



HAL
open science

La sensibilité initiale aux anti-inflammatoires non stéroïdiens est-elle prédictive d'une bonne réponse au premier anti-TNF utilisé pour les spondyloarthrites axiales récentes

Loukianos Couvaras

► **To cite this version:**

Loukianos Couvaras. La sensibilité initiale aux anti-inflammatoires non stéroïdiens est-elle prédictive d'une bonne réponse au premier anti-TNF utilisé pour les spondyloarthrites axiales récentes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01961702

HAL Id: dumas-01961702

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01961702>

Submitted on 20 Dec 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

La sensibilité initiale aux anti-inflammatoires non stéroïdiens est-elle prédictive d'une bonne réponse au premier anti-TNF utilisé pour les spondyloarthrites axiales récentes ?

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 25 Juin 2018

Par Monsieur Loukianos COUVARAS

Né le 24 août 1989 à Toulouse (31)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RHUMATOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LAFFORGUE Pierre

Président

Monsieur le Professeur CANTAGREL Alain

Assesseur

Monsieur le Professeur ROUDIER Jean

Assesseur

Madame le Professeur PHAM Thao

Directeur

La sensibilité initiale aux anti-inflammatoires non stéroïdiens est-elle prédictive d'une bonne réponse au premier anti-TNF utilisé pour les spondyloarthrites axiales récentes ?

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 25 Juin 2018

Par Monsieur Loukianos COUVARAS

Né le 24 août 1989 à Toulouse (31)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RHUMATOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LAFFORGUE Pierre

Président

Monsieur le Professeur CANTAGREL Alain

Assesseur

Monsieur le Professeur ROUDIER Jean

Assesseur

Madame le Professeur PHAM Thao

Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHIERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990 MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991 MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992 MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994 MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995 MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997 MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998 MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999 MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000 MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001 MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002 MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003 M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004 M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005 M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006 M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007 M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYSS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OUDIN Claire (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
 VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
 GREILLIER Laurent (PU-PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

AUX MEMBRES DU JURY

A Monsieur le Professeur LAFFORGUE,

Qui me fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail. Je vous remercie également pour la qualité de votre enseignement tout au long de ces quatre années d'internat.

A Monsieur le Professeur CANTAGREL,

Vous me faites l'honneur de venir depuis Toulouse pour juger ce travail. Merci de m'avoir permis de compléter ma formation dans votre service durant le stage précédent. Je suis ravi de savoir que je vais pouvoir continuer à exercer la rhumatologie à vos côtés durant les prochaines années.

A Monsieur le Professeur ROUDIER,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Professeur PHAM,

Pour m'avoir proposé ce sujet et avoir dirigé ce travail. Merci pour votre disponibilité et votre aide tout au long de l'élaboration de cette thèse. Vos compétences, votre énergie et votre réactivité ont été une aide précieuse durant mon internat.

A MA FAMILLE

A Elodie,

Ma vie est tellement belle depuis que tu en fais partie ! Ta présence, ton amour et ton soutien incroyable au quotidien m'ont déjà aidé à surmonter de nombreuses épreuves. Tu as été d'une aide précieuse tout au long de l'externat puis de l'internat et je sais que si je suis là aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à toi.

A mes parents,

Vous êtes des personnes formidables. Merci pour votre calme, votre disponibilité et votre bienveillance au quotidien. Je sais que je peux compter sur vous.

A mes sœurs Ekaterina et Ioulia

Pour votre gentillesse et tous vos encouragements depuis le début de mes études. J'espère que j'aurai la possibilité de passer plus de temps avec vous en revenant à Toulouse.

A Raquel, Miguel, Pablo et Simon,

C'est toujours un plaisir de passer du temps avec vous. Il me tarde de vous retrouver pour le mariage de Simon cet été !

A Emmanuèle,

Merci pour ton hospitalité, ton calme, ta gentillesse, et ton aide au quotidien. J'espère que je n'ai pas ruiné le Clos des Carmes avec toutes ces impressions pendant mon externat et mon internat...

A Magali, Julien, Gaëlle et Lison

Merci d'être passé nous voir à Marseille et de nous avoir invité à plusieurs reprises à passer de merveilleuses vacances dans les Alpes. Vous serez les bienvenus à Toulouse dès que nous aurons aménagé.

Aux grands-parents, oncles et tantes d'Elodie (notamment Fabienne, Laurence et Alain)

Merci pour votre aide précieuse et pour les bons moments passés ensemble.

A MES AMIS

A Pierre-Yves et Colin

Mes amis de toujours. Même si l'on se voit moins souvent depuis qu'on a tous quitté Toulouse, j'ai vraiment l'impression de remonter le temps quand j'ai la chance de me retrouver à vos côtés. Promis, je vais tout faire pour passer vous voir prochainement !

A Claire, Denis, Yann et Baptiste

Vous êtes tous adorables. Merci pour toutes les fois où vous m'avez accueilli chez vous, ainsi que pour les vacances que j'ai pu passer en votre compagnie.

A Sylvie, Domi et Antoine

Pour tous les bons moments passés ensemble. J'espère être digne de la confiance que vous m'accordez.

A Alex, Louis, Pierre L, Pierre G, Thomas D, Thomas G, Sylvain et Thibault :

J'ai beaucoup d'excellents souvenirs de soirées avec vous. Je ne suis pas prêt d'oublier toutes les conneries qu'on a pu réaliser. J'espère avoir l'occasion de vous revoir bientôt. Merci à Pierre L et Louis qui m'ont chaleureusement accueilli quand je suis allé à Lyon et Paris durant l'internat !

AUX COLLEGUES ET AMIS RENCONTRES AU COURS DE L'INTERNAT

Au stage en hématologie

A Vadim pour son enthousiasme et ses encouragements durant ce premier semestre.

A toute l'équipe infirmière de l'hôpital de jour et de l'hospitalisation conventionnelle, notamment Sophie, Christine, Thibaut, Romain et Laurent. C'était un plaisir de voir qu'on peut travailler dans la bonne humeur malgré un quotidien parfois difficile.

Au stage à Aix-en-Provence

Perrine : merci pour ton implication en stage ta bonne humeur. Tu as été un modèle en tant qu'interne pendant tout mon internat.

Julie : merci pour ta gentillesse et ton aide précieuse durant ces trois dernières années. J'espère qu'on se recroisera régulièrement après mon départ de Marseille.

Vous êtes les meilleures co-internes que j'ai pu croiser au cours de l'internat !

A Valéry, Jean-Luc et Laetitia qui ont tout fait pour que je devienne plus rigoureux. C'était incroyable de travailler avec des personnes aussi passionnées par la médecine.

Au stage dans le service du Pr Roudier

Merci à Marie-Caroline et Nathalie pour ce que j'ai pu découvrir grâce à vous pendant ce stage.

Aux filles de l'hôpital de jour : Magali, Babou, Marie-Jo, Fanny, Eve, Lulu et Steph qui ont été adorables pendant chacune des journées de travail.

Au stage dans le service de neurologie du Pr Pelletier

Particulièrement à Sebastien Boissoneau (notre professeur de neurochirurgie préféré), Sebastien Scandalariis (je n'oublierai probablement jamais ton rire communicatif et les fois où l'on a dû supporter tes sessions JUL dans le bureau des internes), Marie (je n'ai pas eu le temps de te le raconter, mais il existe bel et bien un Dr Dray dans l'hôpital !) et Matthieu (le roi de l'organisation des événements en dehors du stage).

Au stage dans le service du Pr Lafforgue

A Sonia, Antoine et Guillaume qui m'ont suivi depuis le stage précédent. J'ai été très content de travailler avec vous.

A Sophie et Guillaume pour leur gentillesse, leur encadrement pendant ce stage et pour m'avoir permis de faire mes premières coupes d'échographie et gestes écho-guidés.

Au stage à l'hôpital de jour du Pr Villani

Merci Thomas pour ces discussions interminables sur le balcon et les nombreux fous rires durant ces 6 mois. J'espère que tu es un heureux jeune papa... et que tu arrives à dormir un peu. A l'équipe paramédicale du Pr Villani, à Barbara, Bénédicte et Régine qui ont réussi à créer un environnement de travail à la fois structuré et agréable au quotidien.

Au stage en inter-CHU à Toulouse

Merci particulièrement à certains de mes co-internes Enzo, Anaïs et Giridesh que j'aurai le plaisir de revoir en venant travailler à Purpan.

Merci à Bénédicte, Laurent, Adeline, Yannick, Guillaume, Richard, Cécile, Sophie et Charlotte pour votre gentillesse, votre confiance et votre encadrement lors des consultations ou des avis. Au Pr Constantin qui m'a donné envie de faire de la rhumatologie en cours et au lit des patients lorsque j'étais externe.

Aux autres internes de rhumatologie avec lesquels je n'ai pas eu la chance d'être en stage

Manu, tu es un ami et un jeune docteur formidable. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta vie personnelle et professionnelle.

A Emilie et Benoit que j'ai eu le plaisir d'apprendre à connaître en travaillant pour les Journées Nationales de la Rhumatologie à Lyon.

A Clothilde pour tes conseils qui se sont toujours avérés très utiles.

A Caroline : je suis sincèrement désolé que tu aies fait un malaise en plein staff à Cochin par ma faute !

A Martin, Lisa, Lucas, Damien et Justin : avec vous, je sais que la relève des internes de rhumatologie à Marseille est assurée.

CITATION

« Et garde tes rêves, tu ne peux jamais savoir à quel moment tu en auras besoin. »

L'ombre du vent

Carlos Ruiz Zafón

SOMMAIRE

INTRODUCTION	2
PATIENTS ET METHODES	4
Population étudiée.....	4
Définition des visites	4
Variables	5
Réponse au premier anti-TNF	5
Critères de jugement.....	5
Analyse statistique	6
RESULTATS.....	8
Description de la population ayant débuté un anti-TNF avant la 5^{ème} année de suivi ..	8
Caractéristiques des patients en fonction de leur réponse initiale aux AINS	8
Association entre la réponse au traitement anti-TNF et les caractéristiques des patients.....	8
DISCUSSION	10
CONCLUSION	12
REFERENCES.....	13
ANNEXES	18
ABREVIATIONS.....	23

INTRODUCTION

La bonne réponse aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est un élément inclus dans les critères de classification des spondyloarthrites (SpA) axiales. Les AINS sont la pierre angulaire du traitement de première ligne des spondyloarthrites (1). Bernard Amor a clairement défini la réponse aux AINS (2). Il s'agit d'une nette diminution des douleurs dans les 48 heures suivant leur introduction ou d'une rechute rapide des douleurs après leur interruption.

En cas d'échec de 2 lignes d'AINS, les traitements inhibant le TNF (anti-TNF) peuvent être proposés (3). Parmi les patients nécessitant l'initiation d'un traitement anti-TNF, certains n'ont jamais répondu aux AINS (patients initialement non répondeurs aux AINS), d'autres ont initialement bien répondu mais ont secondairement échappé au traitement justifiant l'introduction d'un traitement par biothérapie (patients initialement bons répondeurs aux AINS).

Les anti-TNF ont déjà montré leur efficacité dans le traitement des spondyloarthrites axiales en conditions réelles (4). Comme ces traitements ne fonctionnent pas pour tous les patients, et qu'ils peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves, savoir quels patients sont les plus susceptibles d'y répondre est un enjeu important au quotidien.

De nombreux facteurs prédisant l'efficacité des traitements anti-TNF sont déjà connus. Les caractéristiques suivantes ont tendance à diminuer la réponse au traitement : tabagisme actif, âge élevé, sexe féminin, Indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m², indicateurs d'une maladie sévère tels qu'un score de Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index (BASFI) ou Bath Ankylosing Spondylitis Metrology (BASMI) ainsi qu'une durée de la maladie importante (5-22). Au contraire, la présence de l'antigène HLA-B27, d'un psoriasis, d'une activité importante de la maladie mesurée par des scores composites tels que le Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ou l'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), un syndrome inflammatoire biologique, une sacroiliite

radiographique ou magnétique, une inflammation rachidienne diffuse en IRM ou une absence d'exposition antérieure aux anti-TNF sont prédictifs d'une bonne réponse au traitement anti-TNF (4-10, 16, 18, 20-26).

A notre connaissance, bien que la réponse aux AINS fasse partie des critères diagnostiques et des critères de classification des SpA axiales, aucune étude n'a évalué son potentiel impact sur la réponse aux traitements anti-TNF.

L'objectif de cette étude était de déterminer si la réponse initiale aux AINS est un facteur prédictif de de bonne réponse au premier anti-TNF initié pour des SpA axiales récentes.

PATIENTS ET METHODES

Population étudiée

Sept cent huit patients présentant une rachialgie chronique d'apparition récente ont été inclus dans la cohorte DESIR. Des visites systématiques étaient prévues tous les 6 mois durant les deux premières années de suivi puis tous les 12 mois les années suivantes. Les données étaient disponibles jusqu'à la cinquième année de suivi.

Les patients inclus étaient âgés de 18 à 50 ans et présentaient une rachialgie inflammatoire touchant le rachis dorsal, lombaire ou les fesses depuis 3 mois à 3 ans évocatrice de spondyloarthrite axiale selon leur rhumatologue (score ≥ 5 sur une échelle numérique allant de 0 à 10, où 0 = pas évocatrice de spondyloarthrite axiale et 10 = très évocatrice de spondyloarthrite axiale). Les patients devaient remplir les critères de Calin (27) ou les critères de Berlin (28) en faveur d'une rachialgie inflammatoire.

Les patients pour lesquels un autre diagnostic qu'une spondyloarthrite axiale était établi, ceux qui ne présentaient pas les critères nécessaires pour pouvoir donner leur consentement et/ou permettre une compliance optimale pour le suivi ou ceux antérieurement traités par anti-TNF ont été exclus de la cohorte.

Les patients pour lesquels un anti-TNF avait été initié durant les 5 années pouvaient être inclus dans notre l'analyse.

Définition des visites

Pour chaque patient, le traitement anti-TNF pouvait être débuté à n'importe quel moment du suivi, lorsque le rhumatologue traitant jugeait qu'il était indiqué. La « visite prétraitement » était définie comme celle précédant l'initiation du traitement anti-TNF. La « visite de réévaluation » était la première visite DESIR survenant au minimum 8 semaines après le début du traitement anti-TNF.

Nous avons exclu de l'analyse les patients pour lesquels la « visite de réévaluation » survenait après la cinquième année de suivi, ceux pour lesquels l'intervalle entre la visite « prétraitement » et la date d'initiation du traitement anti-TNF excédait 365 jours, et ceux ayant un intervalle de plus de 400 jours entre la date d'initiation de l'anti-TNF et la visite « de réévaluation ».

Variables

Les données collectées à chaque visite de la cohorte DESIR ont déjà été décrites (29). Nous avons utilisé les données suivantes : données démographiques (âge, sexe) définies à la première consultation (M0), historique de la pathologie (durée des symptômes, notion de bonne réponse aux AINS selon les critères d'Amor, antécédent de psoriasis) à M0, les traitements associés (score de consommation des AINS : ASAS NSAID score) (30), activité du rhumatisme déterminé par le score BASDAI et le score ASDAS-CRP, tabagisme actif, IMC, données biologiques (statut HLA-B27, CRP ultrasensible), données d'imagerie magnétique et radiographiques des sacro-iliaques (lecture centralisée).

Réponse au premier anti-TNF

La réponse au premier anti-TNF initié était définie par la réponse BASDAI50 ou par une amélioration cliniquement importante de l'ASDAS-CRP à la « visite réévaluation ».

La réponse BASDAI50 est définie comme une amélioration d'au moins 50 % par rapport au score BASDAI initial. L'amélioration cliniquement importante de l'ASDAS-CRP correspond à une diminution $\geq 1,1$ du score initial (31).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la proportion de patients répondeurs BASDAI50. Le critère de jugement secondaire était la proportion de patients présentant une amélioration cliniquement pertinente de l'ASDAS-CRP.

Analyse statistique

Comparaison des caractéristiques des patients initialement répondeurs et des patients initialement non répondeurs aux AINS

Les caractéristiques des patients répondeurs et non répondeurs étaient décrites grâce à une analyse univariée comprenant les variables suivantes : caractéristiques des patients (âge, sexe, tabagisme, IMC), caractéristiques de la pathologie (présence des critères ASAS pour une spondyloarthrite axiale, statut HLA-B27, durée de la maladie, antécédent personnel de psoriasis, sacroiliite radiographique selon les critères de New York modifiés [32] ou magnétique selon les critères ASAS [33]) activité de la maladie (CRP, BASDAI, ASDAS-CRP) et variables nécessaires pour calculer les scores de consommation des AINS de l'ASAS (nom du médicament, dose moyenne, et pourcentage de jours où le traitement a été pris dans la semaine au cours des 6 derniers mois) (30) en utilisant la moyenne (\pm déviation standard) ou la médiane (intervalle interquartile) pour les variables quantitatives et de fréquence et pourcentage pour les variables qualitatives. Des comparaisons des variables qualitatives ont été réalisées en utilisant les tests de Pearson ou Fisher en fonction du test le plus approprié.

Les variables quantitatives étaient décrites sous forme de moyenne (déviation standard) ou de médiane (intervalle interquartile). Elles étaient comparées à l'aide des tests de Student ou de Wilcoxon-Mann-Whitney en fonction du test qui était le plus approprié.

Impact de la réponse initiale aux AINS sur la réponse au premier anti-TNF (modèle multivarié)

Tout d'abord, nous avons décrit et comparé les populations répondant au traitement anti-TNF aux populations ne répondant aux anti-TNF. Les données suivantes ont été comparées : sexe, sacroiliite magnétique selon les critères ASAS, sacroiliite radiographique selon les critères de New York modifiés (32), HLA-B27, antécédent de psoriasis, durée de la maladie,

tabagisme, IMC, obésité à M0, CRP, BASDAI, ASDAS-CRP à la visite « prétraitement », score moyen de consommation des AINS (ASAS NSAID score) durant les six mois et la dernière semaine précédant la visite de « réévaluation ». Pour cette analyse, nous n'avons pris en considération que les patients qui avaient des données disponibles.

Pour déterminer si la réponse initiale aux AINS était associée de façon indépendante à la réponse au traitement anti-TNF, nous avons réalisé une régression logistique en considérant la réponse au premier traitement anti-TNF comme la valeur à expliquer et la réponse initiale aux AINS comme variable explicative forcée ajustée sur les autres variables du modèle. Nous avons appliqué une méthode descendante. Nous avons d'abord inclus toutes les variables ayant une p-valeur $\leq 0,20$ en analyse univariée et ensuite éliminé une à une celles qui étaient $\geq 0,05$ jusqu'à ne garder dans le modèle multivarié que les co-variables avec une p-valeur $< 0,05$.

Dans le but de sensibiliser l'analyse et afin de prendre en considération les biais de confusion potentiels, nous avons appliqué un score de propension en utilisant la méthode dite Inverse Probability Weighting (IPW) pour prédire la réponse aux anti-TNF. Nous avons construit un score de propension prédisant la probabilité d'être bon répondeur aux AINS en utilisant les variables suivantes : âge, sexe, $IMC \geq 30$, antécédent de psoriasis, HLA-B27, CRP anormale à la visite « prétraitement », niveau de la CRP à la « visite prétraitement », sacroiliite en IRM, sacroiliite en radiographie, ASDAS-CRP à la « visite prétraitement », BASDAI à la « visite prétraitement », moyenne du score de consommation du score ASAS-NSAID durant les 6 mois précédant la « visite de réévaluation » puis en appliquant une méthode d'élimination descendante pour analyser les facteurs associés à la réponse aux anti-TNF.

Toutes les analyses statistiques ont été faites à l'aide des logiciels SPSS et SAS, version 9.2. La significativité a été définie avec un risque alpha supérieur ou égal à 0,05 (hypothèse bilatérale).

RESULTATS

Description de la population ayant débuté un anti-TNF avant la 5^{ème} année de suivi

Parmi les 708 patients inclus dans la cohorte, 258 (36,4 %) ont débuté un traitement anti-TNF avant la cinquième année de suivi (M60). Vingt-deux patients n'ont pu être analysés (flow chart en Figure 1). Au final, 236 patients ont été inclus dans l'analyse. Le tableau 1 résume leurs caractéristiques.

En moyenne, la « visite de réévaluation » avait lieu $24,6 \pm 10,7$ semaines après la « visite prétraitement ». Parmi les 236 patients, 73 (30,9 %) patients ont présenté une réponse BASDAI50 et 87 (39,0 %) une amélioration cliniquement pertinente de leur ASDAS-CRP.

Caractéristiques des patients en fonction de leur réponse initiale aux AINS

Deux cent deux patients (85,6 %) étaient initialement répondeurs aux AINS selon les critères d'Amor. Les principales caractéristiques des patients sont illustrées dans le Tableau 1. L'âge moyen était de $33,9 \pm 8,9$ ans. Cent six patients (44,9 %) étaient des hommes. La durée moyenne de la maladie était de $1,6 \pm 0,9$ an. Les critères ASAS étaient remplis chez 69,5 % de la population à la « visite prétraitement ». Les patients répondeurs aux AINS avaient un BASDAI moins élevé ($53,0 \pm 18,1$ versus $61,8 \pm 13,2$, $p = 0,001$), étaient plus susceptibles de présenter l'antigène HLA-B27 (59,9 % versus 41,2 %, $p = 0,041$) et moins susceptibles de présenter un antécédent de psoriasis (17,8 % versus 35,3 %, $p = 0,019$).

Association entre la réponse au traitement anti-TNF et les caractéristiques des patients

Les patients initialement répondeurs aux AINS étaient plus jeunes ($31,0 \pm 8,2$ vs $35,2 \pm 8,9$ ans, $p = 0,0005$), avaient une CRP plus élevée ($18,8 \pm 23,8$ vs $7,1 \pm 12,6$ mg/l, $p = 0,0002$) et un ASDAS-CRP plus élevé ($3,4 \pm 0,9$ vs $3,0 \pm 0,8$), $p = 0,002$) comparé aux patients initialement non répondeurs aux AINS. Nous n'avons pas retrouvé d'association entre la réponse au traitement anti-TNF et la durée de la maladie ou le BASDAI à la visite

« prétraitement » ($1,7 \pm 1,0$ versus $1,5 \pm 0,8$, $p = 0,263$) ou le score BASDAI à la « visite prétraitement » ($53,5 \pm 16,7$ versus $54,9 \pm 17,6$, $p = 0,575$).

En analyse univariée, la réponse initiale selon les critères d'Amor n'était pas prédictive d'une meilleure réponse BASDAI50 (65/202 [32,2 %] versus 8/34 [23,5 %], OR = 1,5 [IC95 % : 0,7-3,6], $p = 0,313$). Nous n'avons pas non plus retrouvé d'association entre la réponse BASDAI50 et la présence d'un antécédent de psoriasis, d'une obésité, ou d'un tabagisme. Par contre, le sexe, le statu HLA-B27, une CRP élevée, la présence d'une sacroiliite radiographique/magnétique ou le fait de remplir les critères ASAS étaient associés à la réponse BASDAI50 (Tableau 2). Les résultats étaient similaires pour l'amélioration cliniquement significative de l'ASDAS-CRP (Tableau 3). La réponse initiale aux AINS selon les critères d'Amor n'était pas non plus associée à une amélioration cliniquement pertinente de l'ASDAS-CRP (9/29 [31,0 %] versus 78/193 40,4 %), (OR = 1,54 [IC95 % : 0,7-3,5] $p = 0,335$).

En analyse multivariée, les variables suivantes étaient indépendamment associées à la réponse au premier anti-TNF : sexe masculin (OR ajusté = 2,9 [IC 95 % : 1,4–6,0], $p = 0,004$), âge moins élevé (OR ajusté = 0,9 [IC 95 % : 0,91-0,99], $p = 0,026$), antigène HLA-B27 présent (OR ajusté = 2,5 [IC 95 % : 1,2–5,3], $p = 0,020$), score ASDAS-CRP plus élevé à la « visite prétraitement » (OR ajusté = 1,6 [IC 95 % : 1,1–2,4], $p = 0,016$) et présence d'une sacroiliite magnétique (OR ajusté = 2,0 [IC 95 % : 1,0–4,2], $p = 0,054$). La réponse initiale aux AINS selon les critères d'Amor n'était pas associée de façon significative à la réponse au premier anti-TNF initié (OR ajusté = 1,93 [IC95 % : 0,6-6,3], $p = 0,275$).

Après pondération sur le score de propension, l'analyse multivariée (avec la méthode IPW) a confirmé l'absence d'association entre la réponse initiale aux AINS et la réponse BASDAI50 au traitement anti-TNF : 1,60 [IC 95 % : 0,7–3,3], $p = 0,20$. Les résultats sont résumés dans le tableau 4.

DISCUSSION

Nos résultats indiquent que la réponse initiale aux AINS selon les critères de Bernard Amor n'est pas prédictive d'une bonne réponse au premier anti-TNF initié dans les SpA axiales récentes.

En moyenne, 30,9 % des patients ont présenté une réponse BASDAI50 après au moins 8 semaines de traitement anti-TNF. Dans la première étude évaluant l'efficacité du traitement anti-TNF dans la cohorte DESIR, un taux similaire de répondeur a été retrouvé puisque 31,5 % des patients traités avaient une réponse BASDAI50 après au moins 8 semaines de traitement pendant les 2 premières années de suivi. (4). Ce faible taux de répondeurs pourrait être en partie expliqué par le manque de suivi des recommandations en ce qui concerne l'initiation des traitements anti-TNF (34). Globalement, une réponse plus importante a été retrouvée dans des études antérieures. La réponse BASDAI50 dépassait 50 % après 3 et 6 mois de traitement dans d'autres études de cohorte (11, 21) mais tous les patients présentaient une spondylarthrite ankylosante et n'incluaient pas de spondyloarthrites non radiographiques. Or nous savons qu'une sacroiliite radiographique est associée à une meilleure réponse au traitement anti-TNF (25). Dans notre étude, 50,0 % des patients présentant une sacroiliite radiographique étaient répondeurs BASDAI50.

Le taux de patients bons répondeurs aux AINS était de 85,6 % dans notre étude ce qui est très proche du taux observé dans une autre étude (35). Dans cette étude évaluant les performances des critères ASAS comme critères diagnostiques et de classification chez des patients présentant une rachialgie inflammatoire, la bonne réponse aux AINS n'était pas l'un des items contribuant le plus au diagnostic ou à la classification des spondyloarthrites.

Certaines limites de notre étude doivent être prises en compte. Premièrement, la cohorte DESIR incluait des patients souffrant d'une rachialgie chronique inflammatoire hautement suggestive de spondyloarthrite d'après leur rhumatologue. Même si les médecins devaient donner à chaque visite leur avis concernant le diagnostic de spondyloarthrite, il n'est pas impossible que la cohorte inclue des patients ayant un autre diagnostic qu'une spondyloarthrite axiale. Cependant, la plupart des patients inclus dans l'analyse (69,5 %) remplissaient les critères de classification ASAS pour les spondyloarthrites axiales.

Deuxièmement, peu de patients étaient initialement non répondeurs aux AINS. Ce résultat n'est pas étonnant puisque la bonne réponse aux AINS est une des caractéristiques des spondyloarthrites. Par conséquent, il se pourrait que nous n'ayons pas réussi à montrer une différence de réponse aux anti-TNF entre les patients initialement répondeurs et non répondeurs aux AINS du fait d'un défaut de puissance. Néanmoins, nous avons essayé de prendre en considération cette limite en appliquant un score de propension. Après pondération sur l'inverse du score de propension, l'analyse multivariée a confirmé l'absence d'association entre la réponse initiale aux AINS et la réponse au traitement anti-TNF.

A notre connaissance, cette étude est la première à évaluer le potentiel impact de la bonne réponse initiale aux AINS sur la réponse ultérieure au premier anti-TNF. La cohorte DESIR est une importante cohorte multicentrique où tous les facteurs prédictifs de la réponse aux anti-TNF déjà connus pouvaient être déterminés, nous permettant de prendre en considération les biais de confusion potentiels dans l'analyse multivariée. Les facteurs associés à la réponse aux anti-TNF que nous avons retrouvés dans notre étude concordent avec ceux déjà décrits dans la littérature (10-22, 25, 26), renforçant la validité de nos résultats en ce qui concerne l'absence de relation entre la réponse initiale aux AINS et la réponse aux anti-TNF.

CONCLUSION

Il semblerait que la réponse aux anti-TNF ne soit pas associée à la réponse initiale aux AINS dans les spondyloarthrites axiales récentes. Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans une cohorte incluant plus de patients non répondeurs au AINS.

REFERENCES

1. Cinar M, Dinc A, Simsek I, *et al.* Evaluation of the short-term efficacy of NSAIDs on patients with active ankylosing spondylitis in daily practice: a 3-month, longitudinal, observational study. *Rheumatol Int.* 2010;30:331–40.
2. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57:85–9.
3. Heijde D van der, Ramiro S, Landewé R, *et al.* 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;annrhumdis-2016-210770.
4. Moltó A, Paternotte S, Claudepierre P, *et al.* Effectiveness of tumor necrosis factor α blockers in early axial spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ).* 2014;66:1734–44.
5. Ottaviani S, Allanore Y, Tubach F, *et al.* Body mass index influences the response to infliximab in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R115.
6. Gremese E, Carletto A, Padovan M, *et al.* Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:94–100.
7. Rosas J, Llinares-Tello F, Senabre-Gallego JM, *et al.* Obesity decreases clinical efficacy and levels of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35:145–8.
8. Ciurea A, Scherer A, Weber U, *et al.* Impaired response to treatment with tumour necrosis factor α inhibitors in smokers with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:532–9.
9. Glintborg B, Højgaard P, Lund Hetland M, *et al.* Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor- α inhibitor treatment in patients with ankylosing

- spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:659–68.
10. Yahya F, Gaffney K, Hamilton L, *et al.* Tumour necrosis factor inhibitor survival and predictors of response in axial spondyloarthritis-findings from a United Kingdom cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:619–24.
 11. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, *et al.* Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2009;36:801–8.
 12. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, *et al.* Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2002–8.
 13. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, *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:R94.
 14. 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 randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:815–22.
 15. Baraliakos X, Koenig AS, Jones H, *et al.* Predictors of Clinical Remission under Anti-tumor Necrosis Factor Treatment in Patients with Ankylosing Spondylitis: Pooled Analysis from Large Randomized Clinical Trials. *J Rheumatol.* 2015;42:1418–26.
 16. Kristensen LE, Karlsson JA, Englund M, *et al.* 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 (Hoboken)*. 2010;62:1362–9.
17. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, *et al*. Body weight, gender and response to TNF- α blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:875–81.
 18. Lorenzin M, Ortolan A, Frallonardo P, *et al*. Predictors of response and drug survival in ankylosing spondylitis patients treated with infliximab. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:166.
 19. Lubrano E, Perrotta FM, Manara M, *et al*. The Sex Influence on Response to Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors and Remission in Axial Spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2018;45:195–201.
 20. Davis JC, Van der Heijde D, Dougados M, *et al*. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol*. 2005;32:1751–4.
 21. Lord PAC, Farragher TM, Lunt M, *et al*. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:563–70.
 22. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, *et al*. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1276–81.
 23. Cantarini L, Fabbroni M, Talarico R, *et al*. Effectiveness of Adalimumab in Non-radiographic Axial Spondyloarthritis: Evaluation of Clinical and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in a Monocentric Cohort. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1170.
 24. Lin Z, Liao Z, Huang J, *et al*. Predictive Factors of Clinical Response of Infliximab Therapy in Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis Patients. *Biomed Res Int*. 2015;2015:876040.

25. Ciurea A, Scherer A, Exer P, *et al.* Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum* 2013;65:3096–106.
26. Luc M, Gossec L, Ruysse-Witrand, *et al.* C-reactive protein predicts tumor necrosis factor-alpha blocker retention rate in axial ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2007;34:2078–81.
27. Calin A, Porta J, Fries JF, *et al.* Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA.* 1977;237:2613–4.
28. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, *et al.* Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569–78.
29. Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, *et al.* The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine* 2011;78:598–603.
30. Dougados M, Simon P, Braun J, *et al.* ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:249–51.
31. Machado P, Landewé R, Lie E, *et al.* Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70:47–53.
32. 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.

33. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, *et al.* Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1520–7.
34. López-Medina C, Dougados M, Collantes-Estévez E, *et al.* Adherence to recommendations for the use of anti-tumour necrosis factor and its impact over 5 years of follow-up in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:880–90.
35. Moltó A, Paternotte S, Comet D, *et al.* Performances of the Assessment of SpondyloArthritis International Society axial spondyloarthritis criteria for diagnostic and classification purposes in patients visiting a rheumatologist because of chronic back pain: results from a multicenter, cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1472–81.

ANNEXES

Tableau 1 : Caractéristiques principales des 236 patients inclus dans l'analyse

	Total	Initialement répondeurs aux AINS	Initialement non répondeurs aux AINS	p
N	236	202	34	
Age, années, moyenne \pm déviation standard (DS)	33.9 \pm 8,9	33.9 \pm 9,1	34.7 \pm 8,3	0,754
Homme, n (%)	106 (44,9)	91 (45,0)	15 (44,1)	0,919
Durée de maladie, années, moyenne \pm DS	1.6 \pm 0,9	1.6 \pm 0,9	1.3 \pm 0,7	0,166
HLA-B27 présent, n (%)	135 (57,2)	121 (59,9)	14 (41,2)	0,041
Sacroiliitis, oui, n (%)				
Radiographie IRM	64 (31,1) 96 (42,5)	58/178 (32,6) 84/195 (43,1)	6/27 (22,2) 12/31 (38,7)	0,279 0,648
IMC \geq 30, n (%)	21 (8,9)	15 (7,5)	6 (17,6)	0,054
SpA axiale selon les critères ASAS, oui, n (%)	164 (69,5)	140 (69,3)	24 (70,6)	0,881
Bras imagerie	106 (49,1)	91 (48,9)	15 (50,0)	0,913
Bras clinique	58 (24,6)	49 (24,3)	9 (26,5)	0,782
Tabagisme actif, oui, n (%)	96 (40,7)	84 (41,8 %)	12 (35,3 %)	0,476
Antécédent de psoriasis, oui, n (%)	48 (20,3)	36 (17,8 %)	12 (35,3 %)	0,019
IMC, kg/m ² , moyenne \pm DS	24.1 \pm 3,9	24.0 \pm 3,7	25.4 \pm 5,2	0,259
CRP élevée (>6 mg/litre), n (%)	92 (40,2)	81 (41,3)	11 (33)	0,386
CRP, mg/litre, moyenne \pm DS	10.6 \pm 17,6	11.3 \pm 19,0	5.9 \pm 6,5	0,102
BASDAI, moyenne \pm DS (de 0 à 100)	54.4 \pm 17,3	53.0 \pm 18,1	61.8 \pm 13,2	0,001
ASDAS-CRP, moyenne \pm DS	3.1 \pm 0,9	3.1 \pm 0,9	3.2 \pm 0,7	0,498
Score ASAS NSAID les six derniers mois, moyenne \pm DS	58.4 \pm 44,9	61.7 \pm 46,0	47.2 \pm 38,3	0,020

Tableau 2 : Association entre la réponse BASDAI50 au premier anti-TNF et les caractéristiques initiales

		Répondeurs BASDAI50 N = 73	Odds-ratio non ajusté (IC 95 %)	p non ajusté	Odds-ratio ajusté (IC 95 %)	p ajusté
Réponse initiale aux AINS, oui, n (%)	N=202	65 (32,2)	1,5 (0,7-3,6)	0,313	1,93 (0,6-6,3)	0,275
Sexe, masculin n (%)	N = 106	48 (45,3)	3,5 (2,0-6,3)	0,000 01	2,9 (1,4-6,0)	0,004
IMC ≥30, oui, n (%)	N = 21	5 (23,8)	0,7 (0,2-2,0)	0,485	-	-
Antécédent de psoriasis, oui, n (%)	N = 48	12 (25,0)	0,7 (0,3-1,4)	0,330	-	-
Tabagisme, oui, n (%)	N = 96	28 (29,2)	0,9 (0,5-1,5)	0,627	-	-
HLA-B27, oui, n (%)	N = 135	55 (40,7)	3,2 (1,7-5,9)	0,000 1	2,5 (1, 2-5, 3)	0,020
CRP>6 mg/l, oui, n (%)	N = 92	40 (43,5)	2,9 (1,6-5,2)	0,000 3	-	-
Sacroiliitis magnétique, oui, n (%)	N = 96	44 (45,8)	3,4 (1,9-6,2)	0,000 03	2,0 (1,0-4,2)	0,05
Sacroiliitis radiographique, oui, n (%)	N = 64	32 (50,0)	3,1 (1,6-5,7)	0,000 3	-	-
Spondyloarthrite axiale selon les critères ASAS, oui, n (%)	N = 164	60 (36,6)	2,7 (1,4-5,2)	0,004	-	-

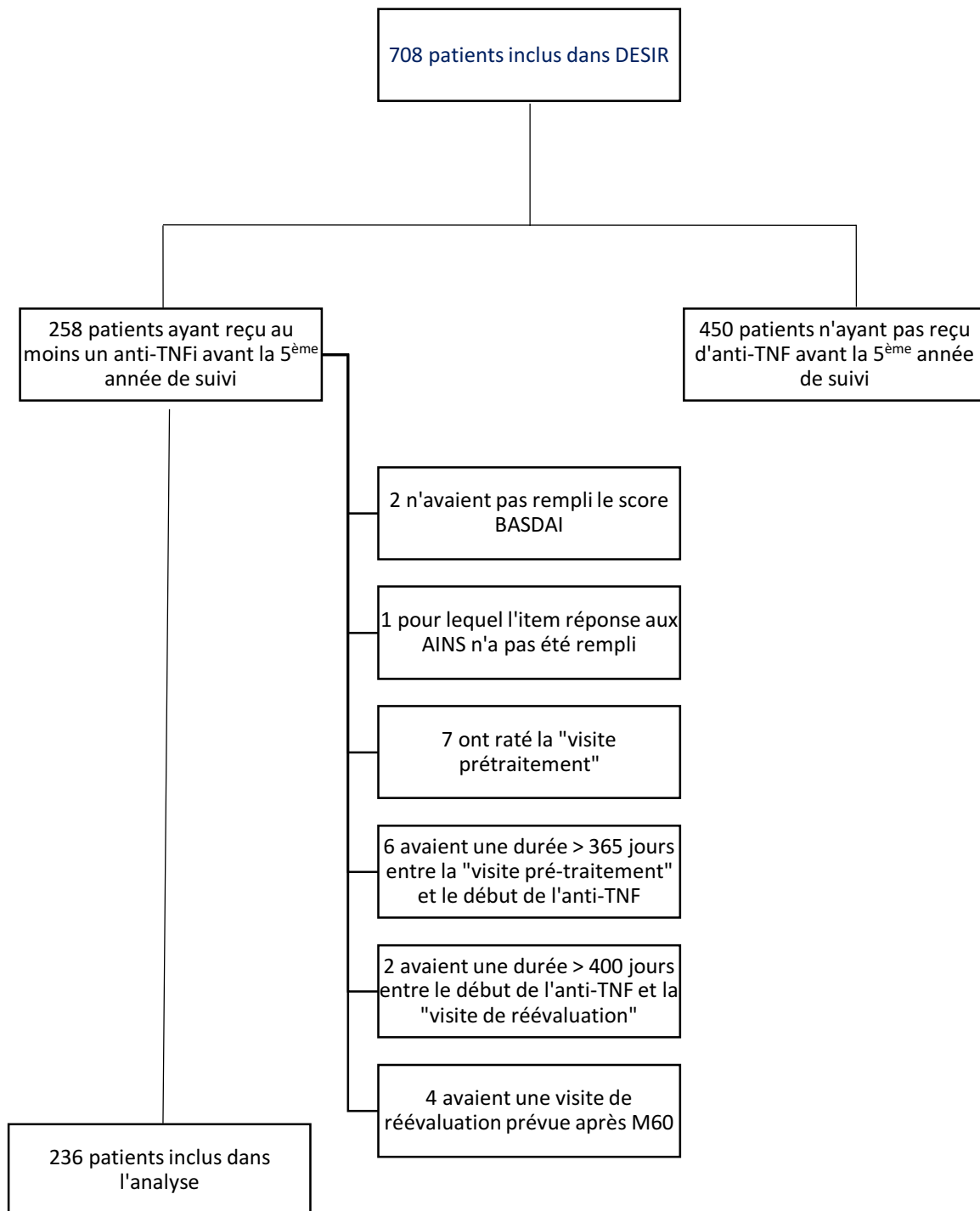
Tableau 3 : Association entre la réponse au traitement anti-TNF correspondant à une amélioration cliniquement importante de l'ASDAS en fonction des caractéristiques initiales

		Répondeur ASDAS-CRP	Odds-ratio non ajusté (IC 95 %)	P non ajusté
Bonne réponse aux AINS selon les critères d'Amor, oui, n (%)	N=193	78 (40,4)	1.5 (0.7-3.5)	0,335
Sexe, masculin, n (%)	N=97	53 (54,6)	3.3 (1.9-5.7)	0,00003
IMC ≥30, oui, n (%)	N=21	9 (42,9)	1.2 (0.5-3.0)	0,684
Antécédent de psoriasis, oui, n (%)	N=45	16 (35,6)	0.8 (0.4-1.6)	0,595
Tabagisme, oui, n (%)	N=89	37 (41,6)	1.2 (0.7-2.0)	0,552
HLA-B27 positive, n (%)	N=126	61 (48,4)	2.6 (1.5-4.5)	0,001
CRP >6 mg/l, oui, n (%)	N=87	50 (57,5)	3.6 (1.6-5)	0.00001
Sacroiliite magnétique, oui, n (%)	N=88	46 (52,3)	2.6 (1.5-4.6)	0.0008
Sacroiliite radiographique, oui, n (%)	N=60	36 (60,0)	3.0 (1.6-5.6)	0.0005
Spondyloarthrite axiale remplissant les critères ASAS, oui, n (%)	N=154	68 (44,2)	2.1 (1.1-3.9)	0,019

Tableau 4 : Odds-Ration estimés (Inverse Probability Weighting, score de propension)

Odds-ratios estimés			
Effet	Point d'estimation	Intervalle de confiance à 95 %	
Bonne réponse initiale aux AINS (oui/non)	1 602	0,776	3 306
CRP > 6 mg/l (oui/non)	4 418	2 082	9 373
Sacroilite magnétique (oui/non)	4 086	1 949	8 565
Age (variable continue)	0,936	0,893	0,980

Figure 1 : Flow chart



ABREVIATIONS

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

Anti-TNF : anti-tumor necrosis factor

SpA : spondyloarthrites

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASMI : Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

ASDAS : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

DESIR : DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes

HLA : Human Leucocyte Antigen

IRM : imagerie par résonance magnétique

CRP : C-Reactive Protein

IMC : indice de masse corporelle

BASDAI50 : Diminution d'au moins 50 % de la valeur de base du score Bath Ankylosing Spondylitis Activity

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME de la thèse

Objectif La bonne réponse aux AINS fait partie des critères de classification des spondyloarthrites (SpA) axiales. Parmi les patients présentant une spondyloarthrite axiale éligibles pour un traitement anti-TNF, certains n'ont jamais été répondeurs aux AINS (patients initialement non répondeurs aux AINS) alors que d'autres étaient initialement répondeurs avant d'échapper secondairement au traitement (patients initialement répondeurs aux AINS). Notre objectif était de déterminer si la bonne réponse initiale aux AINS est un facteur prédictif indépendant de bonne réponse ultérieure au premier anti-TNF initié dans les SpA axiales.

Méthodes Les patients sélectionnées étaient issus de la cohorte DESIR. Nous avons inclus ceux qui débutaient un traitement anti-TNF durant les 5 premières années de suivi. La bonne réponse aux AINS était définie selon les critères de Bernard Amor. La réponse au traitement anti-TNF était définie comme une réponse BASDAI50 après au moins 8 semaines de traitement. Nous avons comparé les caractéristiques des patients initialement répondeurs aux AINS à celles des patients initialement non répondeurs aux AINS et leur réponse au premier anti-TNF initié. Nous avons réalisé une analyse multivariée par régression logistique pour évaluer l'impact de la réponse aux AINS sur la réponse au traitement anti-TNF. Nous avons aussi fait une analyse de sensibilité en appliquant un score de propension avec la méthode dite *Inverse Probability Weighting* pour prédire la réponse au traitement anti-TNF.

Résultats Au total, 236 patients traités par anti-TNF durant le suivi ont été inclus. A l'inclusion, 202/236 (85,6 %) étaient bons répondeurs aux AINS. Le pourcentage de patients répondant au traitement anti-TNF était de 32,2 % et 23,5 % pour les patients répondeurs et non répondeurs aux AINS respectivement (OR = 1,5 [IC 95 % : 0,7-3,6], p = 0,313). En analyse multivariée, le sexe, l'âge, le statut HLA-B27, l'ASDAS et une sacroiliite en IRM étaient associées à la réponse au traitement anti-TNF. La réponse aux AINS n'était pas associée à la réponse au traitement anti-TNF (OR ajusté = 1,93 [IC 95 % : 0,6-6,3], p = 0,275).

Conclusion Il semblerait que la réponse aux anti-TNF ne soit pas associée à la réponse initiale aux AINS dans les spondyloarthrites axiales récentes.

Mots clés : Spondyloarthrite axiale, anti-inflammatoires non stéroïdiens, Anti-TNF