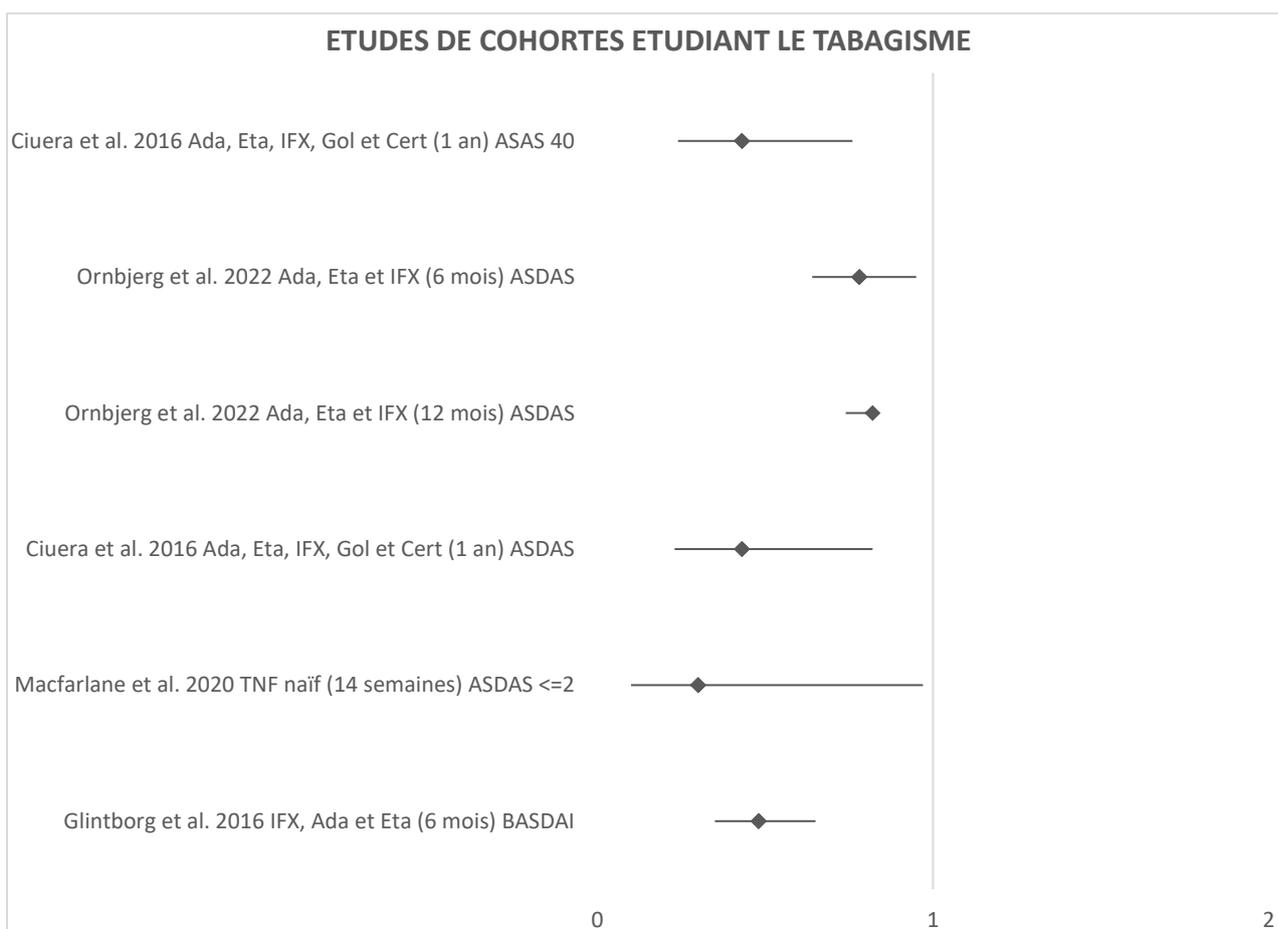


Figure 16 : Études de cohorte étudiant le tabac

Pour faire écho aux facteurs prédictifs de bonne réponse, des facteurs prédictifs de mauvaise réponse non pas été, non plus représentés, par manque d'études pour comparaison. Nous allons donc les lister brièvement.

Le fait de travailler à temps partiel OR 0.48 (IC0.25-0.92), **d'être sans emploi** OR 0.26 (IC0.14-0.49) ont été décrit dans l'étude de Mcfarlane et al. 2020 à 14 semaines comme des facteurs prédictifs de mauvaise réponse avec le critère de réponse ASAS 20. Avec le critère de réponse ASAS 40 : l'emploi à temps partiel OR 0.36 (IC0.17-0.77) et être sans emploi OR 0.19 (IC0.09-0.43) et enfin avec le critère de réponse ASDAS (<2.1) OR 0.23 (IC0.09-0.57) et OR 0.39 (IC0.18-0.82) avec ASDAS (≥ 1 réduction) pour l'emploi à temps partiel et OR 0.04 (IC0.01-0.18) avec ASDAS (<2.1) et OR 0.32 (IC0.16-0.65) avec ASDAS (≥ 1) lorsque l'on est sans emploi.

Les difficultés d'accès aux soins maximum (échelle à 5/5) dans l'étude de Mcfarlane et al. 2020 sont décrit comme un facteur prédictif de mauvaise réponse aux biothérapies à 14 semaines avec le critère de réponse ASAS 40 : OR 0.41 (IC0.18-0.93), avec le critère de réponse ASDAS (<2.1) OR 0.36 (IC0.14-0.93) et enfin avec le critère de réponse ASDAS (≥ 1) : OR 0.45 (IC 0.21-0.99).

L'IMC élevé apparaît dans l'étude de Mcfarlane et al. 2020 à 14 semaines comme un facteur prédictif de mauvaise réponse avec le critère de réponse ASAS 20 : OR 0.95 (IC0.91-0.99) et avec le critère de réponse ASAS 40 : OR 0.95 (IC0.9-0.99).

Le nombre de comorbidités important est décrit dans l'étude de Mcfarlane et al. 2020 à 14 semaines comme un facteur de mauvaise réponse avec le critère ASAS 20 : OR 0.65 (IC0.5-0.84), avec le critère de réponse ASAS 40 : OR 0.57 (IC0.42-0.79) et avec les critères de réponse ASDAS (<2.1) : OR 0.51 (IC0.35-0.75), ASDAS (≥ 1) : OR 0.6 (IC0.44-0.82).

Le score ASQoL lorsque celui-ci est élevé à l'initiation du traitement correspond à un facteur prédictif de mauvaise réponse notamment dans l'étude de Mcfarlane et al. 2020 à 14 semaines avec les critères de réponse ASAS 20 : OR 0.93 (IC0.88-0.98), ASAS40 : OR 0.95 (IC 0.9-0.99) et ASDAS (≥ 1 réduction) : OR 0.82 (IC0.76-0.88).

La fatigue, en cm (VAS : visual analogic scale) : facteur prédictif de mauvaise réponse avec un OR à 0.87 (IC0.8-0.93) avec le critère de réponse ASDAS ≥ 1 dans l'étude de Mcfarlane et al. 2020 à 14 semaines.

L'insomnie apparaît dans une seule étude (Mcfarlane et al. 2020 à 14 semaines) comme un facteur prédictif de mauvaise réponse avec un OR à 0.94 (IC0.89-0.98).

Les déficiences, l'anxiété (échelle HADs) et la dépression apparaissent dans la même étude : McFarlane et al. 2020 à 14 semaines comme des facteurs prédictifs de mauvaise réponse avec le critère ASAS 20 : OR 0.99 (IC0.98-0.99), OR 0.93 (IC0.88-0.97) et OR 0.91 (IC0.86-0.86) respectivement ; avec le critère de réponse ASDAS ≥ 1 : OR 0.98 (IC0.96-0.99), OR 0.87 (IC0.81-0.93) et OR 0.86 (IC0.8-0.93) respectivement.

Pour terminer, **la fibromyalgie**, apparaît comme un facteur prédictif de mauvaise réponse aux biothérapies dans l'étude Molto et al. 2018 avec le critère de réponse ASAS 20 : OR 0.6 (IC0.4-0.9) $p=0.008$, avec le critère de réponse ASAS 40 : OR 0.5 (IC0.3-0.8) $p=0.001$, avec le critère de réponse ASDAS MI : OR 0.5 (IC0.3-0.7) $p=0.001$ et avec le critère de réponse ASDAS ID : OR 0.4 (IC0.3-0.7) $p=0.001$.

IV.7.9.5. Études essais contrôlés et randomisés étudiant la CRP élevée à l'initiation du traitement (baseline)

Parmi les 5 études, 3 essais contrôlés et randomisés montrent que la CRP élevée est associée à une bonne réponse aux biothérapies avec les critères de réponse ASAS PR et ASAS 40. 2 études ne sont pas significatives bien que l'OR et l'IC ne croisent pas la valeur 1 : Davis et al. 2005 ($p > 0,05$) et Rudwaleit et al. 2004 ($p > 0,05$). (Tableau 13 et Figure 17)

Régression logistique	Analyse bivariée				
	Facteurs	OR	CI-	CI+	p
Sieper et al. 2019 Ada (12 semaines) ASAS PR		1,022	1,009	1,035	P<0,05
Davis et al. 2005 Eta (24 semaines) ASAS 20		1,66	1,36	2,02	0,96
Peng et al. 2022 Ada (12 semaines) ASAS 40		1,047	1,012	1,084	P<0,05
Sieper et al. 2019 Ada (12 semaines) ASAS 40		1,035	1,017	1,054	P<0,05
Rudwaleit et al. 2004 IFX et Ada (12 semaines) BASDAI		1,02	1,001	1,04	0,75

Tableau 13 : Études essais randomisés et contrôlés étudiant la CRP élevée
Légende des cases grises : p significatif dans l'article mais pas de valeur disponible.

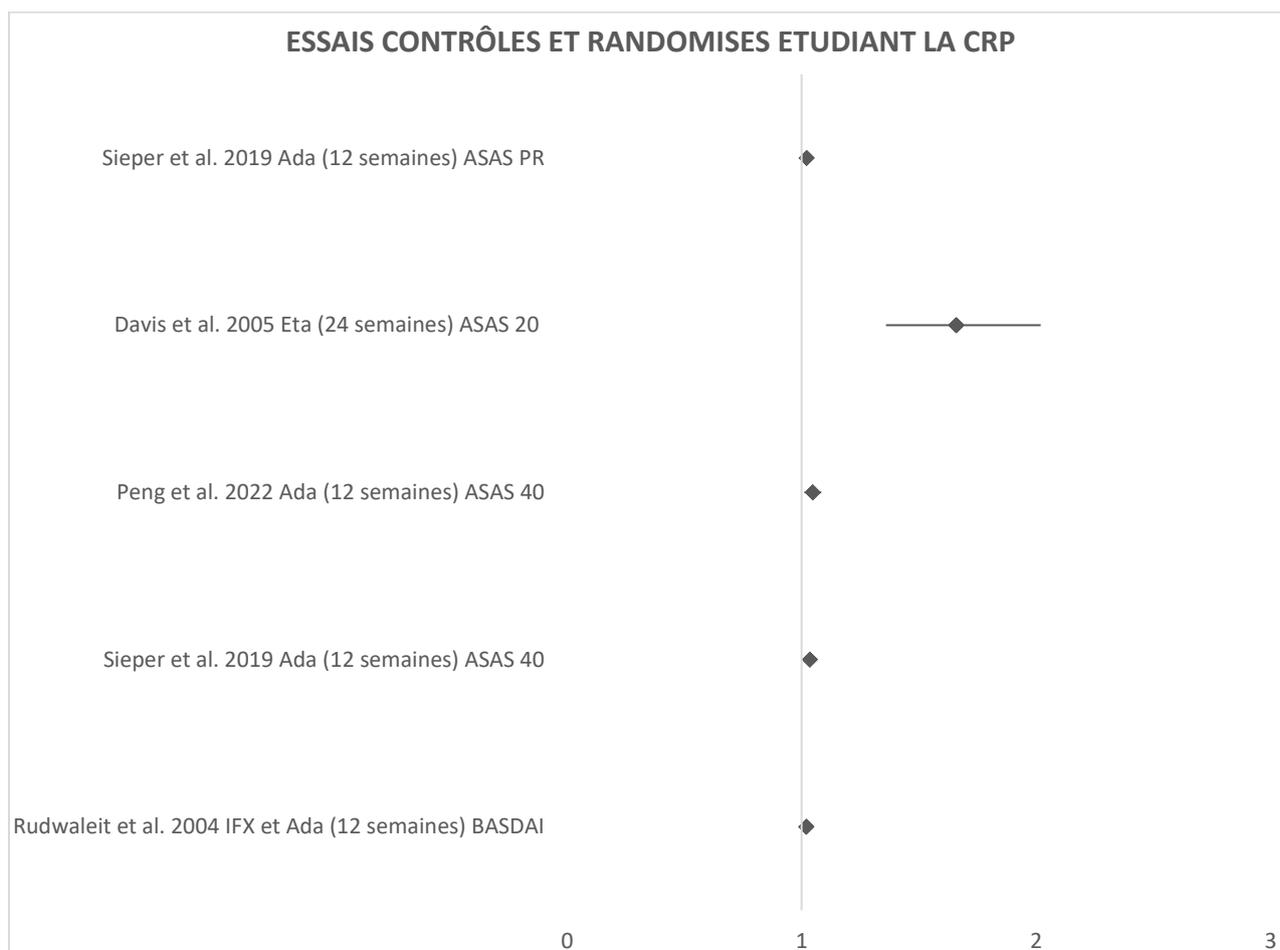


Figure 17 : Études essais randomisés et contrôlés étudiant la CRP élevée

Les 3 études montrant un lien statistique entre la CRP élevée et une bonne réponse aux biothérapies ont un OR proche de 1 et un intervalle de confiance étroit. (Figure 17)

IV.7.9.6. Études essais contrôlés et randomisés étudiant l'âge > 45 ans

6 études montrent que l'âge > 45 ans est un facteur prédictif de mauvaise réponse aux biothérapies à 12 semaines avec les critères de réponse ASAS PR, ASAS 20/40 et BASDAI 50%. (Tableau 14 et Figure 18)

Régression logistique	Analyse bivariée			
	OR	CI-	CI+	p
Facteurs				
Sieper et al. 2012 Ada (1 an) ASAS PR	0,98	0,97	0,99	P<0,05
Sieper et al. 2012 Ada (5 an) ASAS PR	0,98	0,96	0,98	P<0,05
Sieper et al. 2019 Ada (12 semaines) ASAS PR	0,257	0,114	0,581	0,001
Sieper et al. 2019 Ada (12 semaines) ASAS 40	0,573	0,376	0,874	0,0096
Sieper et al. 2019 Ada (12 semaines) ASDAS	0,387	0,229	0,655	0,001
Sieper et al. 2019 Ada (12 semaines) ASDAS	0,967	0,948	0,986	0,0008

Tableau 14 : Études essais contrôlés et randomisés étudiant l'âge > 45 ans
Légende des cases grises : p significatif dans l'article mais pas de valeur disponible.

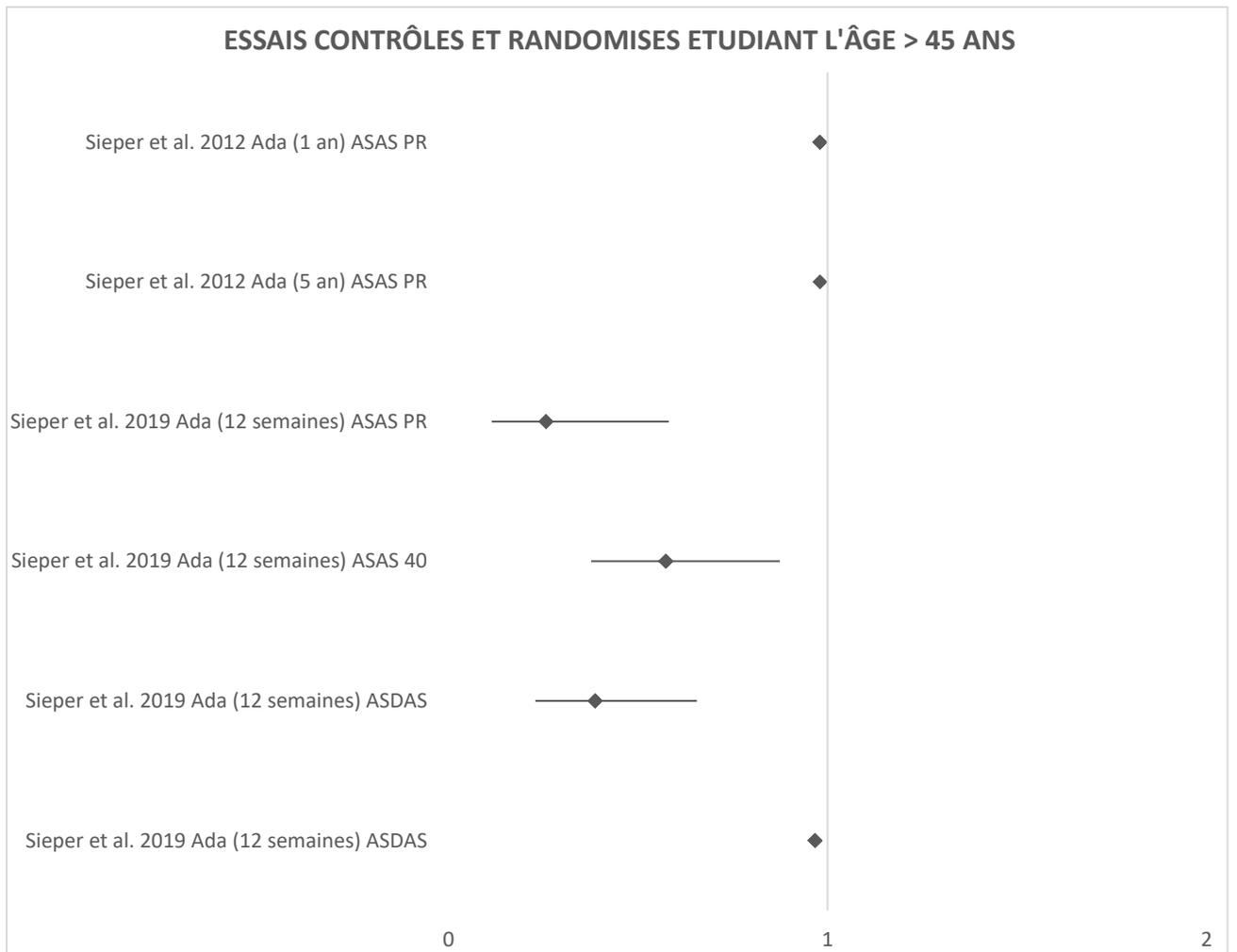


Figure 18: Études essais contrôlés et randomisés étudiant l'âge > 45 ans

Par manque d'études, des facteurs prédictifs de bonne et de mauvaise réponse n'ont pas été représentés plus haut. Nous allons tout d'abord énumérer les facteurs de bonne réponse puis nous terminerons par les facteurs de mauvaise réponse aux biothérapies.

Concernant les facteurs de bonne réponse:

Le sexe masculin qui apparaît dans une seule étude, Sieper et al. 2019, avec des critères de réponses différents, à 12 semaines, 24 semaines et 1 an. Tout d'abord avec ASAS PR : OR 1.933 (IC 1.238-3.019) $p=0.004$, avec ASAS 40 : OR 2.174 (IC1.516-3.116) $p=0.0001$, ASDAS ID : OR 2.43 (IC1.643-3.592) $p=0.001$ et ASDAS MI : OR 2.744 (IC1.821-4.136) $p=0.0001$.

HLA B27 présent, qui apparaît aussi dans l'étude de Sieper et al. 2019, avec le critère de réponse ASAS PR à 12 semaines : OR 2.319 (IC1.229-4.377) $p=0.009$, le critère de réponse ASDAS ID à 12 semaines : OR 2.163 (IC1.311-3.569) $p=0.003$ et ASDAS MI à 12 semaines : OR 2.07 (IC1.254-3.419) $p=0.0045$.

La raideur matinale (Morning Stiffness) est décrit dans l'étude de Sieper et al. 2019 avec le critère de réponse ASAS 40 à 12 semaines : OR 1.195 (IC1.08-1.323) $p=0.0005$ et avec le critère de réponse ASDAS ID avec un OR à 1.215 (IC1.078-1.369) $p=0.001$.

Un SPARCC MRI score élevé, signifiant une inflammation importante des sacro-iliaques apparaît dans l'étude de Sieper et al. 2019 à 12 semaines comme un facteur de bonne réponse avec le critère de réponse ASAS PR : OR 1.032 (IC1.015-1.05) $p=0.001$, avec le critère de réponse ASAS 40 : OR 1.024 (IC1.005-1.044) $p=0.0138$, avec le critère de réponse ASDAS ID : OR 1.029 (IC1.012-1.047) et avec le critère de réponse ASDAS MI : OR 1.03 (IC1.01-1.05) $p=0.0028$.

Concernant les facteurs de mauvaise réponse:

La CRP à l'initiation lorsqu'elle est faible ou normale est décrite dans l'étude de Sieper et al. 2012 à 1 an et à 5 ans : OR 0.62 (IC0.4-1) $p=0.048$ avec le critère de réponse ASDAS ID comme un facteur de mauvaise réponse.

La présence de syndesmophytes à l'initiation du traitement : dans l'étude de Sieper et al. 2012 à 1 an avec le critère de réponse ASAS PR : OR 0.29 (IC0.13-0.65) $p=0.003$ et avec le critère de réponse ASDAS ID : OR 0.35 (IC0.16-0.78) $p=0.01$.

Une altération avec une **raideur matinale** importante de manière globale au réveil (question 5 du score BASDAI) et une longue durée de raideur au réveil (question 6 du score de BASDAI) apparaît comme un facteur de mauvaise réponse au traitement dans l'étude Sieper et al. 2012 à 1 an et à 5 ans : OR 0.87 (IC0.77-0.97) $p=0.015$.

Une forte incapacité fonctionnelle calculée au moyen du score HAQ-S est décrite comme un facteur de mauvaise réponse notamment dans l'étude de Sieper et al. 2019 à 12 semaines avec le critère de réponse ASAS PR : OR 0.521 (IC0.341-0.796) $p=0.003$ et avec le critère de réponse ASAS 40 : OR 0.609 (IC0.429-0.864) $p=0.0054$.

Un score BASFI élevé à l'initiation du traitement (Baseline). L'étude de Sieper et al. 2019 à 12 semaines avec le critère de réponse ASDAS montre par exemple un lien entre ce facteur et une mauvaise réponse aux biothérapies : OR 0.839 (IC0.756-0.93).

IV.7.9.7. HEATMAP des facteurs prédictifs de bonne réponse aux biothérapies (études de cohorte)

Études de cohorte (Facteurs prédictifs positifs)	Sexe masculin	HLA B27 Présent	CRP élevée
	Odd Ratio (OR)		
Rudwaleit et al. 2009 Ada (3 mois) ASAS PR	2,05	2,2	1,2
Perrota et al. 2014 Ada, Eta et IFX (1 an) ASAS PR	*	*	2,44
Perrota et al. 2014 Ada, Eta et IFX (2 ans) ASAS PR	*	*	3,39
Arends et al. 2011 Ada, Eta et IFX (3 mois) ASAS 20	3,151	*	1,021
Arends et al. 2011 Ada, Eta et IFX (6 mois) ASAS 20	2,991	*	*
Hebeisen et al. 2018 Ada, Eta, IFX, Cert, Gol (1 an) ASAS 20	0,34	*	*
Rudwaleit et al. 2009 Ada (3 mois) ASAS 40	*	1,6	1,17
Pons et al. 2021 Eta, Ada, IFX, Gol (5 ans) ASAS 40	1,5	1,4	*
Arends et al. 2011 IFX, Eta, Ada (3 mois) ASAS 40	*	*	*
Arends et al. 2011 IFX, Eta, Ada (6 mois) ASAS 40	2,488	*	*
Hebeisen et al. 2018 Ada, Eta, IFX, Cert, Gol (1 an) ASAS 40	0,44	*	*
Benavent et al. 2022 TNF (2 ans) ASDAS	4,01	4,3	*
Ornbjerg et al. 2022 Ada, Eta, IFX (6 mois) ASDAS	1,5	1,91	4,03
Ornbjerg et al. 2022 Ada, Eta, IFX (12 mois) ASDAS	1,4	1,5	1,31
Hebeisen et al. 2018 Ada, Eta, IFX, Cert, Gol (1 an) ASDAS	0,26	*	*
Shimabuco et al. 2018 IFX, Eta et Ada ASDAS	*	*	*
Rudwaleit et al. 2009 Ada (3 mois) BASDAI	*	1,77	1,23
De Vries et al. 2009 Eta et IFX (3 mois) BASDAI	*	*	2,8
Benavent et al. 2022 TNF (2 ans) BASDAI	3,19	*	*
Arends et al. 2011 IFX, Eta, Ada (3 mois) BASDAI	2,572	*	1,025
Arends et al. 2011 IFX, Eta, Ada (6 mois) BASDAI	2,598	*	*
Heinonen et al. 2015 TNF (2 ans) BASDAI	0,57	*	*
Kristensen et al. 2010 Eta, Ada et IFX (2 ans) BASDAI	0,36	*	*

Tableau 15 : Heatmap des facteurs prédictifs de bonne réponse (études de cohorte).

Légende : les OR vert (clair et foncé) sont inférieurs à 1 et ne montrent pas d'association, les OR jaunes et oranges sont supérieurs ou égaux à 1.4 et les OR rouges sont supérieurs à 4. Donnée manquante symbolisée par un astérisque *.

Cette HEATMAP (Tableau 15) montre des OR variables avec des OR < 1 donc associés à une mauvaise réponse aux biothérapies et des OR > 1 associés à une bonne réponse aux biothérapies. Quelques études montrent un lien avec une mauvaise réponse aux biothérapies comme c'est le cas de l'étude de Heinonen et al. 2015 pour le sexe masculin par exemple. Néanmoins, la majorité des études s'accorde pour montrer un lien statistique en faveur d'une bonne réponse aux biothérapies (couleurs chaudes : oranges/ rouges, donc Odd Ratio élevés).

IV.7.9.8. HEATMAP des facteurs prédictifs de bonne réponse aux biothérapies (études essais randomisés et contrôlés)

Essais contrôlés et randomisés (Facteurs prédictifs positifs)	Sexe masculin	HLA B27 Présent	CRP élevée
	Odd Ratio (OR)		
Sieper et al. 2019 Ada (12 semaines) ASAS PR	1,933	2,319	1,022
Peng et al. 2022 Ada (12 semaines) ASAS 40	*	*	1,66
Sieper et al. 2019 Ada (12 semaines) ASAS 40	2,174	*	*
Sieper et al. 2012 Ada (1 an) ASDAS	*	*	1,047
Sieper et al. 2012 Ada (5 ans) ASDAS	*	*	1,035
Sieper et al. 2019 Ada (12 semaines) ADAS ID	2,43	2,163	*
Sieper et al. 2019 Ada (12 semaines) ASDAS MI	2,744	2,07	*
Rudwaleit et al. 2004 (12 semaines) BASDAI	*	*	1,02

Tableau 16 : Heatmap des facteurs prédictifs de bonne réponse aux biothérapies (essais randomisés et contrôlés).

Légende : les OR inférieure à 1,5 sont en vert, les OR supérieure à 1,5 et inférieure 2,5 sont en jaune/orange et les OR supérieure à 2.5 sont rouges. Donnée manquante symbolisé par un astérisque *.

Cette HEATMAP (Tableau 16) montre des OR statistiquement associés à une bonne réponse aux biothérapies. Graduellement, les OR s'échelonnent d'une valeur proche de 1 (vert) à une valeur >2,5 (tend vers le rouge). Les couleurs sont majoritairement chaudes à la lecture de ce tableau, donc en faveur d'Odd ratio élevés.

V. DISCUSSION

V.1. Analyse des résultats principaux

L'étude des facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies dans la spondyloarthrite axiale est un sujet de recherche important pour améliorer la prise en charge des patients atteints de cette pathologie. Les biothérapies, telles que les inhibiteurs du TNF-alpha (comme l'Adalimumab et l'Etanercept) et anti-IL-17, ont démontré leur efficacité dans le traitement de la spondyloarthrite ankylosante, mais la réponse varie d'un patient à l'autre.

Dans cette revue systématique de la littérature, nous avons recherché quels étaient les facteurs prédictifs de bonne et de mauvaise réponse aux biothérapies. Nous avons recensé tous les résultats disponibles au sein des différents articles.

Ainsi, on retrouve 65% d'études de cohortes (60 études) pour un total de 241275 patients, 20% d'essais contrôlés randomisés (18 études) pour un total de 4342 patients.

Nous avons rapporté **37 facteurs prédictifs** dont **18 facteurs prédictifs de bonne réponse** au traitement, au sein de **5 catégories** : les facteurs sociodémographiques, les facteurs cliniques et biologiques (auxquels sont intégrés les scores cliniques et évaluations), les facteurs radiologiques, les manifestations extra-articulaires et comorbidités et pour terminer, les traitements.

Les principaux facteurs prédictifs de bonne réponse sont : **le jeune âge** (27 études), **le sexe masculin** (31 études), **HLA B27+** (20 études), courte durée de la maladie (12 études), une **CRP élevée** au début de la maladie (42 études), une VS élevée (Baseline) (8 études), la présence d'arthrite(s) périphérique(s) (12 études), la présence d'inflammation sur les sacro-iliaques à l'imagerie (18 études), la douleur axiale rachis (5 études), l'élévation des scores à l'initiation : BASDAI (13 études), ASDAS-CRP (5 études). Des scores BASFI (18 études) et BASMI (7 études) faibles, l'absence de prise antérieure d'anti-TNF alpha (7 études) et pour finir, un antécédent d'enthésite dans l'histoire de la maladie (3 études).

Concernant les principaux facteurs prédictifs de mauvaise réponse, on retrouve : **le sexe féminin** (16 études), **l'IMC élevé** (9 études), **le tabac** (6 études), la **CRP normale ou basse** (7 études), les **comorbidités** (8 études), l'âge élevé au diagnostic (8 études). Par ailleurs il est relevé que l'ankylose des sacro-iliaques (3 études), le caractère non radiographique (2 études), l'utilisation antérieure d'anti-TNF alpha (3 études), les manifestations extra-articulaires dont les uvéites, le psoriasis, les MICI (2

études) et la fibromyalgie dans une étude, sont également représentés comme des facteurs prédictifs de mauvaise réponse au traitement.

Ces différents facteurs prédictifs de réponse au traitement correspondent essentiellement à des patients avec une spondyloarthrite axiale radiographique. Concernant les patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique, il existe peu d'études qui traitent des facteurs prédictifs. Celles-ci contiennent néanmoins plus de facteurs prédictifs de mauvaise réponse aux biothérapies, à savoir, une plus grande proportion de femmes et une CRP inférieure à la limite supérieure selon certaines études (55,67). D'autres études évoquent plus de manifestations périphériques : dactylites et enthésites, comme c'est le cas dans l'étude de cohorte prospective de CIUERA publiée en février 2022 (105), chez les patients avec une spondyloarthrite axiale non radiographique, et, finalement facteur de bonne réponse au traitement. Il est décrit par ailleurs que le maintien thérapeutique est plus court dans le groupe AxSpA non radiographique que dans le groupe AxSpA radiographique par manque d'efficacité (45,54).

Concernant le jeune âge, dans l'étude de Schramm-Luc et al. de 2018 (41), il existerait un lien entre les cellules CD8 du système immunitaire et la production de TNF α . Plus l'âge augmente et plus le nombre de cellules CD8 produisant du TNF α augmente, diminuant ainsi l'efficacité des anti-TNF.

Concernant le sexe, dans les différentes études, la population masculine est d'une part surreprésentée par rapport à la population féminine, avec une plus grande proportion de gènes HLA B27 positif (Van der Horst-Bruinsma et al. 2022(72)), des paramètres inflammatoires plus élevés : CRP (Van der Horst-Bruinsma et al. 2022(72)), plus d'atteintes radiographiques avec un score mSASSS¹⁷ (cf annexe) plus élevé (Van der Slik et al. 2019(59)), une plus forte prévalence de sacro-illite de grade IV (Lubrano et al. 2018(74)). Les patients masculins ont une meilleure adhérence au traitement (selon l'étude Glintborg et al. sur la différence entre les patients r-axSpa et nr-axSpA publiée en 2013(101)).

Concernant la population féminine : dans l'étude de Van der Horst-Bruinsma et al. paru en 2022(72), les femmes sont plus âgées au diagnostic, ont donc un délai diagnostic plus long que chez les hommes, elles restent plus longtemps symptomatiques avec un scores BASDAI élevé persistant et un PGA élevé (Van der Horst-Bruinsma et al. 2013(76)); elles ont un score MASES plus élevé (Neuenschwander et al. 2020(48)) et un score BASMI plus faible (Rusman et al. 2022(5)). On observe par ailleurs une plus faible proportion de gène HLAB27+ chez les femmes (Hebeisen et al. 2018(71)), de manifestations périphériques (Chimenti et al. 2021 (79)) et des paramètres inflammatoires plus faibles que chez les hommes : CRP (Van der Horst-Bruinsma et

¹⁷ Score mSASSS¹⁷ pour Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score est un score qui évalue l'impact des traitements sur la progression radiographique.

al. 2013 (76)). Pour finir les femmes ont une qualité de vie, AsQoL, altérée par rapport aux hommes (Van der Slik et al. 2019 (59)), elles ont plus de comorbidités : dépression, fibromyalgie, altération de l'état fonctionnel, fatigue (Chimenti et al. 2021 (79)). Le registre de Glinborg et al. de 2013 (101), décrit chez la population féminine une plus grande labilité à changer de traitement, avec une mauvaise adhérence et une mauvaise réponse à celui-ci.

Dans la revue d'Hélène Marzo-Ortega et al. publiée en 2022 (64) sur l'impact du sexe sur le diagnostic, la réponse au traitement et la qualité de vie des patients axSpA, celle-ci tente de trouver des arguments au sein des études issues de la littérature pour expliquer la différence entre les manifestations chez les hommes et chez les femmes : elle évoque le possible rôle de IL23 et IL17A dans les atteintes articulaires chez les hommes, le rôle de la testostérone dans le début et la sévérité de la spondyloarthrite axiale, a contrario du rôle des œstrogènes sur l'inflammation chez les femmes, de la croyance qu'ont un certain nombre de médecins sur la spondyloarthrite axiale comme étant une pathologie masculine, occasionnant un sous-diagnostic.

Nous pouvons retenir que les facteurs prédictifs de bonne réponse ne sont pas l'inverse des facteurs prédictifs de mauvaise réponse au traitement.

En effet, les facteurs prédictifs de mauvaise réponse au traitement de manière générale à savoir l'IMC, le tabac et les comorbidités ont une origine physiopathologique reconnue. L'IMC, qui est une mesure du poids corporel par rapport à la taille, peut avoir une influence sur la réponse au traitement (62). Par exemple, dans le domaine de la pharmacothérapie, la dose d'un médicament peut devoir être ajustée en fonction de l'IMC d'une personne. Les médicaments peuvent être métabolisés différemment chez les individus avec un IMC élevé ou faible, ce qui peut affecter leur efficacité et leur sécurité. L'IMC peut avoir un impact sur la biodisponibilité des médicaments dans la mesure où il peut influencer la distribution des médicaments dans le corps. Par exemple, la biodisponibilité d'un médicament liposoluble (qui se dissout dans les graisses) peut être affectée chez une personne ayant un pourcentage élevé de graisse corporelle, car le médicament peut être stocké dans les tissus adipeux plutôt que d'atteindre la circulation sanguine. De plus, l'IMC peut également influencer le métabolisme des médicaments, car certaines enzymes métabolisent les médicaments de manière différente en fonction de la composition corporelle. Le tabagisme est un facteur de risque bien connu pour de nombreuses conditions médicales, et il peut également influencer la réponse au traitement (102,119). Par exemple, les fumeurs peuvent avoir besoin de doses plus élevées de certains médicaments, comme les médicaments antipsychotiques, en raison de l'interaction du tabac avec le métabolisme des médicaments.

Par ailleurs, l'utilisation antérieure d'anti-TNF constitue un facteur de mauvaise réponse car il témoigne de l'échec répété à plusieurs lignes de traitement et finalement une pathologie inflammatoire difficile à stabiliser.

Sur le plan statistique, les études s'entendent pour montrer que les principaux facteurs représentés : la CRP élevée (Baseline), le sexe masculin ou encore le caractère HLA B27 présent sont associés à des facteurs prédictifs de bonne réponse aux biothérapies (Cf. respectivement les Figures 15 et 17, Figure 13, Figure 14 et Tableaux 11 et 13, Tableau 9, Tableau 10).

Parmi les facteurs prédictifs de mauvaise réponse aux biothérapies principalement représentés, les études montrent que le tabac est associé à une mauvaise réponse aux biothérapies, ainsi que l'âge >45 au diagnostic (Cf. respectivement les Figures 16 et 14 et les Tableaux 12 et 18).

De nombreux autres facteurs prédictifs de bonne et de mauvaise réponse aux biothérapies existent mais n'ont pu être représentés sous forme de Forrest Plot par manque d'étude, mais ont néanmoins été cités ci-dessus dans le corps de texte de la partie « résultats ».

Sur le plan biologique, nous avons relevé au sein de **20 études, 13 marqueurs** : inflammatoire, osseux et du métabolisme du cartilage, prédictifs de la réponse au traitement. Les biomarqueurs jouent un rôle essentiel en tant que facteurs prédictifs de réponse au traitement dans de nombreuses disciplines médicales. Ces biomarqueurs sont des indicateurs biologiques, généralement mesurables dans le sang, l'urine ou les tissus, qui fournissent des informations sur l'état de santé d'un individu, la progression de la maladie ou la réponse au traitement. L'identification de biomarqueurs spécifiques peut permettre aux professionnels de la santé de personnaliser les traitements, d'améliorer l'efficacité des thérapies et de réduire les effets indésirables.

L'identification et l'utilisation appropriée de biomarqueurs peuvent permettre une médecine plus personnalisée, où les traitements sont adaptés aux besoins individuels des patients. Cela peut aider à éviter des traitements inutiles, à optimiser l'efficacité des thérapies et à minimiser les effets secondaires. Cependant, il est important de noter que le développement et la validation de biomarqueurs nécessitent des études cliniques rigoureuses pour garantir leur fiabilité et leur pertinence.

V.2. Les forces et les limites de notre revue systématique de la littérature

Concernant les forces de cette analyse systématique de la littérature, elle a la particularité de couvrir une large période s'étendant des années 2000 (avènement des biothérapies) jusqu'à la fin de l'année 2022. Elle recouvre une majeure partie des études issues de la base de données PUBMED, qui traitent des facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies. Elle traite d'un sujet omniprésent dans la pratique professionnelle de chacun des rhumatologues. Elle aide le rhumatologue et le professionnel de santé à déterminer le ou les patient(s) susceptible de répondre aux traitements au travers d'une liste la plus complète possible de facteurs prédictifs illustrés pour les plus importants d'entre eux par des Forrest Plot et HEATMAP, faciles à comprendre.

Concernant les limites, cette revue systématique de la littérature souligne l'hétérogénéité des critères de réponse aux biothérapies utilisés selon les études. En effet, la majorité des études, 54%, utilisent le score BASDAI50% un critère pourtant subjectif, seulement 28% des études utilisent le score ASDAS, 11% des études utilisent ASAS PR, 14% utilisent le score ASAS20 et 26% utilisent le score ASAS40, un critère de réponse plus exigeant que les précédents. Par ailleurs, cette revue de la littérature n'utilise qu'une seule base de données : PUBMED. Il n'y a pas eu de recherche sur les autres sources de données, à savoir COCHRANE par exemple. Il n'y a pas eu non plus de recherche dans la littérature grise. La littérature grise correspond aux articles qui ne sont pas encore disponibles dans la littérature scientifique traditionnelle. Ils exigent une évaluation critique accrue car ils n'ont pas été soumis au même niveau de validation que les publications de revues à comité de lecture. Finalement, il est probable que cette revue ne recouvre pas l'ensemble des études traitant sur ce sujet durant cette période. Concernant l'analyse statistique, on observe sur les Forest Plot la présence d'un biais, le biais des petites études ou biais des études de petite taille. En effet, la petite taille de l'échantillon des études concernées tend à surestimer les résultats pour chacun des facteurs prédictifs de notre étude.

V.3. Perspectives d'avenir

En conclusion, notre étude traite d'un sujet qui suscite un intérêt toujours croissant des professionnels de santé et des patients, dans l'intérêt de comprendre pourquoi certains patients répondent mieux que d'autres aux biothérapies. Celle-ci a répertorié 37 facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies chez des patients atteints de spondyloarthrite axiale. Certains facteurs comme l'âge, le sexe, le caractère positif du HLA B27, l'inflammation biologique et l'inflammation sur l'imagerie sont très représentés dans un grand nombre d'études. Il serait intéressant de pouvoir séparer ces différents facteurs prédictifs en fonction des différentes biothérapies : anti-TNF et anti-IL17.

Il est important de noter toutefois que la réponse aux biothérapies peut varier d'un individu à l'autre, et ces facteurs prédictifs ne sont pas toujours déterminants. Le suivi médical régulier avec un rhumatologue est essentiel pour ajuster le traitement en fonction de la réponse individuelle du patient.

Par ailleurs, l'intelligence artificielle ou algorithme prédictif en médecine est un débat d'actualité à la fois encourageant, mais non dénué de contraintes notamment sur le plan médical, éthique et social(133). Nos facteurs prédictifs pourraient un jour, être intégrés au sein d'algorithme de stratégie thérapeutique.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Proft F, Poddubny D. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal*. juin 2018;10(5-6):129-39.
2. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *Journal of Autoimmunity*. févr 2014;48-49:128-33.
3. 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*. janv 2021;73(1):110-20.
4. 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*. déc 2016;18(1):196.
5. Rusman T, Nurmohamed M, Hoekstra S, van Denderen C, van Vollenhoven R, Boers M, et al. Disease activity in women with ankylosing spondylitis remains higher under Tumour Necrosis Factor inhibitor treatment than in men: a five-year observational study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2 nov 2022;51(6):506-12.
6. Aslam F, Chivers FS, Doshi KB, Chang-Miller A. Positive HLA-B27 and sacroiliitis is not always spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis*. déc 2019;22(12):2213-7.
7. Sieper J, Van Der Heijde D, Landewe 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). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 juin 2009;68(6):784-8.
8. Toussirot E. Pharmacological management of axial spondyloarthritis in adults. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 13 août 2019;20(12):1483-91.
9. Wendling D, Hecquet S, Fogel O, Letarouilly JG, Verhoeven F, Pham T, et al. 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. mai 2022;89(3):105344.
10. 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. *Revue du Rhumatisme*. mai 2022;89(3):210-22.
11. Jones A, Ciurtin C, Ismajli M, Leandro M, Sengupta R, Machado PM. Biologics for treating axial spondyloarthritis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 3 juin 2018;18(6):641-52.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *International Journal of Surgery*. 2010;8(5):336-41.
13. Deodhar et Yu - 2017 - Switching tumor necrosis factor inhibitors in the .pdf.
14. Sieper et al. - 2019 - Predictors of remission in patients with non-radio.pdf.
15. Arends et al. - 2012 - Baseline predictors of response to TNF- α blocking .pdf.
16. Sieper et al. - 2016 - Partial remission in ankylosing spondylitis and no.pdf.
17. Sieper et al. - 2012 - Early response to adalimumab predicts long-term re.pdf.
18. Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, et al. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years--early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology*. 1 sept 2011;50(9):1690-9.
19. 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 Golumumab in

- Patients With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology*. oct 2015;67(10):2702-12.
20. Davis JC, Cush JJ, Clegg DO, Inman RD, de VRIES T, Tsuji WH. Baseline Factors That Influence ASAS 20 Response in Patients with Ankylosing Spondylitis Treated With Etanercept. *The Journal of Rheumatology*.
 21. Zhang Q, Jin D, Mou X, Ye H. PBMC CDC42 reveals the disease activity and treatment efficacy of TNF inhibitor in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical Laboratory Analysis [Internet]*. mars 2022 [cité 13 févr 2023];36(3). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.24267>
 22. Juanola X, Ramos MJM, Belzunegui JM, Fernández-Carballido C, Gratacós J. Treatment Failure in Axial Spondyloarthritis: Insights for a Standardized Definition. *Adv Ther*. avr 2022;39(4):1490-501.
 23. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijnsma MK, Houtman PM, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R94.
 24. Benucci M, Damiani A, Bandinelli F, Grossi V, Infantino M, Manfredi M, et al. Ankylosing Spondylitis Treatment after First Anti-TNF Drug Failure.
 25. Arends S, van der Veer E, Kallenberg CGM, Brouwer E, Spoorenberg A. Baseline predictors of response to TNF- α blocking therapy in ankylosing spondylitis. *Current Opinion in Rheumatology*. mai 2012;24(3):290-8.
 26. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Cortina EL, Sieper J, Kron M, et al. Effectiveness, Safety, and Predictors of Good Clinical Response in 1250 Patients Treated with Adalimumab for Active Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. avr 2009;36(4):801-8.
 27. Maksymowych WP, Kumke T, Auteri SE, Hoepken B, Bauer L, Rudwaleit M. Predictors of long-term clinical response in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis receiving certolizumab pegol. *Arthritis Res Ther*. déc 2021;23(1):274.
 28. Sieper J, Landewé R, Magrey M, Anderson JK, Zhong S, Wang X, et al. Predictors of remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis receiving open-label adalimumab in the ABILITY-3 study. *RMD Open*. juin 2019;5(1):e000917.
 29. Shimabuco AY, Gonçalves CR, Moraes JCB, Waisberg MG, Ribeiro AC de M, Sampaio-Barros PD, et al. Factors associated with ASDAS remission in a long-term study of ankylosing spondylitis patients under tumor necrosis factor inhibitors. *Adv Rheumatol*. déc 2018;58(1):40.
 30. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Predicting Probability of Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Individual Patients With Ankylosing Spondylitis. *JAMA Netw Open*. 15 mars 2022;5(3):e222312.
 31. Baraliakos et al. - 2015 - Predictors of Clinical Remission under Anti-tumor .pdf.
 32. Sieper et al. - 2019 - Predictors of remission in patients with non-radio.pdf.
 33. bodur hatice. Where we are in treat to target era? Predictive factors for remission and drug switching in patients with axial spondyloarthritis: a real-life evidence from BioStaR nationwide registry.
 34. Arends et al. - 2012 - The effect of three years of TNF-alpha blocking th.pdf.
 35. Arends et al. - 2011 - Baseline predictors of response and discontinuatio.pdf.
 36. Benavent D, Franco-Gómez K, Plasencia-Rodríguez C, Novella-Navarro M, Bogas P, Nieto R, et al. Achievement rate and predictive factors of the recommended therapeutic target in patients with axial spondyloarthritis who remain on biological therapy: a prospective cohort study in Spain. *BMJ Open*. avr 2022;12(4):e057850.
 37. Corli J, Flipo RM, Philippe P, Bera-Louville A, Béhal H, Wibaux C, et al. Tumor Necrosis Factor- α Inhibition in Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Treatment Response, Drug Survival, and Patient Outcome. *J Rheumatol*. déc 2015;42(12):2376-82.
 38. Glintborg et al. - 2010 - Predictors of treatment response and drug continua.pdf.

39. Heinonen AV, Aaltonen KJ, Joensuu JT, Lähteenmäki JP, Pertovaara MI, Romu MK, et al. Effectiveness and Drug Survival of TNF Inhibitors in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Prospective Cohort Study. *J Rheumatol.* déc 2015;42(12):2339-46.
40. Ottaviani S, Allanore Y, Tubach F, Forien M, Gardette A, Pasquet B, et al. Body mass index influences the response to infliximab in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R115.
41. Schramm-Luc A, Schramm J, Siedliński M, Guzik TJ, Batko B. Age determines response to anti-TNF α treatment in patients with ankylosing spondylitis and is related to TNF α -producing CD8 cells. *Clin Rheumatol.* juin 2018;37(6):1597-604.
42. Schiotis R, Sánchez A, Escudero A, Bartolomé N, Szczypiorska M, Font P, et al. Candidate's single-nucleotide polymorphism predictors of treatment nonresponse to the first anti-TNF inhibitor in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* juin 2014;34(6):793-801.
43. Rudwaleit et al. - 2009 - Effectiveness, Safety, and Predictors of Good Clin.pdf.
44. Rudwaleit - 2004 - Prediction of a major clinical response (BASDAI 50).pdf.
45. Vidal C, Lukas C, Combe B, Berenbaum F, Pers YM, Jorgensen C, et al. Poor efficacy of TNF inhibitors in non-radiographic axial spondyloarthritis in the absence of objective signs: A bicentric retrospective study. *Joint Bone Spine.* juill 2018;85(4):461-8.
46. Zhao et al. - 2018 - Possible predictors for relapse from etanercept di.pdf.
47. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* déc 2017;47(3):343-50.
48. Neuenschwander R, Hebeisen M, Micheroli R, Bürki K, Exer P, Niedermann K, et al. Differences between men and women with nonradiographic axial spondyloarthritis: clinical characteristics and treatment effectiveness in a real-life prospective cohort. *Arthritis Res Ther.* déc 2020;22(1):233.
49. Caraballido. Female Sex, Age, and Unfavorable Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results of Statistical and Artificial Intelligence–Based Data Analyses of a National Multicenter Prospective Registry. 2022;
50. Zhao M, Zhang P, Fang L, Luo Z, Gu J, Lin Z. Possible predictors for relapse from etanercept discontinuation in ankylosing spondylitis patients in remission: a three years' following-up study. *Clin Rheumatol.* janv 2018;37(1):87-92.
51. Macfarlane GJ, Pathan E, Jones GT, Dean LE. Predicting response to anti-TNF α therapy among patients with axial spondyloarthritis (axSpA): results from BSRBR-AS. *Rheumatology.* 1 sept 2020;59(9):2481-90.
52. Ørnberg LM, Linde L, Georgiadis S, Rasmussen SH, Lindström U, Askling J, et al. Predictors of ASDAS-CRP inactive disease in axial spondyloarthritis during treatment with TNF-inhibitors: Data from the EuroSpA collaboration. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* oct 2022;56:152081.
53. Alazmi M, Sari I, Krishnan B, Inman RD, Haroon N. Profiling Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res.* sept 2018;70(9):1393-9.
54. Glintborg et al. - 2017 - Ankylosing Spondylitis versus Nonradiographic Axia.pdf.
55. Poddubnyy D, Sieper J. Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment. *Current Opinion in Rheumatology.* juill 2014;26(4):377-83.
56. Glintborg B, Sørensen IJ, Østergaard M, Dreyer L, Mohamoud AA, Krogh NS, et al. Ankylosing Spondylitis versus Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Comparison of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Effectiveness and Effect of HLA-B27 Status. An Observational Cohort Study from the Nationwide DANBIO Registry. *J Rheumatol.* janv 2017;44(1):59-69.
57. Braun J, Blanco R, Marzo-Ortega H, Gensler LS, van den Bosch F, Hall S, et al. Secukinumab in non-radiographic axial spondyloarthritis: subgroup analysis based on key baseline characteristics from a randomized phase III study, PREVENT. *Arthritis Res Ther.* déc 2021;23(1):231.

58. Perrotta FM, Addimanda O, Ramonda R, D'Angelo S, Lubrano E, Marchesoni A, et al. Predictive factors for partial remission according to the Ankylosing Spondylitis Assessment Study working group in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF α drugs. *Reumatismo*. 6 nov 2014;66(3):208-14.
59. van der Slik B, Spoorenberg A, Wink F, Bos R, Bootsma H, Maas F, et al. Although female patients with ankylosing spondylitis score worse on disease activity than male patients and improvement in disease activity is comparable, male patients show more radiographic progression during treatment with TNF- α inhibitors. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. avr 2019;48(5):828-33.
60. Marona J, Sepriano A, Rodrigues-Manica S, Pimentel-Santos F, Mourão AF, Gouveia N, et al. Eligibility criteria for biologic disease-modifying antirheumatic drugs in axial spondyloarthritis: going beyond BASDAI. *RMD Open*. janv 2020;6(1):e001145.
61. Pina Vegas L, Sbidian E, Wendling D, Goupille P, Ferkal S, Le Corvoisier P, et al. Factors associated with remission at 5-year follow-up in recent-onset axial spondyloarthritis: results from the DESIR cohort. *Rheumatology*. 11 avr 2022;61(4):1487-95.
62. Ibáñez Vodnizza SE, Nurmohamed MT, Visman IM, van Denderen JC, Lems WF, Jaime F, et al. Fat Mass Lowers the Response to Tumor Necrosis Factor- α Blockers in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. sept 2017;44(9):1355-61.
63. Lorenzin M, Ortolan A, Frallonardo P, Oliviero F, Punzi L, Ramonda R. Predictors of response and drug survival in ankylosing spondylitis patients treated with infliximab. *BMC Musculoskelet Disord*. déc 2015;16(1):166.
64. Marzo-Ortega H, Navarro-Compán V, Akar S, Kiltz U, Clark Z, Nikiphorou E. The impact of gender and sex on diagnosis, treatment outcomes and health-related quality of life in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. nov 2022;41(11):3573-81.
65. Benavent et al. - 2022 - Achievement rate and predictive factors of the rec.pdf.
66. Glintborg et al. - 2013 - Clinical response, drug survival and predictors th.pdf.
67. Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, Geborek P, Kristensen LE. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients – baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. *Arthritis Res Ther*. déc 2015;17(1):378.
68. Paccou et al. - 2012 - Dosage Adjustment of Anti-Tumor Necrosis Factor- α .pdf.
69. van der Horst-Bruinsma et al. - 2013 - Female patients with ankylosing spondylitis analy.pdf.
70. Kristensen LE, Karlsson JA, Englund M, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: An observational prospective cohort study from the South Swedish arthritis treatment group register. *Arthritis Care Res*. oct 2010;62(10):1362-9.
71. Hebeisen M, Neuenschwander R, Scherer A, Exer P, Weber U, Tamborrini G, et al. Response to Tumor Necrosis Factor Inhibition in Male and Female Patients with Ankylosing Spondylitis: Data from a Swiss Cohort. *J Rheumatol*. avr 2018;45(4):506-12.
72. van der Horst-Bruinsma IE, de Vlam K, Walsh JA, Bolce R, Hunter T, Sandoval D, et al. Baseline Characteristics and Treatment Response to Ixekizumab Categorized by Sex in Radiographic and Non-radiographic Axial Spondylarthritis Through 52 Weeks: Data from Three Phase III Randomised Controlled Trials. *Adv Ther*. juin 2022;39(6):2806-19.
73. Pons M, Chevret S, Briot K, d'Agostino MA, Roux C, Dougados M, et al. Evaluation of long-term TNFi effectiveness after a first switch in early axial spondyloarthritis considering time-varying prescription bias: an inverse-probability weighting analysis of the DESIR cohort. *RMD Open*. janv 2022;8(1):e001846.
74. Lubrano E, Perrotta FM, Manara M, D'Angelo S, Addimanda O, Ramonda R, et al. The Sex Influence on Response to Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors and Remission in Axial Spondyloarthritis.

J Rheumatol. févr 2018;45(2):195-201.

75. Manica SR, Sepriano A, Pimentel-Santos F, Gouveia N, Barcelos A, Branco JC, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in patients with axial spondyloarthritis: is the reason to switch relevant? *Arthritis Res Ther.* déc 2020;22(1):195.
76. 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.
77. Nam B, Koo BS, Lee TH, Shin JH, Kim JJ, Lee S, et al. Low BASDAI score alone is not a good predictor of anti-tumor necrosis factor treatment efficacy in ankylosing spondylitis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* déc 2021;22(1):140.
78. Glintborg B, Østergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* nov 2010;69(11):2002-8.
79. Chimenti MS, Alten R, D'Agostino MA, Gremese E, Kiltz U, Lubrano E, et al. Sex-associated and gender-associated differences in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis: addressing the unmet needs of female patients. *RMD Open.* déc 2021;7(3):e001681.
80. Zurita Prada PA, Urrego Laurín CL, Guillén Astete CA, Kanaffo Caltelblanco S, Navarro-Compán V. Influence of smoking and obesity on treatment response in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol.* mai 2021;40(5):1673-86.
81. Biallas RL, Dean LE, Davidson L, Hollick R, Pathan E, Robertson L, et al. Role of Metrology in Axial Spondyloarthritis: Does It Provide Unique Information in Assessing Patients and Predicting Outcome? Results From the British Society for Rheumatology Biologic Register for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care & Research.* avr 2022;74(4):665-74.
82. Pinto AS, Farisogullari B, Machado PM. Predictors of remission in people with axial spondyloarthritis: A systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* oct 2022;56:152078.
83. Ciurea et al. - 2016 - Impaired response to treatment with tumour necrosi.pdf.
84. Ciurea et al. - 2013 - Tumor Necrosis Factor α Inhibition in Radiographic.pdf.
85. Glintborg et al. - 2016 - Impact of tobacco smoking on response to tumour ne.pdf.
86. Kasapoglu Aksoy M, Birtane M, Taştekin N, Ekuklu G. The Effectiveness of Structured Group Education on Ankylosing Spondylitis Patients: *JCR: Journal of Clinical Rheumatology.* avr 2017;23(3):138-43.
87. Arends S, Spoorenberg A, Houtman PM, Leijmsma MK, Bos R, Kallenberg CGM, et al. The effect of three years of TNF-alpha blocking therapy on markers of bone turnover and their predictive value for treatment discontinuation in patients with ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R98.
88. Predictors of Response to Tumor Necrosis Factor- α Blockers in Ankylosing Spondylitis.
89. Baraliakos X, Koenig AS, Jones H, Szumski A, Collier D, Bananis E. Predictors of Clinical Remission under Anti-tumor Necrosis Factor Treatment in Patients with Ankylosing Spondylitis: Pooled Analysis from Large Randomized Clinical Trials. *J Rheumatol.* août 2015;42(8):1418-26.
90. Song et al. - 2013 - Similar response rates in patients with ankylosing.pdf.
91. Rudwaleit et al. - 2007 - MRI in predicting a major clinical response to ant.pdf.
92. Rudwaleit M. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor blockers in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 17 mars 2004;63(6):665-70.
93. Pedersen et al. - 2010 - Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disea.pdf.
94. Kristensen et al. - 2010 - Presence of peripheral arthritis and male sex pred.pdf.
95. Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B, et al. Tumor Necrosis Factor α

Inhibition in Radiographic and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Results From a Large Observational Cohort: TNF α Inhibition in Radiographic and Nonradiographic axSpA. *Arthritis & Rheumatism*. déc 2013;65(12):3096-106.

96. Prajzlerová K, Komarc M, Forejtová Š, Pavelka K, Vencovský J, Šenolt L, et al. Circulating miR-145 as a marker of therapeutic response to anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Physiol Res*. 30 avr 2021;255-64.

97. Saeed A. Ankylosing spondylitis in Ireland: patient access and response to TNF- α blockers. *Rheumatol Int*. mai 2012;32(5):1305-9.

98. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Hermann KGA, Madsen OR, Tvede N, Hansen MS, et al. Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor α inhibitors. *Ann Rheum Dis*. juin 2010;69(6):1065-71.

99. Lin Z, Liao Z, Huang J, Ai M, Pan Y, Wu H, et al. Predictive Factors of Clinical Response of Infliximab Therapy in Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis Patients. *BioMed Research International*. 2015;2015:1-7.

100. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. mai 2012;71(5):700-6.

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

102. Ciurea A, Scherer A, Weber U, Exer P, Bernhard J, Tamborrini G, et al. Impaired response to treatment with tumour necrosis factor α inhibitors in smokers with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. mars 2016;75(3):532-9.

103. Song IH, Weiß A, Hermann KGA, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, et al. Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis*. juin 2013;72(6):823-5.

104. Siebuhr AS, Bay-Jensen AC, Karsdal MA, Lories RJ, de Vlam K. CRP and a biomarker of type I collagen degradation, CIM, can differentiate anti-inflammatory treatment response in ankylosing spondylitis. *Biomarkers in Medicine*. févr 2016;10(2):197-208.

105. Ciurea A, Kissling S, Bürki K, Baraliakos X, de Hooge M, Hebeisen M, et al. Current differentiation between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis is of limited benefit for prediction of important clinical outcomes: data from a large, prospective, observational cohort. *RMD Open*. févr 2022;8(1):e002067.

106. de Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-bruinsma IE, Peters MJL, Nurmohamed MT, Dijkmans BAC, et al. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid A protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis: Levels of ESR, CRP, and SAA and Anti-TNF Therapy in AS Patients. *Arthritis & Rheumatism*. 15 nov 2009;61(11):1484-90.

107. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, Baker D, Gathany T, Han J, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis*. avr 2008;67(4):511-7.

108. Griffoul I, Giraudeau B, Mulleman D, Benhamou CL, Valat JP, Goupille P. Infliximab for treating axial spondylarthropathy in everyday practice. *Joint Bone Spine*. janv 2009;76(1):39-43.

109. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 30 nov 2007;67(9):1276-81.

110. Lord PAC, Farragher TM, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL, et al. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 1 mars 2010;49(3):563-70.
111. Peng F, Chen F, Wen H, Bai J, Tian Y. Measurement of pre-treatment inflammatory cytokine levels is valuable for prediction of treatment efficacy to tumor necrosis factor inhibitor in axial spondyloarthritis patients. *Int J of Rheum Dis*. août 2022;25(8):844-50.
112. Sieper J, Rudwaleit M, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Myasoutova L, Park SH, et al. Partial remission in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in treatment with infliximab plus naproxen or naproxen alone: associations between partial remission and baseline disease characteristics. *Rheumatology*. nov 2016;55(11):1946-53.
113. Paccou J, Flipo RM. An appraisal of golimumab in the treatment of severe, active nonradiographic axial spondyloarthritis. *DDDT*. juill 2016;Volume 10:2255-62.
114. Lee JW, Kang JH, Yim YR, Kim JE, Wen L, Lee KE, et al. Predictors of Switching Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Rosenbaum JT, éditeur. PLoS ONE*. 15 juill 2015;10(7):e0131864.
115. Moltó A, Etcheto A, Gossec L, Boudersa N, Claudepierre P, Roux N, et al. Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre study. *Ann Rheum Dis*. avr 2018;77(4):533-40.
116. Zhao SS, Jones GT, Hughes DM, Moots RJ, Goodson NJ. Depression and anxiety symptoms at TNF inhibitor initiation are associated with impaired treatment response in axial spondyloarthritis. *Rheumatology*. 1 déc 2021;60(12):5734-42.
117. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 janv 2011;70(1):157-63.
118. Bedaiwi M, Sari I, Thavaneswaran A, Ayearst R, Haroon N, Inman RD. Fatigue in Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Analysis from a Longitudinal Observation Cohort. *J Rheumatol*. déc 2015;42(12):2354-60.
119. Glintborg B, Højgaard P, Lund Hetland M, Steen Krogh N, Kollerup G, Jensen J, et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology*. avr 2016;55(4):659-68.
120. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: A twenty-four-week clinical trial. *Arthritis & Rheumatism*. mai 2010;62(5):1290-7.
121. Paccou J, Baclé-Boutry MA, Solau-Gervais E, Bele-Philippe P, Flipo RM. Dosage Adjustment of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Inhibitor in Ankylosing Spondylitis Is Effective in Maintaining Remission in Clinical Practice. *J Rheumatol*. juill 2012;39(7):1418-23.
122. Romero-Sánchez C, Robinson WH, Tomooka BH, Londoño J, Valle-Oñate R, Huang F, et al. Identification of acute phase reactants and cytokines useful for monitoring infliximab therapy in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. nov 2008;27(11):1429-35.
123. Woo JH, Lee HJ, Sung IH, Kim TH. Changes of Clinical Response and Bone Biochemical Markers in Patients with Ankylosing Spondylitis Taking Etanercept. *The Journal of Rheumatology*.
124. Wagner C, Visvanathan S, Braun J, Van Der Heijde D, Deodhar A, Hsu B, et al. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis*. mai 2012;71(5):674-80.
125. Liu J, Zhu Q, Han J, Zhang H, Li Y, Ma Y, et al. IgG Galactosylation status combined with MYOM2-rs2294066 precisely predicts anti-TNF response in ankylosing spondylitis. *Mol Med*. déc

2019;25(1):25.

126. Kim K, Son SM, Goh TS, Pak K, Kim IJ, Lee JS, et al. Prediction of Response to Tumor Necrosis Value- α Blocker Is Suggested by ^{18}F -NaF SUV_{max} But Not by Quantitative Pharmacokinetic Analysis in Patients With Ankylosing Spondylitis. *American Journal of Roentgenology*. juin 2020;214(6):1352-8.

127. Lee SJ, Kim JY, Choi YY, Lee S, Joo YB, Kim TH. Predictive value of semi-quantitative index from F-18-fluoride PET/CT for treatment response in patients with ankylosing spondylitis. *European Journal of Radiology*. août 2020;129:109048.

128. Hu H, Du F, Zhang S, Zhang W. Serum calprotectin correlates with risk and disease severity of ankylosing spondylitis and its change during first month might predict favorable response to treatment. *Modern Rheumatology*. 3 sept 2019;29(5):836-42.

129. Biały S, Iwaszko M, Świerkot J, Bugaj B, Kolossa K, Jeka S, et al. Th2 Cytokines (Interleukin-5 and -9) Polymorphism Affects the Response to Anti-TNF Treatment in Polish Patients with Ankylosing Spondylitis. *IJMS*. 29 oct 2022;23(21):13177.

130. Pedersen SJ, Sorensen IJ, Garnero P, Johansen JS, Madsen OR, Tvede N, et al. ASDAS, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated with TNF inhibitors. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 août 2011;70(8):1375-81.

131. Liu J, Dong Z, Zhu Q, He D, Ma Y, Du A, et al. TNF- α Promoter Polymorphisms Predict the Response to Etanercept More Powerfully than that to Infliximab/Adalimumab in Spondyloarthritis. *Sci Rep*. 31 août 2016;6(1):32202.

132. Han D, Ouyang G, Pan P, Yuan Y. Upregulated lncRNA-NEF predicts recurrence and poor treatment outcomes of ankylosing spondylitis. *Immunity Inflamm & Disease* [Internet]. août 2022 [cité 20 janv 2023];10(8). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/iid3.627>

133. Phillips SP, Spithoff S, Simpson A. L'intelligence artificielle et les algorithmes prédictifs en médecine: Promesses et problèmes. *Can Fam Physician*. août 2022;68(8):e230-3.

ANNEXE 1 - Critères de classification ASAS de AxSpA

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)
- uvéite
- 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)



ANNEXE 2 – Score BASDAI et score BASFI

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

TOTAL I I I

Score BASFI



Pour chaque item, indiquez une valeur de 0 (sans problème) à 10 (impossible) selon la facilité à réaliser les actions.

1. Pouvez-vous mettre vos chaussettes ou vos collants sans aide extérieure et sans moyen extérieur (ex. tire-bas) ?
Réponse : (0=aisé, 10=impossible)
2. Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo par terre, sans aide ?
Réponse : (0=aisé, 10=impossible)
3. Pouvez-vous prendre quelque chose sur une étagère élevée sans aide (ex. pince) ?
Réponse : (0=aisé, 10=impossible)
4. Pouvez-vous vous lever d'un siège dans accoudoirs, sans vous aider de vos mains ni d'aucune aide ?
Réponse : (0=aisé, 10=impossible)
5. Pouvez-vous passer de la position couchée sur le dos à la position debout sans aide ?
Réponse : (0=aisé, 10=impossible)
6. Pouvez-vous rester debout 10 minutes sans soutien et sans avoir mal ?
Réponse : (0=aisé, 10=impossible)
7. Pouvez-vous monter 12 à 15 marches sans vous tenir à la rampe ou utiliser un autre soutien et en ne posant qu'un seul pied par marche ?
Réponse : (0=aisé, 10=impossible)
8. Pouvez-vous regarder par-dessus votre épaule sans vous retourner ?
Réponse : (0=aisé, 10=impossible)
9. Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique (ex: kinésithérapie, jardinage ou sport) ?
Réponse : (0=aisé, 10=impossible)
10. Pouvez-vous rester actif toute la journée, que ce soit chez vous ou au travail ?
Réponse : (0=aisé, 10=impossible)

ANNEXE 3 – Score BASMI

BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis. The Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). J Rheumatol 1994 ; 21(9) : 1694-8

Critère	0	1	2
Rotation cervicale (degré)	> 70	20 à 70	< 20
Distance tragus-mur (cm)	< 15	15 à 30	> 30
Flexion latérale du rachis (cm)	> 10	5 à 10	< 5
Flexion lombaire (cm)	> 4	2 à 4	< 2
Distance intermalléolaire (cm)	> 120	70 à 100	< 70

Le score correspond à la somme obtenue pour chacune des 5 mesures.
Il est donc compris entre 0 et 10.

ANNEXE 4 – Score ASDAS

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

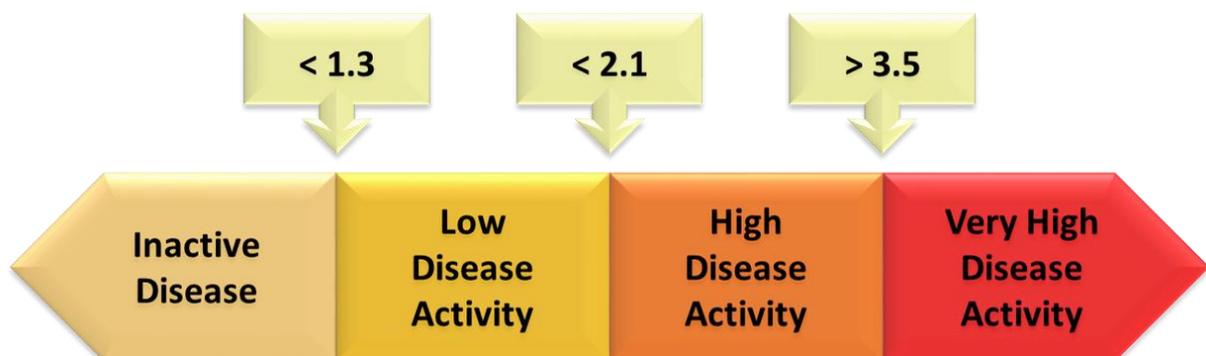
3. Comment évaluez-vous globalement de votre maladie ?
Réponse : (0=absent, 10=extrême)

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

Score :



ASAS working group criteria for improvement and remission in AS

(JJ Anderson, D van der Heijde, DT Felson, M Dougados. A&R 2001;)

20% Improvement:

- improvement of at least 20% and absolute improvement of at least 10 on a 0-100 scale in at least 3 of the following domains:
 1. Patient global
 2. Pain
 3. Function (BASFI)
 4. Inflammation (last 2 questions of the BASDAI on morning stiffness)

and

- absence of deterioration of at least 20% and absolute change of at least 10 on a 0-100 scale in the potential remaining domain

Partial remission:

- a value below 20 on a 0-100 scale in each of the 4 domains

ANNEXE 7 – Score MASES

Patient #/ID: _____

Date of visit: _____

Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) and expanded sites

	Descriptor	Right	Left
	1 st costochondral (a)	<input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> present	<input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> present
	7 th costochondral (b)	<input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> present	<input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> present
	Posterior superior iliac spine (e)	<input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> present	<input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> present
	Anterior superior iliac spine (c)	<input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> present	<input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> present
	Iliac crest (d)	<input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> present	<input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> present
	Proximal Achilles (g)	<input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> present	<input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> present
	Midline		
	5 th lumbar spinous process (f)	<input type="checkbox"/> absent	<input type="checkbox"/> present

Total score: _____

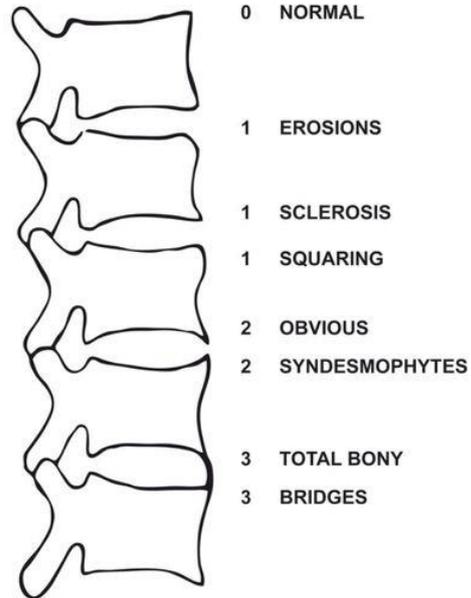
Investigator's Signature: _____

ANNEXE 8 – Score mSASSS

Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS)

- Lateral view lumbar and cervical spine
- Anterior sites of the vertebrae are scored for
 - Squaring
 - Erosions
 - Sclerosis
 - Syndesmophytes
- Score range 0-72

mSASSS recommended by ASAS



Creemers MCW et al. Ann Rheum Dis 2005;64:127-9 (with permission)



ANNEXE 10 – Echelle SF 12 PCS/ MCS

Scales	Items		Response categories
	No.	Contents (abridged)	
PCS-12	1	General health	Excellent/Very good/Good/Fair/Poor
	2	Moderate activities	Limited a lot/Limited a little/Not limited at all
	3	Climb several flights of stairs	Limited a lot/Limited a little/Not limited at all
	4	Accomplished less (physical)	Yes/No
	5	Limited in kind of work	Yes/No
	8	Pain - interference	Not at all/A little bit/Moderately/Quite a bit/Extremely
MCS-12	6	Accomplished less (emotional)	Yes/No
	7	Did work less careful	Yes/No
	9	Calm and peaceful	All of the time/Most of the time/A good bit of the time/Some of the time/A little of the time/None of the time
	10	Energy	All of the time/Most of the time/A good bit of the time/Some of the time/A little of the time/None of the time
	11	Downhearted and blue	All of the time/Most of the time/A good bit of the time/Some of the time/A little of the time/None of the time
	12	Social limitations - time	All of the time/Most of the time/Some of the time/A little of the time/None of the time

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.

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

Facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies de la spondyloarthrite axiale : revue de la littérature

Objectif : Revue systématique de la littérature réalisée afin de déterminer les différents facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies (Anti-TNF, IL17) chez des patients atteints d'une spondyloarthrite axiale (axSpA). **Méthodes :** Une recherche documentaire a été faite à partir des bases de données de PubMed de janvier 2000 à décembre 2022. Les critères d'inclusion des études étaient : les essais thérapeutiques randomisés, les études de cohortes, les revues et les méta-analyses, rapportant les résultats des différents facteurs de réponse chez des patients atteints de axSpA, sous thérapies ciblées, à l'aide des scores : ASDAS CRP, BASDAI, ASAS 20/40, ASAS PR. **Résultats :** Sur 2988 articles obtenus par la recherche, 92 études ont été sélectionnées et analysées pour la revue. Parmi ces études, une majorité des patients était traitée par anti-TNF. 37 facteurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées dont 18 facteurs de bonne réponse ont été retrouvés. Parmi ces facteurs, les principaux sont le sexe masculin, la présence du gène HLA B27 et une CRP élevée au début de la maladie. Concernant les facteurs prédictifs de mauvaise réponse au traitement, on note l'âge supérieur à 45 ans et le tabagisme essentiellement. **Conclusion :** Plusieurs facteurs prédictifs de bonne réponse aux traitements ciblés ont été identifiés, certains soutenus par plusieurs études. Il existe aussi des facteurs prédictifs de mauvaise réponse au traitement et des biomarqueurs (du domaine de la recherche expérimentale). Ainsi, à l'aide de ces facteurs, nous soutenons les cliniciens dans leur démarche thérapeutique. Nous les aidons à reconnaître efficacement les différents profils de patients répondeurs ou non répondeurs. Par ailleurs, l'intelligence artificielle pourra un jour, à partir de ces facteurs, prédire la réponse au traitement à l'aide d'un algorithme et aider le médecin dans sa stratégie thérapeutique.

Mots-clés : Spondyloarthrite axiale, facteurs prédictifs, biothérapies, revue systématique.

Predictive Factors of Response to Biologic Therapies in Axial Spondyloarthritis: A Literature Review

Objective: A systematic review of the literature was conducted to identify predictive factors of response to biologic therapies (Anti-TNF, IL17) in patients with axial spondyloarthritis (axSpA). **Methods:** A literature search was performed using PubMed databases from January 2000 to December 2022. The inclusion criteria were randomised therapeutic trials, cohort studies, reviews and meta-analyses reporting the results of different response factors in axSpA patients receiving targeted therapies, using the following scores: ASDAS CRP, BASDAI, ASAS 20/40, ASAS PR. **Results:** Of 2988 articles obtained from the search, 92 studies were selected and analysed for the review. Among these studies, the majority of patients were treated with anti-TNF agents. 37 factors were found to predict response to targeted therapies, including 18 factors for a good response. The main factors were male gender, presence of the HLA B27 gene and high CRP at the start of the disease. Factors predictive of a poor response to treatment included age over 45 and smoking. **Conclusion:** Several factors predictive of a good response to targeted treatments have been identified, some supported by several studies. There are also factors predictive of poor response to treatment and biomarkers (in the field of experimental research). Using these factors, we support clinicians in their therapeutic approach. We help them to effectively recognise the different profiles of responder and non-responder patients. What's more, artificial intelligence will one day be able to use these factors to predict response to treatment using an algorithm and help doctors with their therapeutic strategy.

Keywords : Axial Spondyloarthritis, Predictive Factors, Biologic Therapies, Systematic Review.

