



Faculté de médecine

Année 2020/2021

**Thèse**

Pour le

**DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'État

Par

**Emilien JOUSSOT**

Né le 17 Juillet 1987 à Romorantin-Lanthenay (41)

**Utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens au cours du  
traitement de la spondyloarthrite axiale : données de « vraie vie »**

Présentée et soutenue publiquement le 24 Mars 2021 devant un jury composé de :

**Président du Jury :**

Professeur Gilles PAINAUD, Pharmacologie Fondamentale, Pharmacologie Clinique,  
Faculté de Médecine – Tours

**Membres du Jury :**

Professeur Denis MULLEMAN, Rhumatologie, Faculté de Médecine- Tours

Docteur Saloua MAMMOU, Rhumatologie, PH, CHU - Tours

**Directeur de thèse : Professeur Philippe GOUPILLE, Rhumatologie, Faculté de Médecine  
- Tours**

UNIVERSITE DE TOURS  
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

**DOYEN**

Pr Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESSEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine – 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU  
– C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L.  
CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN  
– J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN  
– M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE –  
AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C.  
MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER –  
J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David .....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas .....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent .....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent .....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURLIUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie

MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel .....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent .....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine .....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain .....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
ODENT Thierry .....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna .....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean .....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent .....	Physiologie
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe .....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline .....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick .....	Génétique
VAILLANT Loïc .....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane .....	Anatomie
VOURC'H Patrick .....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien ..... Soins palliatifs  
POTIER Alain ..... Médecine Générale  
ROBERT Jean ..... Médecine Générale

## **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine ..... Anglais

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra ..... Médecine interne  
BARBIER Louise ..... Chirurgie digestive  
BINET Aurélien ..... Chirurgie infantile  
BRUNAUT Paul ..... Psychiatrie d'adultes, addictologie  
CAILLE Agnès ..... Biostat., informatique médical et technologies de communication  
CLEMENTY Nicolas ..... Cardiologie  
DENIS Frédéric ..... Odontologie  
DOMELIER Anne-Sophie ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
DUFOUR Diane ..... Biophysique et médecine nucléaire  
ELKRIEF Laure ..... Hépatologie – gastroentérologie  
FAVRAIS Géraldine ..... Pédiatrie  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie ..... Anatomie et cytologie pathologiques  
GATAULT Philippe ..... Néphrologie  
GUILLEUX Valérie ..... Immunologie  
GUILLON-GRAMMATICO Leslie ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille .....	Immunologie
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno .....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine .....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste .....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric .....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille .....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....	Thérapeutique
TERNANT David .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure .....	Génétique

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia .....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine .....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald .....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

---

BARBEAU Ludivine .....	Médecine Générale
RUIZ Christophe .....	Médecine Générale
SAMKO Boris .....	Médecine Générale

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe .....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire .....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie .....	Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

MAJZOUB Samuel .....	Praticien Hospitalier
----------------------	-----------------------

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice .....	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans 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 le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

---



## **Remerciements**

### ***A Madame et Messieurs les membres du jury:***

A monsieur le Professeur Gilles Paintaud, merci d'avoir accepté de faire partie et de présider mon jury. Merci pour votre enseignement de pharmacologie pendant mes études.

A monsieur le Professeur Goupille, un très grand merci de m'avoir accepté en tant que directeur de thèse, même si je ne suis pas passé dans votre service et que je suis en médecine générale. Merci pour tout le temps que vous avez consacré à me diriger.

A monsieur le Professeur Denis Mulleman, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour votre enseignement de qualité pendant mes études.

A madame le Docteur Saloua Mammou merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

### ***A mes collègues:***

A mes co-externes, mes co-internes de m'avoir accompagné pendant ces études.

A Anthony, merci pour m'avoir accompagné pendant tout cet internat, ta bienveillance, ton soutien même pendant les moments difficiles. Très heureux d'avoir gardé contact et de pouvoir encore se voir régulièrement même avec l'installation et les enfants. Tu es un très bon ami.

A mes chefs de Vendôme en particulier aux urgences. Sékina et Khaled en particulier, vous étiez géniaux, j'ai beaucoup appris médicalement et humainement auprès de vous.

Aux soignants du service de SSR de l'hôpital de Vendôme, un grand merci pour votre accueil et votre bienveillance, j'ai beaucoup appris auprès de vous. Merci de m'avoir offert ce très beau stylo, promis je l'utiliserai quand je serai installé.

Au Dr Mary, qui m'a permis de me perfectionner en gériatrie, merci, vous êtes une personne exceptionnelle

A mes maîtres de stage de Niveau 1 Bernard, Isabelle et Hicham, vous m'avez donné le virus de la médecine générale, un grand merci.

A mes maîtres de stage de SASPAS Fred, André et Hélène, ce stage chez vous a été très enrichissant et m'a permis de me perfectionner.

A mes collègues et futurs associés Jimmy, Isabelle merci pour votre soutien pendant ces 2 années de remplacements chez vous, hâte de débiter mon installation avec vous.

A Jean-Jacques merci pour ton soutien pendant ces deux années de remplacement, hâte de te succéder.

### ***A ma famille:***

A ma mère, merci pour tout soutien, malgré les difficultés, tout au long de ma vie. Je te revois me dire encore « tu es sûr de vouloir faire médecine ? C'est dur ! » Oui en effet c'est long et compliqué, mais c'est un si beau métier !

A mon père, malgré nos différends récents tu m'as soutenu pour ces études et je t'en remercie.

A ma sœur, très fier de t'avoir comme frère, tu es géniale.

A mon frère, merci de m'avoir donné le virus de la curiosité et tout goût pour la science. Un deuxième docteur dans la famille la classe !

A mon neveu et mes nièces, Amaury, Zoé et Elsa, je vous aime vous me manquez.

A Manon, ma compagne, tu m'as soutenu tellement de fois pendant ces études que je ne compte plus. Sans toi je n'aurais pas fait 10% de tout ce que j'ai fait... Je ne peux pas te dire à quel point tu es précieuse dans ma vie. Merci de m'avoir supporté et soutenu pendant toutes ces années.

A Martin, le 2<sup>ème</sup> amour de ma vie. Hâte de poursuivre cette nouvelle vie de papa avec toi.

### ***A mes amis:***

A notre groupe des 5 papas et mamans rencontrés pendant les cours de préparation à l'accouchement et en particulier à Laetitia et Greg, vous êtes super ne changez pas !

A Margaux et Alex, vous êtes de chics amis, hâte de vous voir en Bretagne !



## **RESUME**

**Introduction :** La prise en charge médicamenteuse de la spondyloarthrite axiale (axSpA) repose en premier lieu sur l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), pour lesquels il n'y a pas de hiérarchie établie, mais au contraire une forte susceptibilité individuelle. En cas d'échec aux AINS, il faut recourir aux biomédicaments anti-TNF ou anti-IL17 et les recommandations internationales proposent le recours à ces traitements après échec d'au moins 2 AINS administrés au total pendant une durée totale de 4 semaines. Toutefois, il n'existe dans la littérature aucune étude évaluant l'efficacité d'autres AINS après échec des 2 premiers, soulevant ainsi l'hypothèse d'une introduction précipitée des biomédicaments, beaucoup plus coûteux et sources d'effets secondaires potentiels. L'objectif de ce travail était donc double : 1/ évaluer l'adéquation aux recommandations avant initiation d'un traitement biologique ; 2/ chez des patients ayant une axSpA contrôlée par une prise intermittente d'AINS, évaluer le nombre d'AINS testés antérieurement.

**Matériel et Méthodes :** 1/ Analyse des patients avec axSpA ayant eu une consultation d'ETP avant initiation du premier biomédicament en 2017, 2018 et 2019 ; 2/ Analyse des patients avec axSpA contrôlée par une prise intermittente d'AINS.

**Résultats :** La première population comportait 105 patients, dont 92 avaient reçu au moins un AINS avant l'initiation du premier biomédicament (12 avec contre-indication aux AINS, 1 avec données manquantes) ; le nombre d'AINS reçus était de un seul pour 7 d'entre eux, 2 pour 12 et 3 pour 73, soit 85/92 (92,4%) ayant reçu au moins 2 AINS. Chez 22 patients dont l'axSpA était contrôlée par une prise intermittente d'AINS, le nombre d'AINS antérieurs était connu pour 19 ; seuls 3 patients avaient eu antérieurement un seul AINS, une 3<sup>ème</sup> ligne ou plus d'AINS s'étant révélée efficace chez les 16 autres (3<sup>ème</sup> pour 5 patients, 4<sup>ème</sup> pour 4, 5<sup>ème</sup> pour 3 et 6<sup>ème</sup> AINS pour 4). Les AINS les plus utilisés chez ces 22 patients étaient dans l'ordre l'indométacine, le flurbiprofène et le kétoprofène.

**Conclusion :** Les recommandations internationales concernant l'utilisation des AINS avant initiation d'un biomédicament sont majoritairement respectées au cours du traitement de l'axSpA. Toutefois, l'échec à 2 AINS ne semble pas préjuger de l'efficacité d'AINS ultérieurs, incitant ainsi à insister sur les AINS et à temporiser pour l'initiation d'un biomédicament.

**Mots-clés:** Spondyloarthrite axiale – Anti-inflammatoires non stéroïdiens – Biomédicaments - Recommandations

**Abstract :**

**Introduction :** The drug management of axial spondyloarthritis (axSpA) is primarily based on the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), for which there is no established hierarchy, but rather a high individual susceptibility. In the event of failure of NSAIDs, anti-TNF or anti-IL17 biologic drugs should be used and international recommendations propose the use of these treatments after failure of at least 2 NSAIDs administered in total for a total of 4 weeks. However, there are no studies in the literature evaluating the efficacy of other NSAIDs after failure of the first 2, thus raising the hypothesis of a rushed introduction of biologic drugs, much more expensive and potential sources of side effects. The objective of this work was therefore twofold: 1/ to assess the adequacy of the recommendations before initiation of biological treatment; 2/ In patients with an axSpA controlled by intermittent intake of NSAIDs, assess the number of NSAIDs previously tested

**Matériel et Méthodes :** 1/ Analysis of patients with axSpA who had an ETP consultation prior to initiation of the first biologic drug in 2017, 2018 and 2019; 2/ Analysis of patients with axSpA controlled by intermittent intake of NSAIDs.

**Résultats :** The first population consisted of 105 patients, 92 of whom had received at least one NSAID before the initiation of the first biologic drug (12 with contraindication to NSAID, 1 with missing data); the number of NSAIDs received was only one for 7 of them, 2 for 12 and 3 for 73, thus 85/92 (92.4%) received at least 2 NSAIDs. In 22 patients whose axSpA was controlled by intermittent intake of NSAIDs, the number of previous NSAIDs was known for 19; only 3 patients previously had only one NSAID, with a 3rd or more line of NSAIDs being found to be effective in the other 16 (3rd for 5 patients, 4th for 4th, 5th for 3rd and 6th NSAID for 4). The most commonly used NSAIDs in these 22 patients were in descending order indometacin, flurbiprofen and ketoprofen

**Conclusion :** International recommendations regarding the use of NSAIDs before the initiation of a biologic drug are mostly respected during the treatment of axSpA. However, failure of 2 NSAIDs does not appear to prejudice the effectiveness of subsequent NSAIDs, thus prompting the emphasis on NSAIDs and delaying the initiation of a biologic drug

**Key-words:** Axial spondyloarthritis – Nonsteroidal anti-inflammatory drugs – Biologic drugs - Recommendations

## Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

Anti-TNF : Anti-Tumor Necrosis Factor

ASAS : Assessment of SpondyloArthritis international Society

SFR : Société Française de Rhumatologie

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

CRP : Protéine C Réactive

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

NYm : New York modifiés

SpA : Spondyloarthrite

axSpA : Spondyloarthrite axiale

nr-axSpA : Spondyloarthrite axiale non radiographique

rx-axSpA : Spondyloarthrite axiale radiographique

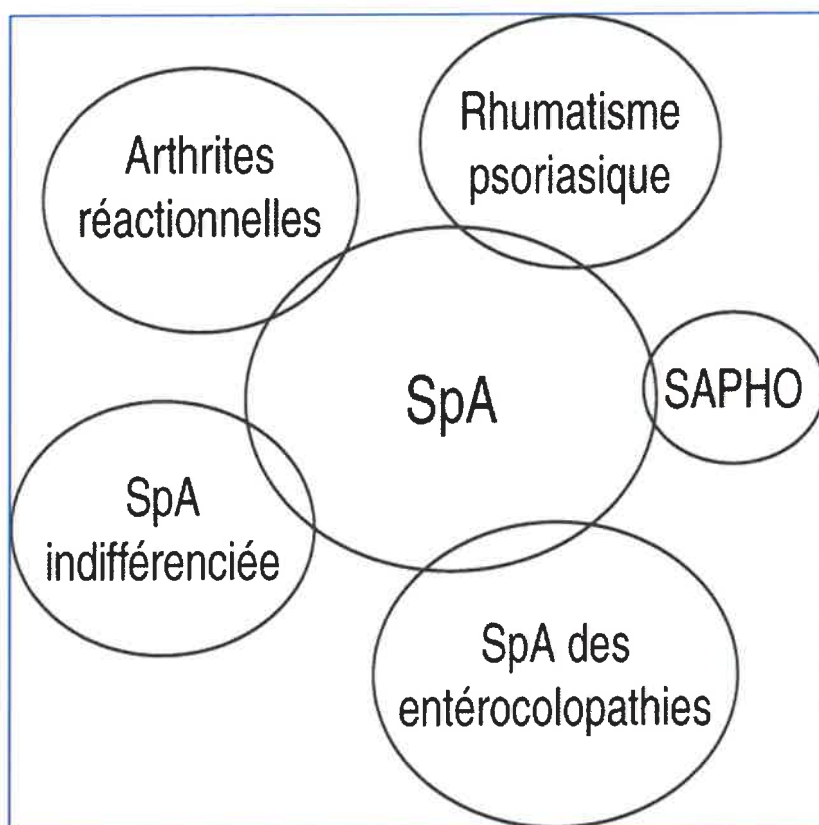
# SOMMAIRE

<b>Introduction</b>	<b>13</b>
<b>Objectifs de l'étude</b>	<b>19</b>
<b>Matériel et méthodes</b>	<b>20</b>
<b>Résultats</b>	<b>23</b>
<b>Discussion</b>	<b>25</b>
<b>Conclusion</b>	<b>30</b>
<b>Références</b>	<b>31</b>
<b>Tableaux</b>	<b>35</b>

## Introduction

### **Généralités sur les spondyloarthrites**

Les spondyloarthrites (SpA), initialement appelées spondylarthropathies, sont des maladies inflammatoires chroniques touchant principalement le squelette axial. Elles regroupent un spectre hétérogène de maladies incluant les spondyloarthrites axiales radiographiques (spondylarthrite ankylosante (SA)) et non radiographiques, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les spondyloarthrites liées aux entérocopathies inflammatoires (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), le SAPHO, et les spondyloarthrites indifférenciées, qui partagent un terrain génétique, des manifestations cliniques et radiologiques communes (**Figure 1**).



**Fig. 1** : Le groupe des spondyloarthrites (SpA).

Classiquement, elles se manifestent par une inflammation des enthèses (zone d'ancrage dans l'os de différentes structures fibreuses : ligament, tendons, capsule articulaire, fascias), axiales (au niveau des sacro-iliaques ou de la colonne vertébrale) ou périphériques. En parallèle de cette inflammation, il existe un phénomène d'ostéoformation et de fusion cartilagineuse pouvant conduire à une ankylose totale faisant le pronostic fonctionnel de la maladie.

Les manifestations cliniques des spondyloarthrites combinent de façon variable :

- un syndrome pelvi rachidien ou axial (atteinte rachidienne et sacro-illite) ;
- un syndrome enthésopathique ;
- un syndrome articulaire périphérique ;
- un syndrome extra-articulaire (uvéite, psoriasis, balanite, urétrite, diarrhée, entérocolopathie inflammatoire).

L'évolution naturelle des SpA est l'ankylose rachidienne, plus ou moins prononcée selon les patients.

La forme la plus typique des SpA est la spondylarthrite ankylosante (SA) caractérisée par une atteinte du squelette axial (rachis et sacro-iliaques), et se manifestant par un syndrome pelvi-rachidien prédominant sur le plan clinique. Dans certaines formes sévères, l'évolution peut se faire vers une ankylose rachidienne complète, par ossification des enthèses. L'atteinte rhumatismale périphérique est présente dans 50 % des cas. La manifestation extra-rhumatismale la plus fréquente est l'uvéite antérieure aiguë, présente dans 10 à 30 % des cas, parfois révélatrice et évoluant de façon indépendante de l'atteinte rhumatismale. Le diagnostic repose sur les critères de New York modifiés [1] comprenant un ensemble d'éléments radio-cliniques où l'atteinte radiographique des articulations sacro-iliaques est indispensable au diagnostic.

La SA est une maladie potentiellement grave associée à une diminution de l'espérance de vie [2,3]. Bien que la présentation clinique montre une variabilité extraordinaire entre les patients, toutes les manifestations les plus courantes – rachialgies inflammatoires, arthrite périphérique et signes extraarticulaires – sont des symptômes invalidants responsables de douleurs, de déficiences fonctionnelles temporaires ou permanentes [4] et des effets néfastes sur la vie quotidienne (par exemple asthénie et dépression réactive) [5].

Le développement de nouveaux critères de classification des spondyloarthrites axiales (axSpA) par l'ASAS (Assessment in Spondylo-Arthritis international Society) en 2009 a conduit à l'identification de formes radiographiques [rx-axSpA ou anciennement spondylarthrite ankylosante (SA)] et non radiographiques [nr-axSpA, ne vérifiant pas les critères modifiés de New York] [6]. Ces critères s'appuient sur des arguments cliniques, biologiques et d'imagerie comme l'atteinte IRM des articulations sacro-iliaques.

L'existence de ces nr-axSpA fait encore débat, même si plusieurs travaux ont montré que l'impact de la maladie (les nr-axSpA touchant plus souvent les femmes et ayant moins

d'inflammation (biologique et IRM) que les rx-axSpA), son évolution, les besoins thérapeutiques et les réponses aux traitements par anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) [7] ou biologiques étaient similaires au cours des rx-axSpA et nr-axSpA.

Une nouvelle terminologie a alors été proposée, permettant de décrire au mieux le phénotypage clinico-radiographique d'un patient atteint de spondyloarthrite [8].

- **Spondyloarthrites axiales (SpA axiales)**
  - Radiographiques : avec sacro-iliite radiographique (ancienne SA)
  - Non radiographiques : sans sacro-iliite radiographique (ne vérifiant pas les critères modifiés de New York)
- **Spondyloarthrites périphériques articulaires (SpA périphériques)**
  - Érosives.
  - Non érosives.
- **Spondyloarthrites périphériques enthésitiques (SpA enthésitiques)**

### **Les traitements**

Le traitement des axSpA a pour objectif de contrôler les poussées inflammatoires pour limiter la douleur et maintenir les capacités fonctionnelles en luttant contre l'enraidissement qui peut entraîner un handicap majeur. Il repose en première intention sur les AINS et les traitements non pharmacologiques. Les biomédicaments sont indiqués en seconde intention.

En l'absence de contre-indications, les AINS constituent le traitement pharmacologique de première ligne de la SpA symptomatique. En effet, chez la plupart des patients, les AINS contrôlent efficacement les symptômes articulaires et les signes de la SpA. Un groupe d'experts a précisé, il y a plus de 10 ans, la place et l'utilisation des AINS au cours du traitement de l'axSpA et fourni quelques recommandations [9] :

*1) Chez les patients atteints de SA symptomatique, un AINS doit être utilisé en premier, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indications à cette classe de médicaments*

Sur les 35 études identifiées dans la littérature, 9 étaient des essais contrôlés versus placebo [in 9]. Tous les AINS utilisés dans ces 9 études étaient significativement plus efficaces que le placebo après 2 semaines à 1 an [in 9]. Aucune étude contrôlée randomisée comparant les analgésiques standard à un placebo ou à un AINS comme traitement de première ligne n'a été trouvée. Par conséquent, les experts ont décidé qu'il était approprié de recommander un traitement par AINS de première ligne chez les patients atteints de SA.



2) *Aucun critère n'est disponible pour déterminer si un AINS en particulier est supérieur aux autres, même chez les patients qui ont échoué à un AINS antérieur. Avant de conclure qu'un AINS n'est pas efficace, le médicament doit être administré pendant au moins 2 à 4 semaines, avec le dosage maximal recommandé, et avec un rythme d'administration qui correspond aux fluctuations des symptômes au cours des 24 heures*

Sur les 35 essais contrôlés randomisés qui ont étudié l'efficacité des AINS dans la SA, 32 ont comparé des AINS et 6 incluaient un groupe placebo [in 9]. Aucune de ces études n'a trouvé de preuve indiquant qu'un AINS en particulier était supérieur aux autres. Sur les cinq études comparant la phénylbutazone à d'autres AINS, deux n'ont trouvé aucune différence, deux ont montré de meilleurs résultats avec la phénylbutazone, et une a montré de meilleurs résultats avec le médicament comparateur [in 9]. En raison de ces résultats divergents et compte tenu des effets néfastes associés à la phénylbutazone, il a été décidé de ne pas mentionner spécifiquement la phénylbutazone dans les recommandations. De même, pour l'indométhacine, sur les 14 études contrôlées qui le comparaient à un autre AINS et/ou à un placebo, seulement deux ont montré de meilleurs résultats qu'avec d'autres AINS [in 9]. Par conséquent, il a été décidé de ne pas mentionner l'indométhacine dans les recommandations.

Aucune donnée n'a été trouvée dans la littérature sur le dosage optimal d'AINS ou sur une durée d'action préférentielle. Les AINS à action longue devraient être préférés chez les patients qui signalent des symptômes nocturnes. Une période de 2 à 4 semaines a été jugée suffisante pour évaluer l'efficacité des AINS. Parmi les essais contrôlés par placebo, quatre n'ont impliqué que deux semaines de traitement avant l'évaluation finale [in 9], et chacune de ces études a montré des améliorations significatives avec l'AINS par rapport au placebo.

3) *Quand les AINS induisent une bonne réponse, le dosage minimal efficace doit être déterminé. Étant donné l'absence de preuves formelles que les AINS exercent des effets structuraux, l'utilisation continue systématique des AINS n'est pas recommandée*

Sur 35 études, 5 ont utilisé plusieurs doses des mêmes AINS et aucune n'a trouvé de différences statistiquement significatives entre les groupes posologiques [in 9]. D'autre part, plusieurs méta-analyses ont montré des taux plus élevés de complications gastro-intestinales avec des posologies plus élevées et des durées plus longues des AINS [in 9]. Ainsi, la recommandation est l'adaptation individuelle de la posologie basée sur l'efficacité en soulageant les symptômes, l'objectif étant d'utiliser le dosage minimal efficace.

Ainsi, il est habituel, une fois le diagnostic de SpA axiale retenu, d'expliquer à nos patients que le traitement de première intention repose sur les AINS et que nous « partons à la pêche » afin de trouver l'AINS qui leur correspond.

Les biomédicaments ciblant le TNF (anti-TNF) ont constitué une sorte de révolution désormais accessible pour bon nombre de patients. Ces traitements permettent le sevrage en AINS et un moindre recours aux corticoïdes locaux ou généraux. Actuellement, cinq anti-TNF ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les spondyloarthrites : l'infliximab, l'etanercept, l'adalimumab, le golimumab et le certolizumab pegol (seuls les anti-TNF administrés par voie sous cutanée ont l'AMM en Europe dans la nr-axSpA). Plus récemment de nouveaux biomédicaments, les anti-IL17 (secukinumab et ixekizumab) ont été développés dans cette indication et ont obtenu une AMM européenne en 2020 ; des inhibiteurs de JANUS Kinase devraient également obtenir une AMM en 2021.

La stratégie de prise en charge des axSpA est guidée par les recommandations de l'ASAS, recommandations régulièrement actualisées. Depuis 2017, la stratégie de prise en charge recommandée dans la SpA s'appuie sur le concept du « Treat to Target ». Cette stratégie repose sur l'escalade thérapeutique jusqu'à l'obtention de la rémission ou à défaut la mise en « Low disease activity » (LDA), c'est-à-dire en activité faible de la maladie [10].

En 2003, l'ASAS a publié ses premières recommandations concernant l'utilisation des anti-TNF au cours de la SA, l'objectif étant d'identifier le profil des patients pouvant au mieux bénéficier d'un tel traitement, c'est à dire les patients ayant une maladie active, invalidante, réfractaire aux AINS, avec un risque élevé de progression structurale [11,12]. Ces recommandations ont été actualisées en 2006, les modifications étant mineures, et concernaient toujours des SA vérifiant les critères modifiés de New-York [13]. En 2006, puis en 2007, les recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR) ont innové en ce sens qu'elles se référaient à la présentation clinique des patients, déclinée en formes axiale et périphérique et, concernant les formes axiales, ne se limitaient pas à des patients vérifiant les critères modifiés de New-York, mais incluaient également des patients ayant des signes inflammatoires des sacro-iliaques ou du rachis en imagerie, anticipant ainsi la notion de forme axiale non radiographique [14,15]. Finalement, les recommandations de l'ASAS ont été actualisées en 2010, faisant alors référence non plus aux SA vérifiant les critères modifiés de New-York, mais aux axSpA vérifiant les

critères de classification ASAS de 2009, intégrant de fait des nr-axSpA [16] ; l'idée générale était que l'initiation précoce d'un anti-TNF chez ces formes non radiographiques, considérées alors comme des "SA pré-radiographiques" à un stade initial de la maladie, empêcherait toute évolution structurale.

Dès les recommandations ASAS de 2003 puis 2006, il est fait état d'un échec d'au moins 2 AINS administrés pendant au moins 3 mois pour justifier l'utilisation d'un anti-TNF [11,12], les recommandations françaises proposant un échec à au moins 3 AINS [14,15]; lors de l'actualisation des recommandations ASAS en 2010, cet échec thérapeutique préalable aux anti-TNF a été réduit à au moins 2 AINS pendant une durée totale de 4 semaines [16]. Dans la publication, il est indiqué que la littérature évaluant le délai maximal pour obtenir l'efficacité d'un AINS était particulièrement pauvre [2 études citées (une concernant l'etoricoxib [17], une concernant le celecoxib [18]), mais qu'il était illusoire d'espérer un gain d'efficacité au-delà de 2 semaines de traitement AINS [16]. Un groupe d'experts français, évaluant en 2007 l'efficacité des AINS au cours de la SA via une analyse systématique de la littérature, avait indiqué *"Avant de conclure à l'échec d'un AINS, il est souhaitable d'utiliser la dose maximale recommandée pendant une durée minimale de 2 à 4 semaines"* [9].

Ces données peuvent donc éventuellement expliquer une durée optimale de traitement de 2 semaines (qui nous semble toutefois un peu courte), mais ne justifient pas le choix du nombre de deux traitements AINS antérieurs. En effet, aucune étude n'a étudié la question suivante : *"après échec de 2 AINS, est-il possible de contrôler les symptômes d'une axSpA avec d'autres AINS ?"*, posant ainsi la question de savoir s'il faut se contenter de 2 AINS ou s'il peut être utile de tester 3 ou plus AINS de familles différentes avant de conclure à l'échec et d'envisager un traitement biologique.

## Objectifs de l'étude

L'objectif de ce travail était donc double :

1/ évaluer l'adéquation aux recommandations quant à l'utilisation des AINS avant initiation d'un traitement biologique ;

2/ chez des patients ayant une axSpA contrôlée par une prise intermittente d'AINS, évaluer le nombre d'AINS testés antérieurement (en d'autres termes, peut-on affirmer que l'échec à 2 AINS préjuge d'un échec à d'autres AINS ?).

## **Matériel et méthodes**

### **Type d'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et unicentrique réalisée au CHU de Tours.

### **Population étudiée**

#### ***Première partie***

Dans la première partie de l'étude, il s'agit de patients ayant un diagnostic d'axSpA pris en charge dans le service de Rhumatologie du CHRU de Tours et qui ont eu une première consultation d'Education Thérapeutique (ETP) pour initiation de biomédicament en 2017, 2018 et 2019.

Critères d'inclusion :

- Tous les patients adultes (plus de 18 ans) atteints d'axSpA uniquement
- Ayant eu une première consultation d'ETP en 2017, 2018 ou 2019

Critères d'exclusion

- Les patients suivis par un rhumatologue libéral
- Les patients ayant une SpA périphérique ou enthésitique ou une MICI associée

#### ***Deuxième partie***

Il s'agit d'un échantillon de patients suivis dans le service de Rhumatologie du CHRU de Tours pour une axSpA ayant eu des consultations de suivi en 2019 ou 2020, et bien contrôlés par un AINS.

## **Déroulement de l'étude**

L'étude a consisté en un recueil de données, effectué de manière standardisée et rétrospective à partir de dossier médicaux (observations médicales, compte rendu de consultations d'ETP, compte rendu de consultations médicales et d'hospitalisation, ordonnances). Le recueil a été réalisé lors du deuxième semestre 2020.

Les données personnelles des patients ont été anonymisées par codage lors du recueil de données.

### ***Première partie***

Elle a consisté en une revue de dossiers de tous les patients ayant eu une première consultation d'ETP pour initier un biomédicament en 2017, 2018 et 2019 dans le service de Rhumatologie du CHRU de Tours et suivis par un rhumatologue hospitalier.

Le tableau comprenait pour chaque patient 12 paramètres à renseigner :

- Le type d'AINS utilisés
- Le nombre d'AINS avant le biomédicament
- La posologie
- Le nombre de cures
- La durée du traitement
- Les intolérances ou contre-indications aux AINS
- Age du patient
- Sexe du patient
- Le type d'axSpA (radiographique ou non)
- La présence ou non de l'antigène HLA B27
- La CRP la plus récente avant la consultation d'ETP
- L'efficacité du biomédicament (évaluée par le patient en pourcentage)

## ***Deuxième partie***

Elle a consisté en une revue de dossiers d'un échantillon de patients suivis en consultation pour une axSpA en 2019 ou début 2020 au CHU de Tours, et bien contrôlés par un AINS.

Le tableau comprenait pour chaque patient :

- l'âge
- le sexe
- le type d'axSpA (radiographique ou non)
- l'identification de l'AINS efficace,
- l'ancienneté de la prise
- le nombre d'AINS antérieurs
- la consommation actuelle de l'AINS efficace



# Résultats

## Population étudiée

### *Première partie de l'étude*

#### **- Population de patients atteints d'axSpA**

Au total, 105 patients atteints de axSpA ont eu une première consultation d'ETP dans le service de rhumatologie du CHRU de Tours pour initier un anti-TNF en 2017, 2018 et 2019 (**Tableau 1**).

#### **- Population analysée**

Parmi ces 105 patients, 92 patients avaient reçu au moins 1 AINS avant leur première consultation d'ETP. Treize patients ont été exclus dont 12 pour contre-indication aux AINS et 1 pour données manquantes.

Il y avait 68,7% de femmes. La moyenne d'âge était de 40,8 ans. Il y avait 21 % de formes radiographiques. Chez les 86 patients pour qui l'information était connue, 43 (50 %) étaient porteurs de l'antigène HLA B27.

Sur les 92 patients ayant eu au moins un AINS avant la consultation d'ETP, 7 patients avaient reçu un seul AINS, douze avaient reçu deux AINS et 73 au moins 3 AINS, soit 85/92 (92,4%) patients ayant reçu au moins 2 AINS.

### *Deuxième partie de l'étude*

Cet échantillon de 22 patients était composé de (**Tableau 2**) :

- 13 hommes et 9 femmes
- d'âge moyen 46 ans (26 - 72)
- 9 axSpA radiographiques et 13 non radiographiques

Chez 22 patients dont l'axSpA était contrôlée par une prise intermittente d'AINS, le nombre d'AINS antérieurs était connu pour 19 ; seuls 3 patients avaient eu antérieurement un seul AINS, une 3<sup>ème</sup> ligne ou plus d'AINS s'étant révélée efficace chez

les 16 autres (3<sup>ème</sup> pour 5 patients, 4<sup>ème</sup> pour 4, 5<sup>ème</sup> pour 3 et 6<sup>ème</sup> AINS pour 4).

Ainsi, sur ce faible effectif, l'AINS efficace avait été identifié après au moins une 3<sup>ème</sup> ligne d'AINS pour 84% des patients.

Les AINS les plus utilisés chez ces 22 patients étaient dans l'ordre l'indométacine, le flurbiprofène et le kétoprofène.

## Discussion

Ce travail permet de répondre, au moins partiellement, à deux questions importantes pour la pratique :

**1** – l'initiation d'un traitement anti-TNF au cours des SpA axiales se fait conformément aux recommandations nationales et internationales, c'est à dire après échec d'au moins deux AINS pris pour une durée totale d'au moins 4 semaines ;

**2** – il semble possible, sous réserve des faibles effectifs de ce travail, pour un patient souffrant de SpA axiale, d'être amélioré, et surtout bien contrôlé, après une 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> voire 6<sup>ème</sup> ligne d'AINS après échec initial de deux AINS.

Concernant le premier point, nous avons déjà montré que, globalement, les recommandations pour l'initiation des anti-TNF au cours de la prise en charge des SpA axiales étaient respectées [19]. Que ce soit pour le bilan pré-thérapeutique, les scores minimum d'activité de la maladie ou les traitements antérieurs par AINS, les rhumatologues de la région Centre Val de Loire respectaient la dernière actualisation des recommandations de l'ASAS de 2010 [16,19].

Le deuxième point a finalement été très peu abordé dans la littérature. Ce point est important, notamment dans le contexte actuel de prédominance des nr-axSpA, nous y reviendrons; on peut ainsi se demander si tant le groupe d'experts de l'ASAS que l'ensemble des rhumatologues, "enthousiasmés" par les innovations thérapeutiques qu'ont constitué ces biomédicaments, n'ont pas été excessifs, trop rapides et sous la pression de l'industrie pharmaceutique dans l'initiation de ces thérapeutiques ciblées, ayant ainsi une responsabilité dans le volume de prescription et le coût de ces thérapeutiques.

En effet, l'ensemble des données qui s'accumulent ces dernières années concernant l'absence d'efficacité structurale des biomédicaments, et surtout l'absence de progression structurale des nr-axSpA, font penser que nous ne sommes pas dans un contexte d'urgence, comme cela peut parfois être le cas par exemple pour la polyarthrite rhumatoïde, et incitent à prendre notre temps pour trouver un AINS efficace chez ces patients, sans toutefois leur faire perdre de chance.

Plusieurs questions peuvent ainsi être posées:

- Combien faut-il tester d'AINS avant d'envisager un biomédicament ?
- Quel risque pour nos patients en l'absence d'initiation d'un biomédicament ?
- Finalement, faut-il revoir les recommandations de l'ASAS actualisées en 2010 ?

***Quel rationnel en 2021 pour le nombre d'AINS à tester avant d'initier un anti-TNF au cours des axSpA ?***

Nous l'avons dit, lors de l'actualisation des recommandations ASAS en 2010, cet échec thérapeutique préalable aux anti-TNF a été réduit à au moins 2 AINS pendant une durée totale de 4 semaines [16]. Dans la publication, il est indiqué que la littérature évaluant le délai maximal pour obtenir l'efficacité d'un AINS était particulièrement pauvre [2 études citées (une concernant l'etoricoxib [17], une concernant le celecoxib [18], mais qu'il était illusoire d'espérer un gain d'efficacité au-delà de 2 semaines de traitement AINS [16] ; toutefois, dans l'étude avec le celecoxib, il est indiqué que, dans les deux groupes diclofenac et celecoxib, une réponse ASAS20 était obtenue chez 40% des patients à une semaine, ce chiffre augmentant à 50% à deux semaines et à 60% à six semaines [18]. Un groupe d'experts français, évaluant en 2007 l'efficacité des AINS au cours de la SA via une analyse systématique de la littérature identifiant 35 études contrôlées, randomisées, dont 9 comportaient un groupe placebo, avait indiqué "*Avant de conclure à l'échec d'un AINS, il est souhaitable d'utiliser la dose maximale recommandée pendant une durée minimale de 2 à 4 semaines*" ; il était également précisé qu'il n'y avait pas d'arguments solides pour privilégier tel ou tel AINS, une grande susceptibilité individuelle étant de mise concernant les AINS au cours de la SA [9].

Ces données peuvent donc éventuellement expliquer une durée optimale de traitement de 2 semaines (qui nous semble toutefois un peu courte), mais ne justifient pas le choix du nombre de deux traitements AINS antérieurs. En effet, aucune étude n'a étudié la question suivante : "*après échec de 2 AINS, est-il possible de contrôler les symptômes d'une axSpA avec d'autres AINS ?*", posant ainsi la question de savoir s'il faut se contenter de 2 AINS ou s'il peut être utile de tester 3 ou plus AINS de familles différentes avant de conclure à l'échec et d'envisager un traitement biologique.

Finalement, de quelles données disposons-nous concernant les traitements antérieurs par AINS et/ou les critères d'inclusion dans les essais pivots évaluant les anti-TNF dans les axSpA ? :

- Pour les essais dans la SA [20-24], le nombre d'AINS reçus antérieurement n'est jamais indiqué ; les critères d'inclusion n'indiquent pas de nombre minimal d'AINS pour 3 études [20, 21, 24], une étude fait état d'une réponse inadéquate ou d'une intolérance à un ou plusieurs AINS [23], une de la prise d'AINS à dose maximale recommandée pendant au moins 3 mois [24], une de la prise d'au moins un AINS pendant au moins 30 jours ou de la prise de deux AINS pendant au moins deux semaines chacun [20], 80 à 90% des patients étant concomitamment sous AINS dans ces études ;
- Pour les essais dans la nr-axSpA [25-27] [sauf l'étude évaluant le certolizumab pegol incluant à la fois des SA et des nr-axSpA et déjà citée [20], le nombre d'AINS reçus antérieurement n'est jamais indiqué ; deux études font état d'une réponse inadéquate à un ou plusieurs AINS [25,26], une de la prise d'au moins deux AINS pour une durée totale d'au moins 4 semaines [27].

### ***Des thérapeutiques permettant de freiner la progression structurale ?***

A ce jour, aucun traitement médicamenteux n'a démontré clairement sa capacité à freiner voire stopper la progression structurale observée au cours de la SA, évaluée au rachis par une progression du score mSASSS [revue in 28,29] ; si cet effet structural a été suggéré pour les AINS administrés en continu, mais non confirmé par des essais randomisés, les anti-TNF n'ont jamais véritablement démontré un quelconque effet structural [in 28]. La progression structurale au cours de la SA n'est pas linéaire, est lente (un point de mSASSS par an, pour un score global comportant 72 points), et le facteur principal favorisant cette progression est la présence initiale de lésions structurales, et tout particulièrement de syndesmophytes [30-32], mais également le niveau d'activité inflammatoire de la maladie [32].

### ***Nr-axSpA : des formes pré-radiographiques ou non radiographiques ?***

Ces formes, initialement appelées pré-radiographiques car considérées comme un stade précoce de SA avant l'apparition de signes radiographiques [33,34], semblent majoritairement être véritablement non radiographiques ; en effet, nous commençons à disposer d'études comportant un recul de plusieurs années et montrant que le pourcentage de patients évoluant vers une forme radiographique, même s'il est variable selon les études, est très faible [35-38].

- Une étude a porté sur 210 patients axSpA de la cohorte allemande GESPIC pour lesquels des radiographies de sacro-iliaques étaient disponibles à l'inclusion et à 2 ans [35] ; l'interprétation des radiographies était centralisée, effectuée par 2 lecteurs en

aveugle des données cliniques et de la date de réalisation des radiographies (0 ou 2 ans). Parmi les 210 patients, 95 étaient classés comme nr-axSpA à l'inclusion (33,7% d'hommes, âge moyen à l'inclusion de  $38,7 \pm 9,9$  ans, évolution des symptômes depuis  $3,2 \pm 2,2$  ans, HLA B27 chez 72,6%, BASDAI moyen de  $4,22 \pm 2,0$ ) et 11,6% d'entre eux vérifiaient les critères modifiés de New York au terme des 2 ans de suivi. Le principal facteur prédictif d'une progression structurale sur les sacro-iliaques était la présence d'une CRP élevée ( $> 6$  mg/l) à l'inclusion (OR de 3,65 ; IC95% : 1,19-11,15).

- Dans l'étude rétrospective de Wang et al, identifiant 83 nr-axSpA, le taux de progression vers une forme radiographique (critères modifiés de New York) était de 19,3% après 10,6 ans de suivi, la probabilité de rester une nr-axSpA étant de 93,6% à 5 ans, 82,7% à 10 ans et 73,6% à 15 ans [36]. La méthodologie de cette étude a toutefois été fortement critiquée [39].

- Deux études ont évalué la progression structurale sur les sacro-iliaques chez les patients nr-axSpA de la cohorte DESIR à 2 et 5 ans [37,38]. La première étude, avec un suivi à 2 ans, a étudié 449 patients avec axSpA (47% d'hommes, d'âge moyen  $34 \pm 9$  ans, durée des symptômes de  $18 \pm 11$  mois, BASDAI moyen de  $4,4 \pm 1,9$ , ASDAS-CRP moyen de  $3,0 \pm 1,0$ , B27 chez 61%, CRP moyenne de  $8 \pm 15$  mg/l, sacro-iliite en IRM chez 37%) ; parmi les 123 patients classés r-axSpA (sacro-iliite radiographique selon les critères modifiés de New York) à l'inclusion, 7 (5,7%) étaient classés nr-axSpA à 2 ans ; parmi les 326 patients classés nr-axSpA à l'inclusion, 16 (4,9%) étaient classés r-axSpA à 2 ans ; les facteurs prédisposant à la progression structurale étaient un tabagisme actif (Odds ratio : 3.3 ; IC 95%: 1.1-11.5), la présence de l'antigène HLA B27 (OR : 12, 6 ; IC 95%: 2,3-274) et une sacro-iliite en IRM (OR : 48,8 ; IC 95%: 9,3-904) [37]. Le deuxième travail, avec un suivi à 5 ans, a étudié 417 patients avec axSpA (47,5% d'hommes, d'âge moyen  $34,1 \pm 8,6$  ans, durée des symptômes de  $1,5 \pm 0,9$  ans, BASDAI moyen de  $4,34 \pm 1,99$ , ASDAS moyen de  $2,60 \pm 1,0$ , B27 chez 64%, CRP élevée chez 31,5%, sacro-iliite en IRM chez 28,1%) ; parmi les 62 patients classés r-axSpA (sacro-iliite radiographique selon les critères modifiés de New York) à l'inclusion, 0,7% étaient classés nr-axSpA à 5 ans ; parmi les 355 patients classés nr-axSpA à l'inclusion, 5,8% étaient classés r-axSpA à 5 ans ; le facteur principal prédisposant à la progression structurale à 5 ans était la présence d'une sacro-iliite en IRM à l'inclusion, particulièrement chez les patients porteurs de l'antigène HLA B27 [OR 5,39 chez les B27+ (IC 95%: 3.25-8.94) ; OR 2,16 chez les B27- (IC 95%: 1.04-4.51)] [38].

Ainsi, les trois études prospectives de bonne qualité montrent une progression structurale (présence d'une sacro-iliite radiographique selon les critères modifiés de New

York) chez 4,9 à 11,6% des patients avec nr-axSpA à 2 ans [35,37], et 5,8% à 5 ans [38]. Au niveau axial, il a été montré dans la cohorte DESIR qu'après 5 ans d'évolution, 7% de l'ensemble des patients avaient l'apparition d'un nouveau syndesmophyte (42 % des patients avec syndesmophytes pré-existants) [40].

### ***Nr-axSpA : de grandes difficultés diagnostiques***

Ces formes non radiographiques posent de difficiles problèmes diagnostiques ; en effet, les performances de l'IRM, dont on pensait il y a 15 ans qu'elle réglerait tous les problèmes diagnostiques, ont été remises en question, la sensibilité n'étant que d'environ 50%, et la spécificité étant moindre que prévu, nombre d'autres situations (suites d'accouchement, sportifs, arthrose sacro-iliaques, lombalgies chroniques ...) pouvant s'accompagner de discrets signes inflammatoires à l'IRM des sacro-iliaques. Il y a donc un réel risque à surtraiter des patients chez qui le diagnostic de nr-axSpA est porté par excès.

### ***Nr-axSpA : quid des anti-TNF chez les patients sans signes inflammatoires biologiques ou en imagerie ?***

Comme cela est stipulé dans l'actualisation des recommandations de la SFR pour la prise en charge des spondyloarthrites, chez les patients avec nr-axSpA mais sans signes d'inflammation biologique et en IRM, les traitements biologiques ne sont pas recommandés, sauf exception [41] ; en effet, il a été montré que dans ce sous-groupe de patients, les anti-TNF (adalimumab, golimumab, etanercept) n'étaient pas supérieurs au placebo [25-27]. Ceci a également été observé en pratique courante [42]. De plus, le risque de progression structurale des sacro-iliaques à 5 ans chez ces mêmes patients, lorsqu'ils ne sont pas porteurs de l'antigène HLA B27, est extrêmement faible (1,2%) [38].



## Conclusion

Contrairement à ce que l'on peut observer chez une patiente souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde érosive, il nous semble donc que, face à ces nr-axSpA, il n'y a pas de crainte d'une progression structurale rapide et il n'y a donc pas de perte de chance pour le patient à prendre le temps d'identifier un AINS permettant de contrôler les symptômes.

Si l'on tient compte des difficultés diagnostiques des nr-axSpA, du risque de diagnostic par excès et de surtraitement, de l'absence (ou du faible risque) d'évolution vers une forme radiographique après plusieurs années, de l'absence d'un rationnel solide pour une limitation du nombre d'AINS testés à deux, du coût et des risques d'effets secondaires des traitements biologiques, il y a urgence à ... ne pas se précipiter vers l'initiation d'un biomédicament chez ces patients.

Il nous paraît justifié de mener une étude permettant de répondre à la question "*après échec de 2 AINS, est-il possible de contrôler les symptômes d'une axSpA avec d'autres AINS ?*" et, en attendant les résultats d'une telle étude, un essai de 4 ou 5 familles d'AINS, chacune durant 3 semaines, nous paraît ainsi raisonnable, avant d'envisager un traitement biologique chez des nr-axSpA avec signes d'inflammation biologique et/ou en IRM.

## Références

1. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361–8.
2. Prati C, Claudepierre P, Pham T, et al. Mortality in spondylarthritis. *Joint Bone Spine* 2011;78:466-470.
3. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1921-1925.
4. Bakland G, Gran JT, Becker-Merok A, et al. Work disability in patients with ankylosing spondylitis in Norway. *J Rheumatol* 2011;38:479-484.
5. Wendling D, Claudepierre P, Prati C. Early diagnosis and management are crucial in spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2013;80:582-585.
6. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
7. Baraliakos X, Kiltz U, Peters S, et al. Efficiency of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(1):95-102.
8. Claudepierre P, Wendling D, Breban M, Goupille P, Dougados M. Ankylosing spondylitis, spondyloarthropathy, spondyloarthritis, or spondylarthritis: what's in a name? *Joint Bone Spine* 2012;79(6):534-5.
9. Lavie F, Pavy S, Dernis E, et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2007;74(4):346-52.
10. Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018;77:3–17.
11. Pham T, van der Heijde D, Calin A, et al. Initiation of biological agents in patients with ankylosing spondylitis: results of a Delphi study by the ASAS Group. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):812-6.
12. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis.

- Ann Rheum Dis 2003;62(9):817-24.
13. Braun J, Davis J, Dougados M, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316-20 .
  14. Pham T, Guillemin F, Claudepierre P, et al. TNFalpha antagonist therapy in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: recommendations of the French Society for Rheumatology. *Joint Bone Spine* 2006;73(5):547-53.
  15. Pham T, Fautrel B, Dernis E, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine* 2007;74(6):638-46.
  16. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):905-8.
  17. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1205-15 .
  18. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:323-9 .
  19. Pereira-Gillion C, Marot M, Griffoul-Espitalier I, Andras L, Goupille P, Salliot C. Application of Recommendations Regarding the Use of Subcutaneous Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Spondyloarthritis by Rheumatologists in Daily Practice. *J Rheumatol* 2018;45(4):491-497.
  20. Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39-47.
  21. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3230-6.
  22. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.

23. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46.
24. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3402-12.
25. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomized placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72:815-22.
26. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2702-12.
27. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2091-102.
28. Wang R, Bathon JM, Ward MM. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs As Potential Disease Modifying Medications In Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(4):518-528.
29. Wendling D. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs have disease-modifying effects in spondyloarthritis? *Joint Bone Spine* 2013;80(6):563-4.
30. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis--evidence for major individual variations in a large proportion of patients. *J Rheumatol* 2009;36(5):997-1002.
31. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Haibel H, Brandt J, Sieper J, Braun J. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):910-5.
32. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis* 2014;73(8):1455-61.
33. Sieper J, Rudwaleit M. How early should ankylosing spondylitis be treated with tumour necrosis factor blockers?. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 4:iv61-4.
34. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease?. *Arthritis Rheum* 2013;65(3):543-51.

35. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(8):1369-74.
36. Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(6):1415-21.
37. Dougados M, Demattei C, van den Berg R, et al. Rate and Predisposing Factors for Sacroiliac Joint Radiographic Progression After a Two-Year Follow-up Period in Recent-Onset Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(8):1904-13.
38. Dougados M, Sepriano A, Molto A, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1823-1828.
39. Braun J, Sieper J. Low Rate of Progression to Ankylosing Spondylitis Among Patients With Presumed Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Comment on the Article by Wang et al. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(3):676-677.
40. Ramiro S, van der Heijde D, Sepriano A, et al. Spinal Radiographic Progression in Early Axial Spondyloarthritis: Five-Year Results From the DESIR Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019 ;71(12):1678-1684.
41. Wendling D, Lukas C, Prati C, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2018;85(3):275-284.
42. Vidal C, Lukas C, Combe B, 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* 2018;85(4):461-468.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients avec axSpA venus en ETP en 2017, 2018 et 2019

Patients		Type AINS	Nombre AINS	Intol/Ci AINS	Age	Sexe	HLA B27	Type SpA	CRP	Efficacité BioT
19-02363	CEBUTID PROFENID FELDENE VOLTARENE BUTAZOLIDINE APRANAX	APRANAX, VOLTARENE, CELECOXIB CHRONOINDOCID MOBIC BIPOFENID	5	non	80 ans	F	oui	radio		0 %
19-02613				Ci (dialyse)	51 ans	H	non	non radio	34	0 %
19-01927			5	non	57 ans	F	non	non radio		80 %
19-01036			1	Intol dig	61 ans	F	oui	non radio	11	0 %
19-00962		ACECLOFENAC CARTREX NAPROXENE MOBIC CHRONOINDOCID PROFENID APRANAX CEBUTID		Ci (rein unique)	51 ans	H	oui	non radio	4	0 %
19-00730			8	non	46 ans	F	oui	non radio		0 %
19-01515	IBUPROFENE BREXIN		2	non	24 ans	H	oui	non radio		80 %
19-03306	CHRONOINDOCID CEBUTID		2	non	18 ans	H	non	radio		0 %
19-03081	BIPOFENID DICLOFENAC	KETOPROFENE MOBIC APRANAX DICLOFENAC	2	non	18 ans	H	oui	radio	33	90 à 100%
19-04195			4	non	33 ans	H	oui	radio		100 %
19-01270	CEBUTID PROFENID		2	Ci (sigmoidite)	65 ans	F	?	non radio		80 %
19-03761	VOLTARENE CEBUTID MOBIC BIPOFENID CELEBREX APRANAX CHRONOINDOCID NABUCOX		8	non	39 ans	H	oui	non radio		100 %
19-00150	APRANAX CHRONOINDOCID CELEBREX CEBUTID KETOPROFENE	VOLTARENE CEBUTID MOBIC BIPOFENID CELEBREX APRANAX CHRONOINDOCID NABUCOX	5	non	30 ans	F	non	radio	0	0 %
19-01986			8	intol dig	68 ans	F	oui	non radio	4	50 %
19-04012				Ci (IDM)	70 ans	H	oui	radio	6	100 %
19-01192	CHRONOINDOCID CEBUTID APRANAX FELDENE VOLTARENE DICLOFENAC CELECOXIB MOBIC		8	non	34 ans	F	?	radio		0 %
19-03175	CELEBREX CHRONO INDOCID BIPOFENID NAPROXENE VOLTARENE MOBIC BREXIN	CARTREX NABUCOX ARCOXIA CHRONO INDOCID CEBUTID BIPOFENID	8	non	37 ans	H	non	non radio		0 %
19-03638			8	non	57 ans	F	?	non radio		refus
19-02916	MOBIC CHRONO INDOCID CEBUTID		3	non	28 ans	H	oui	radio		0 %
19-00652	KETOPROFENE		1	non	39 ans	H	oui	non radio		80 %
19-03630	MOBIC PROFENID NABUCOX ARCOXIA PHENYL BUTAZONE CHROINDOCID CEBUTID APRANAX FELDENE VOLTARENE	VOLTARENE INDOCID CARTREX PROFENID	10	non	51 ans	F	non	non radio		0 %
19-00630			4	non	47 ans	F	non	non radio	0,6	50 %
19-00426	KETOPROFENE		1	non	53 ans	H	non	non radio	8	100 %
19-03092	CELEBREX APRANAX		2	non	31 ans	H	oui	non radio		0 %
19-03427	CEBUTID CHRONOINDOCID APRANAX CELEBREX BIPOFENID VOLTARENE MOBIC	CELEBREX APRANAX CHRONO INDOCID CEBUTID NABUCOX	7	non	31 ans	F	non	non radio		0 %
19-00043	BIPOFENID CEBUTID NAPROXENE CHRONOINDOCID IBUPROFENE NABUCOX MOBIC		7	non	26 ans	F	oui	non radio		100 %
19-03885				Intol dig	43 ans	F	non	non radio		0 %
19-01159			5	Intol digestive	47 ans	F	non	non radio		0% (psc génital sévère)
19-00708	VOLTARENE BIPOFENID APRANAX CHRONO INDOCID	ANTALNOX SPIFEN BIPOFENID CEBUTID INDOCID NABUCOX MOBIC ARCOXIA CELEBREX VOLTARENE	5	non	27 ans	H	non	non radio		0 %
19-01245			10	non	24 ans	F	oui	non radio		100 %
19-01136	BIPOFENID APRANAX CHRONOINDOCID CELEBREX CELECOXIB		5	non	39 ans	H	non	non radio		50 %
19-00194	CELEBREX		1	non	33 ans	F	non	non radio		0 %
19-00084	BIPOFENID CEBUTID NAPROXENE CHRONOINDOCID IBUPROFENE NABUCOX MOBIC VOLTARENE	CHRONOINDOCID CEBUTID NABUCOX	8	non	63 ans	H	non	radio		0 %
19-02186	BIPOFENID CEBUCOXIB VOLTARENE CELEBREX APRANAX		5	non	31 ans	F	oui	non radio	0	50 %
19-02091	CHRONOINDOCID CELEBREX APRANAX FELDENE BIPOFENID VOLTARENE MOBIC NABUCOX		8	non	33 ans	F	?	non radio		0 %
18-00401	APRANAX BIPOFENID INDOMETACINE		3	non	50 ans	H	non	radio		0% (douleur thoracique)
18-02050	CHRONOINDOCID CEBUTID NABUCOX	APRANAX DICLOFENAC KETOPROFENE CHRONO INDOCID FELDENE	3	non	51 ans	F	?	non radio		40 %
18-00218			6	Intol dig	26 ans	F	?	non radio		90 %
18-00818	CHRONOINDOCID CEBUTID NABUCOX NAPROXENE MOBIC BUTAZOLIDINE VOLTARENE BIPOFENID FELDENE		9	ATCD IDM	46 ans	H	oui	non radio		100 %
18-00541	CEBUTID APRANAX MOBIC		3	non	43 ans	F	oui	non radio		0 %
18-02082	CHRONOINDOCID CEBUTID NABUCOX	IBUPROFENE	3	non	48 ans	H	oui	radio		100 %
18-03448			1	non	36 ans	F	non	non radio	0,3	0 %
18-00073	BIPOFENID CHRONOINDOCID FELDENE		3	Ci Ins rénale modérée	62 ans	F	oui	non radio		50 %
18-01138	FELDENE APRANAX VOLTARENE CHRONO-INDOCID		4	CI HTA	60 ans	F	oui	radio	4,5	90 %
18-00151	KETOPROFENE APRANAX FELDENE VOLTARENE SPIFEN CELEBREX CHRONOINDOCID BREXIN	NAPROXENE CHRONO INDOCID CEBUTID NABUCOX	8	non	25 ans	F	non	non radio		0 %
18-03247			4	non	33 ans	H	oui	radio		100 %
18-04329				Ci HTA HEPATITE	70 ans	F	non	non radio	8	0% (lupus induit)
18-2373	CHRONOINDOCID KETOPROFENE ACECLOFENAC SPEDIFEN MOBIC		5	non	46 ans	F	non	non radio	109	0 %
18-00464	NAPROXENE BIPOFENID	FELDENE INDOCID PROFENID CARTREX	2	non	34 ans	F	non	radio		100 %
18-00433			4	non	34 ans	H	oui	non radio		100 %
18-00406	CHRONOINDOCID VOLTARENE BIPOFENID		3	non	35 ans	F	oui	non radio	0,5	0 %
18-01612	CARTREX CHRONOINDOCID		2	non	50 ans	F	non	non radio		0 %
18-03947	IBUPROFENE BIPOFENID CHRONOINDOCID CEBUTID	PROFENID VOLTARENE BREXIN NAPROSYNE	4	non	48 ans	H	?	radio		100 %
18-01408			4	non	47 ans	H	oui	non radio		0 %

18-01886	CHRONO INDOCID CEBUTID APRANAX	3	non	64 ans	F	?	non radio	80 %
18-02313	APRANAX DICLOFENAC NABUCOX ANTALNOX CELEBREX KETOPROFENE BREXIN	7	non	37 ans	F	oui	non radio	90 %
18-01888	NAPROXENE VOLTARENE CEBUTID CHRONOINDOCID NABUCOX IBUPROFENE CELEBREX CELECOXIB	8	non	30 ans	H	?	non radio	0 %
18-01079	CELEBREX CHRONOINDOCID CEBUTID NABUCOX	4	non	44 ans	F	non	non radio	90 %
18-01222	APRANAX MONOCRIXO CHRONOINDOCID OXICAM	4	non	31 ans	H	non	non radio	100 %
18-02281	NABUCOX CEBUTID APRANAX	3	non	33 ans	F	?	non radio	0 %
18-04286			CI (cardiaque)	53 ans	H	non	non radio	80 %
18-02093	APRANAX CELEBREX FELDENE CHRONOINDOCID CEBUTID BIPROFENID IBUPROFENE	7		28 ans	F	non	non radio	0%(troubles dig)
18-00151	VOLTARENE SPIFEN	2		61 ans	F	?	non radio	0 %
18-00681	BIPROFENID	1		23 ans	F	oui	non radio	40 %
18-04641	APRANAX KETOPROFENE	2		48 ans	F	non	non radio	0 %
18-00070	VOLTARENE CEBUTID MOBIC BIPROFENID CELEBREX APRANAX CHRONOINDOCID NABUCOX	8		61 ans	F	non	non radio	100 %
18-00530	CHRONOINDOCID CEBUTID APRANAX CARTREX ARCOXIA	5		22 ans	F	non	non radio	0 %
18-00498	VOLTARENE PROFENID CEBUTID CHRONOINDOCID NABUCOX	5		38 ans	F	non	non radio	50 %
18-00665	ARCOXIA BIPROFENID CHRONOINDOCID MOBIC VOLTARENE APRANAX CEBUTID	7		25 ans	F	non	non radio	3,7 100 %
18-10015	VOLTARENE CEBUTID MOBIC BIPROFENID CELEBREX APRANAX CHRONOINDOCID NABUCOX	8		65 ans	H	?	radio	100%(arrêt car l'DM)
18-01437	KETOPROFENE PIROXICAM IBUPOFENE VOLTARENE	4		22 ans	H	oui	radio	50 %
17-02850	NAPROSYNE CRONOINDOCID CEBUTID NABUCOX	4		46 ans	F	non	non radio	0%(migraines asthénie)
17-03469	NAPROSYNE BIPROFENID NABUCOX INDOCID	4		39 ans	F	non	radio	26 80 %
17-00582	BIPROFENID CARTREX INDOCID NABUCOX CEBUTID MOBIC	8		39 ans	F	oui	non radio	0 %
17-02617	INDOCID BIPROFENID NABUCOX CARTREX CEBUTID BUTAZOLIDINE ARCOXIA VOLTARENE	8		34 ans	F	oui	non radio	6 0 %
17-00077	IBUPROFENE PROFENID VOLTARENE BUTAZOLIDINE CHRONOINDOCID	5		38 ans	H	oui	non radio	80 %
17-02684	CHRONOINDOCID CELEBREX VOLTARENE APRANAX	4	Intol digestive	52 ans	F	oui	non radio	30 80 %
17-01184	INDOCID NABUCOX MOBIC ARCOXIA APRANAX	6		38 ans	F	?	non radio	50 %
17-03874	KETOPROFENE APRANAX INDOCID NABUCOX MOBIC	5		45 ans	H	non	non radio	90 %
17-01907	MOBIC CHRONOINDOCID CEBUTID	3		42 ans	F	non	non radio	80 %
17-01732	INDOCID CEBUTID NABUCOX	3		39 ans	H	oui	non radio	0 %
17-00559	VOLTARENE CEBUTID MOBIC BIPROFENID CELEBREX APRANAX CHRONOINDOCID NABUCOX IBUPROFENE	9		45 ans	F	?	non radio	50 %
17-02286	CELEBREX	3		21 ans	F	oui	non radio	0%(SEP-like)
17-04019	ARCOXIA BIPROFENID CHRONOINDOCID MOBIC VOLTARENE APRANAX	6		54 ans	F	?	non radio	0 %
17-01908	CEBUTID CHRONOINDOCID	2		47 ans	F	oui	non radio	0%(palpitations)
17-03297	VOLTARENE NAPROXENE CHRONOINDOCID	3		49 ans	H	non	radio	0%(pb libido,...)
17-00918	INDOCID VOLTARENE BIPROFENID CELEBREX NABUCOX MOBIC	6		47 ans	F	oui	non radio	0%(céphalées)
17-03468	PROFENID INDOCID ARTOTEC CYCLADOL	4	CI car AVK	63 ans	F	oui	radio	0 %
17-03971	CHRONOINDOCID CEBUTID NABUCOX	3		18 ans	F	non	non radio	0%(vomissements,...)
17-00038	APRANAX KETOPROFENE CHRONOINDOCID	3		40 ans	F	oui	non radio	1,2 0 %
17-02375	BREXIN PROFENID VOLTARENE	3		48 ans	F	non	non radio	80 %
17-00018	APRANAX SPIFEN ANTALNOX CELEBREX	4		30 ans	H	oui	radio	2,3 50 %
17-00443	KETOPROFENE CELEBREX CEBUTID CHRONOINDOCID NABUCOX APRANAX SPIFEN	7		20 ans	F	?	non radio	6,2 0%(cellulite, pyelo)
17-01666	VOLTARENE CEBUTID NABUCOX	3		50 ans	F	oui	non radio	1,6 0 %
17-01730	VOLTARENE CEBUTID MOBIC BIPROFENID CELEBREX APRANAX CHRONOINDOCID NABUCOX ARCOXIA	9		48 ans	F	non	non radio	0 %
17-02147	MOBIC BREXIN VOLTARENE KETOPROFENE	4		35 ans	H	non	non radio	0 %
17-00197	APRANAX CELEBREX BIPROFENID CHONO INDOCID	4	Intol dig	30 ans	F	oui	non radio	<0,3 70 %
17-01781	KETOPROFENE CHRONOINDOCID APRANAX VOLTARENE CELEBREX	5		37 ans	H	?	non radio	117 0 %
17-03985			CI (M+ Crohn)	44 ans	H	non	non radio	0 %
17-00834	KETOPROFENE CELEBREX NAPROXENE	3	Intol dig	23 ans	H	oui	non radio	75 %
17-00558	VOLTARENE	1	CI (Anticoagulant)	67 ans	H	oui	non radio	3,7 0 %
17-00851	CEBUTID CHRONOINDOCID	2		63 ans	H	?	radio	0 %
16-01823	CHRONOINDOCID BIPROFENID CEBUTID NABUCOX APRANAX NABUCOX VOLTARENE	7		38 ans	F	?	non radio	25 50%(Arrêt car prise poids++)
16-01529	MOBIC PROFENID NABUCOX ARCOXIA PHENYLBUTAZONE CHRONOINDOCID CEBUTID APRANAX FELDENE VOLTARENE	10		36 ans	F	non	non radio	0 %
16-00654	MELOXICAM NAPROSYNE	2		46 ans	F	non	non radio	7,4 100 %



**Tableau 2 : caractéristiques des patients avec axSpA bien contrôlés avec un AINS**

Patient	âge	Sexe	nr ou rx axSpA	AINS efficace	Ancienneté AINS efficace	Nombre AINS anté- rieurs (éventuellement durée de prise de chaque)	Consommation**
19-00146	58 ans	M	rx	NABUCOX	10 ans	1 = INDOCID 125mg/j 4 ans	intermittent = 1,5 g/j 4 ans puis 500 mg/j depuis 6 ans
19-00162	55 ans	M	rx	CHRONOINDOCID	4 ans	4 = BUTAZOLIDINE CARTREX CEBUTID NABUCOX	intermittent = eq* 8 mg/j en 2016 , eq* 43 mg/j en 2017 , eq* 37 mg/j en 2018
19-00390	39 ans	F	nr	INDOCID	7 ans	4 = CELEBREX CEBUTID PROFENID APRANAX	continu eq* 11 mg/j en 2013 ; eq* 12 mg/j en 2014 ; intermittent= 50 mg/j depuis 2015
19-00913	50 ans	M	rx	CEBUTID	4 ans	1 = INDOCID (intermittent depuis 20 ans)	Intermittent = 100 mg/j
19-02584	66 ans	M	rx	BIPROFENID	7 ans	3 = DICLOFENAC INDOCID NABUCOX	continu 150 mg/j 1 an puis 75 mg/j 6 ans
19-02821	42 ans	M	nr	MOBIC	3 ans	5 = CEBUTID NABUCOX INDOCID BIPROFENID APRANAX	intermittent = 2,5 mg/j
19-02896	26 ans	M	nr	NABUCOX	18 mois	2 = PROFENID NABUCOX	continu = eq* 0,7 mg/j
19-03264	39 ans	F	nr	CHRONOINDOCID	3 ans	3 = DICLOFENAC CEBUTID NABUCOX	eq* 15 mg/j
19-03272	41 ans	F	nr	CHRONOINDOCID	6 ans	1= CEBUTID	eq* 30 mg/j
19-03455	33 ans	M	nr	INDOCID	4 mois	2 = APRANAX BIPROFENID	continu = 25 mg/j
19-03900	51 ans	F	nr	APRANAX	5 mois	3 = CEBUTID INDOCID	continu = 550 mg/j
19-04274	63 ans	M	rx	CEBUTID	5 ans	2 = CHRONOINDOCID NABUCOX	intermittent = 70 mg/j pdt 1 an puis 140 mg/j cp pdt 1 an puis eq* 9 mg/j pdt 3 ans
19-04277	72 ans	M	rx	INDOCID	5 ans	?	Intermittent = eq* 9,70 mg/j 1 an puis eq* 7,70mg/j 2 ans puis eq* 9 mg/j 1 an puis eq* 11 mg/j pendant 1 an
19-04444	48 ans	M	nr	BIPROFENID	3 ans	4 = MOBIC CHRONO INDOCID NAPROXENE NEXEN	intermittent = eq* 30 mg/j
19-04512	29 ans	F	rx	BIPROFENID	3 ans	?	intermittent = eq* 12 mg/j 1 an puis eq* 2 mg/j 2 ans
19-04696	37 ans	M	nr	ANTALNOX	2 ans	?	intermittent = 25 mg/j en 2019
19-04726	36 ans	F	nr	CEBUTID	19 mois	2 = CELEBREX INDOCID	intermittent = eq* 11 mg/j
19-04885	30 ans	M	rx	BIPROFENID	5 ans	2 = CHRONO INDOCID NABUCOX	intermittent = eq* 10 mg/j
19-04887	62 ans	F	nr	CEBUTID	22 mois	5 = BIPROFENID NAPROSYNE CELEBREX CHRONOINDOCID VOLTARENE	continu = eq* 20 mg/j en 2018 puis eq* 8 mg/j en 2019
19-00708	28 ans	M	nr	CEBUTID	10 mois	5 = VOLTARENE NAPROX- ENE BIPROFENID CHRONOINDOCID MOBIC	continu = 200 mg/j
19-03496	51 ans	F	rx	CHRONO INDOCID	6 ans	5 = VOLTARENE APRANAX BIPROFENID MOBIC CEBUTID	continu = 150 mg/j
19-00542	56 ans	F	nr	BUTAZOLIDINE	3 ans	3 = CHRONO INDOCID CEBUTID APRANAX	intermittent = 10 jours / 1 mois 1/2

\*eq : équivalent

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le

**JOUSSOT Emilien**

**40 pages, 2 tableaux, 1 figure**

*Introduction* : La prise en charge médicamenteuse de la spondyloarthrite axiale (axSpA) repose en premier lieu sur l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), pour lesquels il n'y a pas de hiérarchie établie, mais au contraire une forte susceptibilité individuelle. En cas d'échec aux AINS, il faut recourir aux biomédicaments anti-TNF ou anti-IL17 et les recommandations internationales proposent le recours à ces traitements après échec d'au moins 2 AINS administrés au total pendant une durée totale de 4 semaines. Toutefois, il n'existe dans la littérature aucune étude évaluant l'efficacité d'autres AINS après échec des 2 premiers, soulevant ainsi l'hypothèse d'une introduction précipitée des biomédicaments, beaucoup plus coûteux et sources d'effets secondaires potentiels. L'objectif de ce travail était donc double : 1/ évaluer l'adéquation aux recommandations avant initiation d'un traitement biologique ; 2/ chez des patients ayant une axSpA contrôlée par une prise intermittente d'AINS, évaluer le nombre d'AINS testés antérieurement.

*Matériel et Méthodes* : 1/ Analyse des patients avec axSpA ayant eu une consultation d'ETP avant initiation du premier biomédicament en 2017, 2018 et 2019 ; 2/ Analyse des patients avec axSpA contrôlée par une prise intermittente d'AINS.

*Résultats* : La première population comportait 105 patients, dont 92 avaient reçu au moins un AINS avant l'initiation du premier biomédicament (12 avec contre-indication aux AINS, 1 avec données manquantes) ; le nombre d'AINS reçus était de un seul pour 7 d'entre eux, 2 pour 12 et 3 pour 73, soit 85/92 (92,4%) ayant reçu au moins 2 AINS. Chez 22 patients dont l'axSpA était contrôlée par une prise intermittente d'AINS, le nombre d'AINS antérieurs était connu pour 19 ; seuls 3 patients avaient eu antérieurement un seul AINS, une 3<sup>ème</sup> ligne ou plus d'AINS s'étant révélée efficace chez les 16 autres (3<sup>ème</sup> pour 5 patients, 4<sup>ème</sup> pour 4, 5<sup>ème</sup> pour 3 et 6<sup>ème</sup> AINS pour 4). Les AINS les plus utilisés chez ces 22 patients étaient dans l'ordre l'indométacine, le flurbiprofène et le kétoprofène.

*Conclusion* : Les recommandations internationales concernant l'utilisation des AINS avant initiation d'un biomédicament sont majoritairement respectées au cours du traitement de l'axSpA. Toutefois, l'échec à 2 AINS ne semble pas préjuger pas de l'efficacité d'AINS ultérieurs, incitant ainsi à insister sur les AINS et à temporiser pour l'initiation d'un biomédicament.

**Mots-clés**: Spondyloarthrite axiale – Anti-inflammatoires non stéroïdiens – Biomédicaments - Recommandations

**Jury :**

Président du Jury : Professeur Gilles Paintaud  
Directeurs de thèse : Professeur Philippe Goupille  
Membres du Jury : Professeur Denis Mulleman  
Docteur Saloua Mammou

Date de soutenance : le 24 Mars 2021