



**HAL**  
open science

**Incidence des uvéites antérieures et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale traités par anti-TNF ou anti-IL17A: revue systématique de la littérature et méta-analyse en réseau à partir d'essais contrôlés randomisés**

Damien Roche

► **To cite this version:**

Damien Roche. Incidence des uvéites antérieures et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale traités par anti-TNF ou anti-IL17A: revue systématique de la littérature et méta-analyse en réseau à partir d'essais contrôlés randomisés. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02970873

**HAL Id: dumas-02970873**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02970873>**

Submitted on 19 Oct 2020

**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.

**Incidence des uvéites antérieures et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale traités par anti-TNF ou anti-IL17A: revue systématique de la littérature et méta-analyse en réseau à partir d'essais contrôlés randomisés.**

# **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 23 Septembre 2020**

**Par Monsieur Damien ROCHE**

**Né le 14 juillet 1993 à Martigues (13)**

**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**

**Madame le Professeur PHAM Thao**

**Directeur**

**Monsieur le Professeur BOYER Laurent**

**Assesseur**

**Madame le Docteur PIERI-BALANDRAUD Nathalie**

**Assesseur**



**Incidence des uvéites antérieures et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale traités par anti-TNF ou anti-IL17A: revue systématique de la littérature et méta-analyse en réseau à partir d'essais contrôlés randomisés.**

# **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 23 Septembre 2020**

**Par Monsieur Damien ROCHE**

**Né le 14 juillet 1993 à Martigues (13)**

**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**

**Madame le Professeur PHAM Thao**

**Directeur**

**Monsieur le Professeur BOYER Laurent**

**Assesseur**

**Madame le Docteur PIERI-BALANDRAUD Nathalie**

**Assesseur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Asseseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge  
ALDIGHIERI René  
ALESSANDRINI Pierre  
ALLIEZ Bernard  
AQUARON Robert  
ARGEME Maxime  
ASSADOURIAN Robert  
AUFFRAY Jean-Pierre  
AUTILLO-TOUATI Amapola  
AZORIN Jean-Michel  
BAILLE Yves  
BARDOT Jacques  
BARDOT André  
BERARD Pierre  
BERGOIN Maurice  
BERLAND Yvon  
BERNARD Dominique  
BERNARD Jean-Louis  
BERNARD Pierre-Marie  
BERTRAND Edmond  
BISSET Jean-Pierre  
BLANC Bernard  
BLANC Jean-Louis  
BOLLINI Gérard  
BONGRAND Pierre  
BONNEAU Henri  
BONNOIT Jean  
BORY Michel  
BOTTA Alain  
BOURGEADE Augustin  
BOUVENOT Gilles  
BOUYALA Jean-Marie  
BREMONT Georges  
BRICOT René  
BRUNET Christian  
BUREAU Henri  
CAMBOULIVES Jean  
CANNONI Maurice  
CARTOUZOU Guy  
CAU Pierre  
CHABOT Jean-Michel  
CHAMLIAN Albert  
CHARPIN Denis  
CHARREL Michel  
CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert  
DEVRED Philippe  
DJIANE Pierre  
DONNET Vincent  
DUCASSOU Jacques

MM DUFOR Michel  
DUMON Henri  
ENJALBERT Alain  
FAVRE Roger  
FIECHI Marius  
FARNARIER Georges  
FIGARELLA Jacques  
FONTES Michel  
FRANCES Yves  
FRANCOIS Georges  
FUENTES Pierre  
GABRIEL Bernard  
GALINIER Louis  
GALLAIS Hervé  
GAMERRE Marc  
GARCIN Michel  
GARNIER Jean-Marc  
GAUTHIER André  
GERARD Raymond  
GEROLAMI-SANTANDREA André  
GIUDICELLI Roger  
GIUDICELLI Sébastien  
GOUDARD Alain  
GOUIN François  
GRILLO Jean-Marie  
GRISOLI François  
GROULIER Pierre  
HADIDA/SAYAG Jacqueline  
HASSOUN Jacques  
HEIM Marc  
HOUEL Jean  
HUGUET Jean-François  
JAQUET Philippe  
JAMMES Yves  
JOUVE Paulette  
JUHAN Claude  
JUN Pierre  
KAPHAN Gérard  
KASBARIAN Michel  
KLEISBAUER Jean-Pierre  
LACHARD Jean  
LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul  
MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
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  
RIDINGS Bernard  
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 Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
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

## 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

## EMERITAT

### 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	VIALETES 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	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

### 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TURRINI Olivier
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	VALERO René
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VAROQUAUX Arthur Damien
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VELLY Lionel
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VEY Norbert
PETIT Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PHAM Thao	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIQUET Philippe	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIRRO Nicolas	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
POINSO François	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RACCAH Denis	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RANQUE Stéphane	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RAOULT Didier	STEIN Andréas	
REGIS Jean	TAIEB David	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THIRION Xavier	
REYNAUD Rachel	THOMAS Pascal	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THUNY Franck	
ROCHE Pierre-Hugues	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	

---

### 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 DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien  
GUIDA Pierre

### PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FABRE Alexandre	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	FOUILLOUX Virginie	PESENTI Sébastien
BELIARD Sophie	FRANKEL Diane	RADULESCO Thomas
BENYAMINE Audrey	FROMNOT Julien	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GASTALDI Marguerite	ROBERT Philippe
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUBOURG Grégory	NGUYEN PHONG Karine	
DUCONSEIL Pauline		
DUFOUR Jean-Charles		

---

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
JANCZEWSKI Aurélie  
NUSSLI Nicolas  
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LUCAS Guillaume

MATHEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

REVIS Joana

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**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)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

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

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (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)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
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)  
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)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

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

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)  
DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

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 Teodora Adriana (MCF) (69ème section)

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

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (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) *Surnombre*  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 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)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET 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 VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)  
 FOLETTI Jean-Marc (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)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,****RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
*BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019*  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 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)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

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

**GENETIQUE 4704**

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

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

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) Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

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

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
 SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre  
 THIRION Xavier (PU-PH)

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)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### IMMUNOLOGIE 4703

#### MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

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

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

#### MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

#### MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

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

#### MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

#### MEDECINE D'URGENCE 4805

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

KERBAUL François (PU-PH) détachement  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

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

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)  
 EBBO Mikael (MCU-PH)  
 DRH Campus Timone

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

GUIDA Pierre (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)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

#### 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) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

#### OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

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

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (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)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

#### PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-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)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402****PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903****PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302****RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (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)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802****UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Samir (MCU-PH)

MAJ 01.09.2019

## REMERCIEMENTS

*Je remercie tout d'abord l'ensemble des membres du Jury d'avoir accepté de m'accompagner dans l'élaboration de ce travail et pour leur disponibilité.*

*A Madame le Professeur Thao Pham, pour me faire l'honneur de diriger ma thèse. Merci pour votre patience et votre encadrement dans la réalisation de ce travail qui a démarré il y a déjà un an et demi et dont vous êtes à l'origine. La rédaction de cet article a été une petite aventure et une belle découverte pour moi, avec par moments son lot de difficultés, mais à la fin une grande fierté de pouvoir présenter ce travail aujourd'hui.*

*A Mr le Professeur Pierre Lafforgue, pour accepter de présider mon jury. Merci pour vos conseils en visite, en consultation, et plus généralement pour votre accompagnement durant l'ensemble de mon internat.*

*A Mr le Pr Laurent Boyer. Merci pour votre assistance dans l'analyse des données, qui a permis la rédaction de ce bel article.*

*A Mme la Docteure Nathalie Balandraud. Merci de me faire l'honneur d'intégrer mon jury de thèse et de t'intéresser à mon travail, bien que je t'en aie fait tardivement la demande.*

*A Messieurs les Docteurs Frank Magnan et Grégory Cohen, pour ce magnifique semestre passé avec vous en Avignon. Vous m'avez mis le pied à l'étrier, initié à la rhumatologie, au contact avec le patient. Pour votre encadrement mais aussi votre bienveillance, un grand merci.*

*A mes amis de lycée, de fac, pour tous ces superbes moments passés ensemble, malgré l'éloignement pour certains ces derniers temps.*

*Au GDLM et tout le contenu audiovisuel bizarre qui en a découlé.*

*A Sophian, pour toutes ces années depuis la PACES, la musique, la bande de fous furieux en commun, et plein d'autres choses.*

*A tous mes co-internes rencontrés ces quatre dernières années :*

*- A Clothilde, co-interne de mes débuts, cheffe par la suite, future consœur bientôt, présente depuis le début de mon histoire en rhumatologie*

*- A Fabien, pour nos pauses pétanque, N20 et Burger King en lendemain de trop nombreuses gardes sur Avignon*

*- A Nicolas, pour tes goûts musicaux subtils, mais aussi pour tes conseils de grand frère*

*- A Martin, pour tes revues ciné, et ta zénitude tout ce temps où on aura bossé ensemble sur ce travail*

*- A Guillaume, avec d'autres tu as discrètement poussé l'aiguillage vers la rhumatologie en cet été de D4, et ça a été le début d'une belle histoire. Pour ta passion pour la recherche, tes goûts musicaux aussi (je les ai découvert sur le tard !), tu es quelqu'un d'inspirant*

*- A Lisa R, pour les kilotonnes de bonne humeur que tu répands autour de toi*

*- A Lucas, pour les nombreuses repets où je vais pouvoir encore te saigner les tympans !*

*- Aux copains rééducateurs : Justine, Vincent, Thomas, Raphaël*

*- A la team bras cassés de neurologie : Ahmed, Cyril, Hugo C, Arthur, Tanguy, on aura eu un semestre un peu compliqué mais qu'est-ce qu'on aura ri !*

*- A Douglas, Benoit, Emilie, Manu, Caro, Julie, Camille, Romain, Charly, Juliette P, Dorothee, Juliette B, Charlotte, Jessica, Hugo B, Benoit, Théo, Amir, Clara, Manon, Lisa D, Sophie, Marie-Caroline*

*A toutes/tous les soignants que j'ai croisé durant mon internat, qui m'auront aidé de temps en temps, ou se seront simplement adaptés à mon côté « diesel » entre 8h30 et 10h.*

*Aux absents, mais avec qui j'ai partagé un bout de chemin, et qui d'une façon ou d'une autre m'ont permis de me construire.*

*A ma famille, évidemment présente depuis toujours. Une jolie histoire s'écrit toujours plus facilement avec un bon stylo en main. Je vous dois énormément.*

**Titre: Incidence des Uvéites Antérieures chez les Patients atteints de Spondyloarthrite Axiale Traités par Anti-TNF ou Anti-IL17A: Revue Systématique de la Littérature, Méta-Analyse par Paires et Méta-Analyse en Réseau d'Essais Contrôlés Randomisés**

**Auteurs**

Damien Roche, MD (1)

Martin Badard, MD (1)

Laurent Boyer, MD, PhD (2)

Pierre Lafforgue, MD, PhD (1)

Thao Pham, MD, PhD (1)

**Affiliations**

1. Aix Marseille Univ., APHM, CHU Sainte-Marguerite, Rheumatology Department, Marseille, France.
2. Aix Marseille Univ, School of Medicine, La Timone Medical Campus, EA 3279: CEReSS - Health Service Research and Quality of life Center, Marseille, France

**Auteur correspondant**

Thao Pham

APHM, Sainte-Marguerite Hospital, Department of Rheumatology,

Aix Marseille Univ., Marseille, France

270, boulevard Sainte-Marguerite - 13274 Marseille cedex 9, France

Tel: + 33 4 91 74 63 20 / Fax: + 33 4 91 74 63 22

E-mail: [thao.pham@ap-hm.fr](mailto:thao.pham@ap-hm.fr)

## Résumé

**Objectif:** Les uvéites antérieures (AU) sont les manifestations extra-articulaires les plus fréquentes de la spondyloarthrite axiale (axSpA). Nous avons voulu évaluer et comparer l'incidence des AU chez patients atteints d'axSpA traités par anti-TNF ou anti-IL17A.

**Méthodes:** Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature dans PubMed, EMBase, et Cochrane depuis leur création jusqu'au 03 Mai 2020, et cherché des essais contrôlés randomisés (ECR) contre placebo ou en comparaison face-à-face évaluant les anticorps monoclonaux (mAb) ou les protéines de fusion avec récepteur soluble de la classe des anti-TNF, ou les anti-IL17A chez des patients atteints d'axSpA selon les critères ASAS et rapportant des données de sécurité concernant les UA. Les données ont été extraites suivant un protocole prédéfini. Nous avons réalisé une méta-analyse par paires et une méta-analyse en réseau pour le critère principal de l'incidence des poussées d'AU (rechutes ou nouveaux épisodes) et avons estimé les odd-ratios (ORs). Nous avons évalués la qualité des ECR inclus en utilisant le Cochrane risk-of-bias 2.0 tool. Nous avons classé les traitements selon leur efficacité à prévenir les UA en utilisant la méthode des P-scores.

**Résultats:** Nous avons identifiés 752 citations et inclus 33 ECR, comprenant 4544 patients traités (anti-TNF mAb: 2101, étanercept [ETN]: 699, anti-IL17A: 1744) et 2497 patients recevant un placebo. L'incidence des UA était plus faible sous anti-TNF mAb par rapport au placebo (OR = 0.46; CI95% [0.24; 0.90]) et par rapport aux anti-IL17A (OR = 0.34; CI95% [0.12; 0.92]). Selon le P-score, le classement des traitements du plus au moins protecteur pour les UA était le suivant : anti-TNF mAb, ETN, placebo, anti-IL17A.

**Conclusion:** Dans les ECR évaluant les anti-TNF et les anti-IL17A dans l'axSpA, les AU sont des

évènements rares. Cependant, cette méta-analyse en réseau démontre que les anti-TNF mAb sont associés à une plus faible incidence d'AU par rapport au placebo ou aux anti-IL17A.

## INTRODUCTION

La spondyloarthrite axiale [axSpA] est un rhumatisme inflammatoire chronique qui affecte principalement le squelette axial. L'axSpA peut-être classifiée en deux sous-groupes : la spondylarthrite ankylosante [AS] et la spondyloarthrite axiale non radiographique [nr-axSpA]<sup>1,2</sup>. La manifestation extra-articulaire la plus fréquente associée avec l'axSpA est l'uvéite antérieure [AU] qui survient chez 23%<sup>3</sup> – 33%<sup>4</sup> des patients avec AS, et chez 16% des patients avec nr-axSpA<sup>3</sup>.

Les biothérapies ont profondément changé la prise en charge de l'axSpA et de ses manifestations extra-articulaires associées. Deux classes de biothérapies ont démontré leur efficacité pour le traitement de l'axSpA: les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale [anti-TNF] incluant quatre anti-TNF anticorps monoclonaux [mAb]: infliximab [IFX], adalimumab [ADA], golimumab [GOL], certolizumab [CTZ] and une protéine de fusion avec récepteur soluble: étanercept [ETN], et les inhibiteurs de l'interleukine-17A [anti-IL17A] incluant le secukinumab [SCK] et l'ixekizumab [IXE].

L'efficacité des biothérapies sur les AU associées à l'axSpA est moins bien connue. Parmi les anti-TNF mAb, l'adalimumab a montré son efficacité à réduire le risque d'AU non-infectieuse, associée ou non à l'axSpA, dans deux ECR contre placebo<sup>5,6</sup>. Quelques études observationnelles et analyses post-hoc d'études contrôlées contre placebo ont porté sur les AU associée à l'axSpA et ont montré que l'incidence des AU diminue après traitement par anti-TNF mAb en comparaison avec l'incidence avant traitement<sup>7-13</sup>. Ces études ont principalement impliqué l'infliximab et l'adalimumab. Cependant, une méta-analyse de 8 ECR a conclu que les anti-TNF mAb n'était pas associés à une incidence diminuée d'AU (incluant les rechutes et les nouveaux épisodes) par rapport au placebo<sup>14</sup>.

L'effet des protéines de fusion avec récepteur soluble incluant l'éta nercept sur les AU associée à l'axSpA est encore moins clair. Les incidences avant/après traitement des AU chez 1365 patients atteints d'AS répertoriés dans le registre suédois des biothérapies montre une augmentation sous éta nercept<sup>9</sup>, alors que d'autres études observationnelles n'ont observé aucune différence<sup>7,15</sup>. A l'opposé, Wu et al. ont rapporté un effet préventif de l'éta nercept sur les poussées d'AU chez des patients atteints d'AS dans leur méta-analyse<sup>14</sup>.

Les données sont rares concernant les anti-IL17A en traitement des AU associées à l'axSpA ou au HLA-B27. Deux ECR, en double aveugle, contre placebo évaluant l'efficacité du sécukinumab dans les uvéites non-infectieuses non-Behcet n'ont montré aucune différence dans le taux d'incidence ou dans la réduction d'inflammation intra-oculaire par rapport au placebo<sup>16</sup>. Une analyse poolée de trois ECR rassemblant 794 patients, parmi lesquels 135 avaient un antécédent d'AU), a montré un taux d'incidence ajusté sur l'exposition de 0.03 pour 100 patients-année<sup>17</sup>. Des informations sur l'impact d'autres anti-IL17A sur les poussées d'AU sont attendues.

Ainsi, l'association entre les biothérapies utilisées dans l'axSpA et les poussées d'AU reste mal définie. Ainsi, nous avons cherché à conduire une revue systématique de la littérature, une méta-analyse par paires et une méta-analyse en réseau pour aider les rhumatologues dans leur pratique clinique en comparant différentes biothérapies sur leur effet protecteur contre les poussées d'AU.

## METHODES

### ***Sources de données et stratégies de recherche***

Une revue systématique de la littérature a été conduite dans MEDLINE [via PubMed], EMBase et la Cochrane de leur création jusqu'au 03 Mai 2020.

Nous avons utilisé la stratégie de recherche suivante dans PubMed: [*“spondylitis, ankylosing” [MeSH Terms] OR spondylart\*[tiab] OR spondyloa\*[tiab]] AND [“infliximab” [MeSH Terms] OR “certolizumab pegol” [MeSH Terms] OR “etanercept” [MeSH Terms] OR “adalimumab” [MeSH Terms] OR “golimumab” [tw] OR “secukinumab” [tw] OR “ixekizumab” [tw] OR “infliximab” [tw] OR “certolizumab” [tw] OR “etanercept” [tw] OR “adalimumab” [tw]] AND “randomized”]* et la stratégie de recherche suivante dans EMBase: [*“ankylosing spondylitis”/exp OR “axial spondylarthritis”/exp OR “spondylarthritis”/exp] AND [“etanercept”/exp OR “infliximab”/exp OR “adalimumab”/exp OR “golimumab”/exp OR “certolizumab pegol”/exp OR certolizumab OR “secukinumab”/exp OR “ixekizumab”/exp] AND [“randomized controlled trial”/de].*

Notre recherche concernait des articles publiés en Anglais. Une recherche manuelle a également été effectuée. Enfin, nous avons collecté les données des bases de données électroniques des résumés soumis aux congrès scientifiques annuels de l'European League Against Rheumatism Rheumatology et de l'American College of Rheumatology de 2016 à 2019.

### ***Sélection des études***

Deux auteurs [DR, MB] ont déterminé indépendamment l'éligibilité des études après lecture du titre, des mots clés et du résumé. Les désaccords étaient résolus par consensus. Nous avons pré-spécifié la population cible, les interventions, comparateurs, critères de mesure d'intérêt, la période de recueil des données de tolérance, suivant la méthode PICO.

Les critères d'inclusion pour la lecture du texte étaient : 1) ECR publié en Anglais avant le 3 Mai 2020 ; 2) comparant l'efficacité de n'importe quel anti-TNF ou anti-IL17A contre un comparateur (placebo ou autre traitement actif); 3) dans une population de patients atteints d'axSpA selon l'ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society)<sup>18</sup> ou les critères de New York modifiés (NYM) ; 4) avec des données fournies sur le nombre d'AU survenant durant la période contrôlée dans le chapitre « safety ».

Nous avons appliqué les critères d'exclusion suivants dans un ordre séquentiel : 1) doublons (entre les 2 bases de données électroniques, ou dans une même base de données électroniques mais entre deux différents journaux), 2) langue non anglaise, 3) hors sujet, 4) design différent de celui d'un ECR, 5) population (sujets non atteints d'axSpA, ou des patients âgés de moins de 18 ans, ou diagnostiqués avec de mauvais critères de classification, 6) comparaison inadéquate, et 7) recueil non adapté des données de sécurité (les événements d'intérêts devaient être notés durant la période contrôlée, séparément de la période d'extension en aveugle).

Nous avons pris en compte les cinq anti-TNF (ADA, ETN, IFX, GOL, CTZ) et deux anti-IL17A (SCK, IXE) actuellement disponibles. Nous avons inclus des études contrôlées contre placebo en ouvert uniquement si elles incluaient une période de double-aveugle initial avec une analyse de sécurité détaillée durant cette période.

### ***Extraction des données et évaluation de la qualité des études***

Deux investigateurs (DM, MB) ont extrait indépendamment les données en utilisant un tableur standardisé et évalué la qualité des ECR inclus en utilisant l'outil Cochrane risk-of-bias (RiOB) 2.0. Les désaccords étaient résolus par consensus. Pour chaque article, nous avons collecté selon une stratégie pré-établie les informations suivantes : l'âge et le genre, la durée des

symptômes, le pourcentage d'antécédents d'AU, l'utilisation concomitante de traitements conventionnels ou csDMARDs (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs), de corticostéroïdes ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à l'inclusion, le design de l'étude, les critères d'inclusion des patients, la posologie et le schéma d'administration des traitements, la durée de l'ECR et/ou de sa période en double-aveugle, et enfin la taille des effectifs de patients. Pour toutes les données extraites, une valeur centrale (moyenne ou médiane) et un indicateur de dispersion (écart-type ou intervalle interquartile) était calculé.

### ***Critère de jugement***

Notre critère de jugement était l'incidence de poussée d'AU, incluant les rechutes et les nouveaux épisodes. Nous avons collecté le nombre d'AU pour chaque ECR et chaque groupe de traitement et son contrôle. Nous avons pris en compte les termes "uveïtis", "iritis" pour les AU. Pour les études contre placebo incluant une période en double-aveugle puis une période en ouvert, seules les données de la période en double-aveugle étaient extraites.

### ***Analyses statistiques***

#### *Méta-analyse par paires*

Nous avons réalisé une méta-analyse par paires avec un modèle à effet fixe et avons directement comparé le risque d'AU de chaque biothérapie, catégorisée en anti-TNF mAb, étanercept, et anti-IL17A par rapport au placebo. Nous avons également conduit des analyses supplémentaires en sous-groupe : a) selon le phénotype d'axSpA : les ECR avec seulement des patients atteints d'AS selon les critères NYm par rapport aux ECR incluant à la fois des patients atteints de nr-axSpA selon l'ASAS et des patients atteints d'AS; b) selon la durée de la maladie : les ECR avec seulement des patients atteints d'axSpA récente de moins de 5 ans depuis le

début des symptômes, par rapport aux ECR avec des axSpA plus anciennes; c) selon la qualité de l'ECR : les essais avec un risque général de biais faible selon l'outil Cochrane RiOB 2.0 Tool, par rapport aux ECR avec risque modéré ou élevé de biais versus RCTs with moderate or high risk of bias ; et d) selon le recueil des antécédents personnels d'AU: les ECR avec présence de ce recueil par rapport aux ECR sans information détaillée sur les antécédents personnels d'AU des patients inclus.

Nous avons mesuré l'hétérogénéité parmi les études en utilisant le test Q de Cochran, et la statistique I<sup>2</sup>, les hautes valeurs reflétant une hétérogénéité marquée. Nous avons évalué les biais de publication en examinant les funnels plots et en utilisant le test de régression asymétrique d' Egger.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Comprehensive Meta-Analysis Version 3<sup>19</sup>

#### *Méta-analyse en réseau*

Nous avons aussi réalisé une méta-analyse en réseau pour réaliser une comparaison indirecte ajustée des bras de traitement expérimental catégorisés en trois différents groupes de traitement (anti-TNF mAb, ETN, anti-IL17A). Les résultats de cette méta-analyse sont exprimés en odd-ratios (OR) pour les AU survenues sous chaque traitement (anti-TNF mAb, ETN, anti-IL17A, et placebo) avec leur intervalle de confiance à 95% et le niveau de significativité statistique de la comparaison. L'hétérogénéité des ECR était évaluée par le test Q de Cochran pour les méta-analyses multivariées. Nous avons classé l'efficacité des trois différents groupes de traitement actif et le groupe placebo en utilisant le P-score, qui mesure le degré de certitude qu'un traitement est meilleur que le/les traitement(s) concurrent(s). Dans notre

étude, au plus le P-score était haut, au plus le traitement était efficace pour prévenir les poussées d'AU. L'évaluation des biais de publication a été réalisée en analysant un funnel plot.

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel R (version 3.2.4) et le package Netmeta<sup>20</sup>.

## RESULTATS

### **Etudes éligibles**

Nous avons identifié 751 citations après recherche dans les 3 bases de données électroniques et une citation supplémentaire après recherche dans les bases de données de résumés de congrès (figure 1). Après lecture des titres et des résumés, nous avons exclu 713 résumés, principalement à cause de doublons ou d'études hors-sujet. Après lecture complète, nous avons exclu 6 articles : 4 parce que les AU n'étaient pas strictement recueillies lors de la période contrôlée contre placebo, et 2 pour une population de patients non représentative. Au final, nous avons inclus 33 ECR (figures 1 and 2), permettant 35 comparaisons, comprenant 4544 patients avec axSpA traités par biothérapie et 2497 patients sous placebo.

### **Caractéristiques des études**

L'annexe 1 fournit les caractéristiques détaillées des 33 ECR inclus dans les analyses. Une comparaison d'une biothérapie contre le placebo était réalisée dans 32 ECR, (dont un ECR à 3 bras comparant deux biothérapies différentes, l'ixekizumab et l'adalimumab, contre placebo), et un ECR face-à-face comparant l'infliximab versus l'étanercept. Les anti-TNF mAb étaient évalués dans 17 ECR<sup>21-37</sup> (ADA: 4; CTZ: 2; GOL: 4; IFX: 7), l'étanercept était évalué dans 10 ECR<sup>36,38-46</sup> et les anti-IL17A étaient évalués dans 8 ECR<sup>37,47-53</sup> (SCZ: 5; IXE: 3). La durée moyenne

des périodes contrôlées était de 22.7 semaines  $\pm$  18.5 (SD), médiane: 16 semaine (étendue: 6-104 semaines).

Selon l'outil Cochrane RiOB 2.0, 16 ECR avaient un faible risque de biais, 17 ECR présentaient certaines interrogations et aucun n'avait un haut risque de biais (Annexe 2).

### **Caractéristiques des patients atteints d'axSpA**

Les principales caractéristiques de la population en intention-de-traiter (ITT) sont résumées au tableau 1. Parce que notre objectif était de relever les poussées d'AU, nous avons inclus dans notre analyse les populations retenues pour analyse de sécurité. Un total de 7041 patients a été inclus dans l'analyse, parmi lesquels 2497 ont reçu un placebo, 2101 ont été traitées par un anti-TNF mAb, 699 avec étanercept, et 1744 avec un anti-IL17A, avec une durée de suivi totale de 3264 patients-année. L'exposition cumulative totale sous traitement actif s'élevait à 2265 patients-année.

Les différents groupes de traitement étaient similaires en terme de genre, d'âge, durée des symptômes, activité selon le BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) à l'inclusion, les traitements concomitants par csDMARD, AINS et corticostéroïdes. Les antécédents personnels d'AU et de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) étaient moins fréquents dans le groupe étanercept et le groupe anti-IL17A par rapport au groupe anti-TNF mAb.

### **Incidence annuelle des AU**

Un total de 69 poussées d'AU (rechute ou épisodes de novo) a été rapporté durant les périodes contrôlées : 31 parmi les patients traités par placebo, 10 parmi les patients traités par anti-TNF mAb (CTZ: 6, IFX: 3 and GOL: 1), 5 parmi les patients traités par étanercept et 23

parmi les patients traités par anti-IL17A (SCK: 14 and IXE: 9) (Tableau 2). Les incidences annuelles brutes d'AU étaient de 1.06%, 2.14%, 2.11% and 3.10%, dans les groupes anti-TNF mAb, ETN, anti-IL17A et placebo, respectivement.

### **Méta-analyse par paires**

L'incidence des AU rapportée parmi les patients avec axSpA traités par anti-TNF mAb était significativement plus faible que sous placebo (OR = 0.499, CI95% [0.256–0.973] p = 0.041). Il n'y avait pas de différence significative sur l'incidence d'AU entre l'ETN (OR = 0.499, CI95% [0.198–1,259] p = 0.141) ou les anti-IL17A (OR = 1,345, CI95% [0.465–3,886] p = 0.585) par rapport au placebo (figure 3a, 3b and 3c). Aucun biais de publication n'était suggéré selon le test de régression d'Egger (p = 0.308) pour chaque catégorie de biothérapie.

Les analyses en sous-groupes pour comparer l'incidence des AU pour chaque biothérapie versus placebo n'a montré aucune différence significative selon le phénotype d'axSpA, la durée de la maladie, le risque de biais des essais ou la présence d'un recueil des antécédent personnels d'AU.

### **Méta-analyse en réseau**

L'incidence des poussées d'AU était significativement plus faible avec les anti-TNF mAb qu'avec le placebo (OR = 0.46; IC95% [0.24–0.90]) (Figure 4). Il y avait aussi une diminution significative de l'incidence des AU avec les anti-TNF mAb en comparaison aux anti-IL17A (OR = 0.34; IC95% [0.12–0.92]) (tableau 3). Les autres comparaisons entre biothérapies, ou entre biothérapies et le placebo n'était pas significatives (tableau 3). La statistique du test Q de Cochran était de 0.57 (p = 0.903) montrant l'absence d'hétérogénéité ou d'incohérence parmi les ECR inclus.

Les P-scores qui mesurent le degré de certitude qu'un traitement est meilleur que les traitements concurrents étaient de 0.86, 0.728, 0.274 and 0.137 pour les anti-TNF mAb, l'ETN, le placebo, et les anti-IL17A, respectivement. Le classement des traitements par l'utilisation des P-scores montrait que l'incidence des AU était la plus faible avec les anti-TNF mAb et la plus importante avec les anti-IL17A.

L'examen du funnel plot ne faisait pas suggérer de distribution asymétrique des points représentant les études et donc de biais de publication.

## DISCUSSION

Cette étude incluant 33 ECR est, à notre connaissance, la première méta-analyse en réseau comparant l'incidence des AU aussi bien avec les anti-TNF qu'avec les anti-IL17A ou le placebo. Les poussées d'AU étaient rare quel que soit le traitement avec un total de 38 AU rapportées sous traitement actif durant les périodes contrôlées, pour une exposition cumulative totale sous traitement actif de 2265 patients-année. En dépit de cette faible incidence, nos résultats ont montré un effet protecteur significatif sur les AU avec les anti-TNF mAb en comparaison avec le placebo et par rapport aux anti-IL17A.

La réduction de l'incidence des AU avec les anti-TNF mAb en comparaison avec le placebo ou avant/après traitement a déjà été décrite dans plusieurs études observationnelles avec l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab<sup>7-10,12,13</sup>. Cependant, contrairement à notre étude, une précédente méta-analyse par paires n'a pas rapporté d'effet protecteur des anti-TNF monoclonaux sur les AU par rapport au placebo [OR: 0.43, 95% IC95%: 0.12-1.49, p = 0.18]<sup>14</sup>. Cette divergence peut être expliquée par des différences dans les critères d'inclusion des études. La méta-analyse par paires de Wu et al. a sélectionné des ECR n'incluant que des

patients atteints d'AS et des ECR avec une période contrôlée contre placebo d'au moins 12 semaines. En appliquant nos critères d'inclusion jusqu'à février 2014 (date limite de leur recherche pour méta-analyse), nous aurions inclus 18 ECR au lieu des 8 ECR inclus dans leur analyse.

La même méta-analyse par paires <sup>14</sup> suggère un effet protecteur de l'ETN sur les poussées d'AU par rapport au placebo, alors que nous n'avons pas trouvé de différence significative entre le groupe ETN et le groupe placebo. Nos résultats sont appuyés par les conclusions de deux ECR contre placebo où l'éta nercept n'a pas montré de supériorité dans la prévention des poussées d'AU<sup>54,55</sup>. Aussi, l'analyse d'une large base de données comparant le risque de développer une AU chez des patients atteints d'AS initiant un traitement anti-TNF<sup>56</sup> a montré que l'adalimumab et l'infliximab étaient associés avec une incidence plus faible d'AU qu'avec l'éta nercept : 2.4% avec l'adalimumab, 3.2% avec l'infliximab et 4.5% avec l'éta nercept.

Alors que nos résultats ont montré que les anti-IL17A n'ont pas d'effet protecteur contre les poussées d'AU par rapport aux anti-TNF mAb, ils sont rassurant quant à un possible effet délétère des anti-IL17A avec l'absence de différence significative entre anti-IL17A et placebo (OR=1.38 [IC95%: 0.63-2.99]). Parmi les anti-IL17A, le taux d'incidence d'AU était de 1.69 per 100 patients-année avec le sécukinumab et de 3.47 pour 100 patients-année avec l'ixekizumab. L'incidence des AU avec les anti-IL17A dans l'axSpA a récemment été publiée dans une analyse poolée de trois ECR<sup>17</sup> évaluant le sécukinumab avec un taux d'incidence de 1.4 pour 100 patients-année, proche de nos résultats.

Dans la méta-analyse par paires, les analyses en sous-groupe n'ont pas montré d'interaction entre d'une part le phénotype d'axSpA, la durée de la maladie ou le recueil d'antécédents d'AU et d'autre part l'incidence des AU sous anti-TNF MAb, ETN ou anti-IL17A. En d'autres

termes, nous n'avons pas trouvé de différence entre les patients atteints d'AS et ceux atteints de nr-axSpA, entre ceux atteints d'axSpA récente ou plus ancienne, et entre les patients avec ou sans antécédent personnel d'AU.

La qualité méthodologique de cette méta-analyse repose sur une double lecture visant à limiter le risque d'erreurs dans la sélection des études et l'extraction des données. Nous avons obtenus 33 ECR homogène, sans biais de publication suggéré par les funnels plots. Cette large sélection d'ECR nous a fourni une exposition cumulative totale de 3264 patients-année. Cependant, en dépit du nombre d'ECR inclus, quelques comparaisons entre deux traitements actifs et entre traitement actif et placebo sont non significatives. L'absence de différence significative entre les différentes biothérapies peut refléter un vrai similitude d'effet clinique mais peut aussi être due à un manque de puissance de notre étude. Ce manque de puissance pourrait résulter de notre choix de réaliser une méta-analyse en réseau en limitant l'extraction des données aux périodes contrôlées des ECR. La durée médiane des périodes contrôlées était ici de 16 semaines, ce qui limite l'apparition d'évènements rares comme les AU.

## **CONCLUSION**

Dans les ECR évaluant les biothérapies dans l'axSpA, les poussées d'AU sont des évènements rares. Cette méta-analyse en réseau démontre que les anti-TNF mAb sont associés avec une incidence d'AU plus faible par rapport au placebo et aux anti-IL17A. L'incidence des AU n'était pas accrue avec les anti-IL17A ou l'ETN par rapport au placebo.

## **Légendes des figures et tableaux**

Figure 1: Processus de sélection des études (diagramme de flux)

Figure 2: Configuration du réseau des comparaisons possibles

Figure 3: Méta-analyse par paires. 3a: Méta-analyse par paires comparant anti-TNF mAb versus placebo; 3b: Méta-analyse par paires comparant ETN versus placebo; 3c: Méta-analyse par paires comparant anti-IL17A versus placebo

Figure 4: Forest plot de l'ensemble des ECR inclus dans la méta-analyse en réseau

Tableau 1: Caractéristiques à l'inclusion des patients avec axSpA (population ITT)

Table 2: Poussées d'AU rapportées dans les ECR inclus

Table 3: Comparaison de l'effet préventif des traitements sur les poussées d'AU (OR and IC95% )

Annexe 1: Caractéristiques des ECR inclus dans la méta-analyse

Annexe 2: Risque de biais dans les ECR inclus (Cochrane risk of bias 2.0 tool)

Annexe 3: Funnel plot

Figure 1: Processus de sélection des études (diagramme de flux)

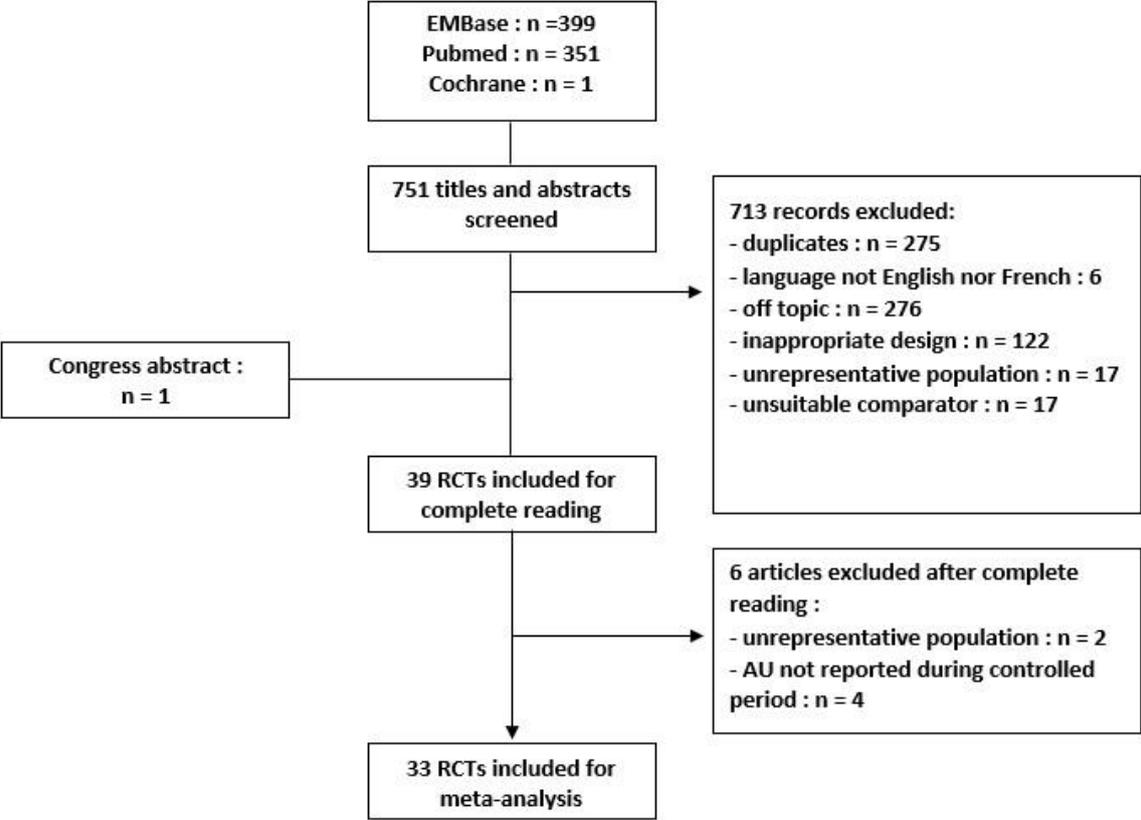
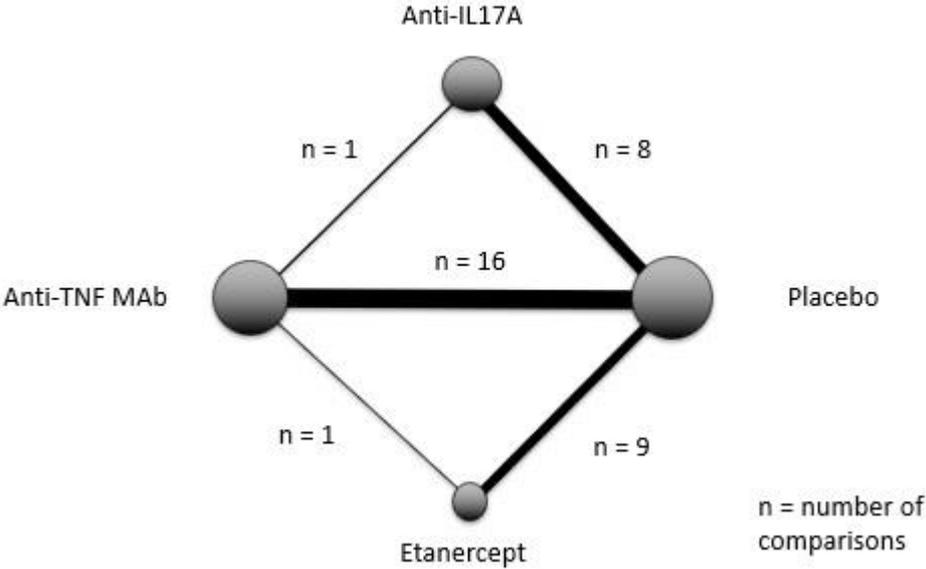


Figure 2: Configuration du réseau des comparaisons possibles

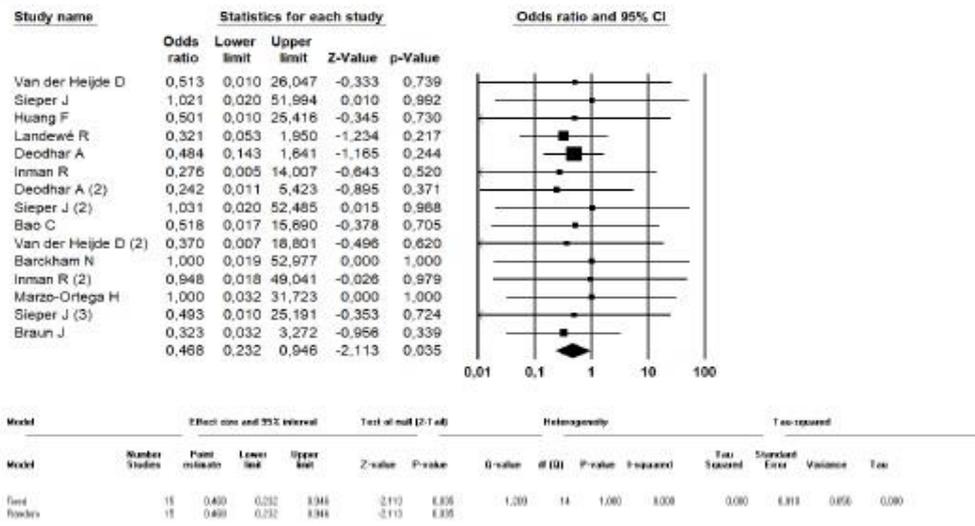


Les nœuds représentent chaque intervention avec une taille proportionnelle au nombre de patients recevant le traitement. Les lignes représentent les comparaisons directes, au plus il y avait de patients impliqués dans la comparaison au plus les lignes étaient épaisses.

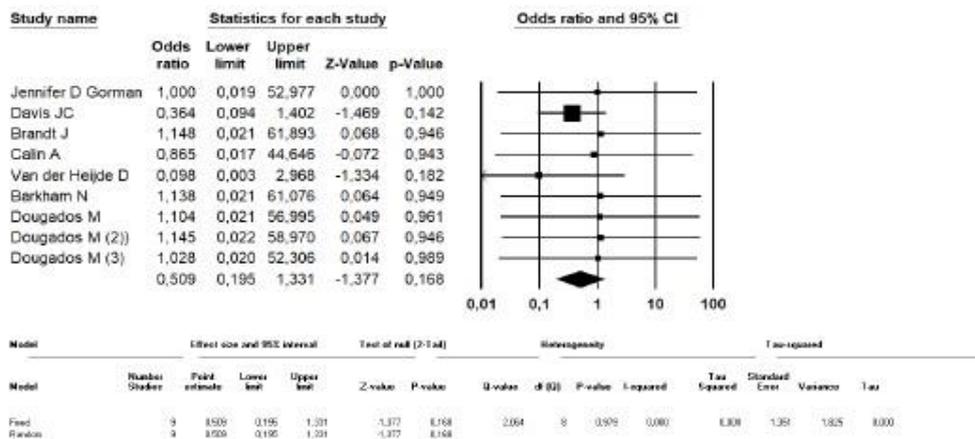
TNF: Tumor Necrosis Factor; mAb: monoclonal antibody; ETN: étanercept; IL17A: interleukin-17A

Figure 3: Méta-analyse par paires. 3a: Méta-analyse par paires comparant anti-TNF mAb versus placebo; 3b: Méta-analyse par paires comparant ETN versus placebo; 3c: Méta-analyse par paires comparant anti-IL17A versus placebo

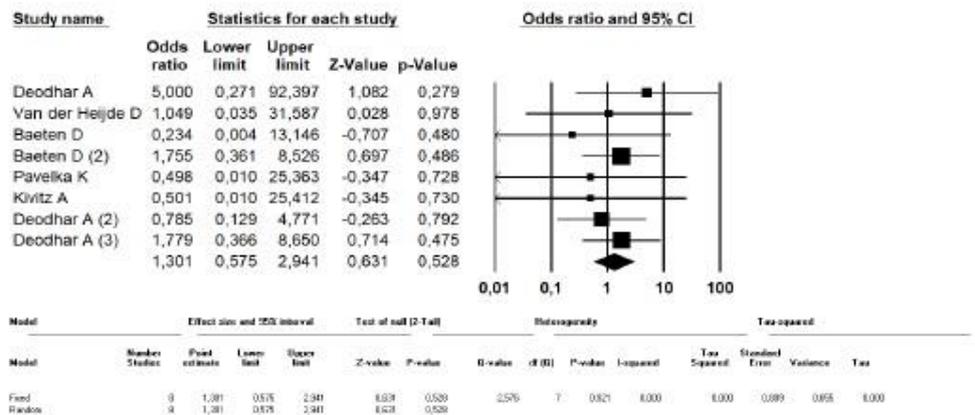
3a



3b

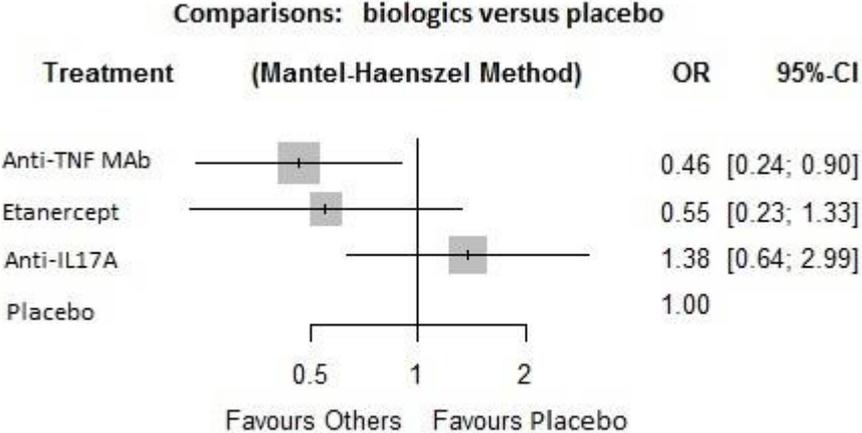


3c



TNF: Tumor Necrosis Factor; mAb: monoclonal antibody; ETN: étanercept; IL17A : interleukin-17A

Figure 4: Forest plots of network meta-analysis of all trials for AU incidence



TNF: Tumor Necrosis Factor; mAb: monoclonal antibody; IL17A: interleukin-17A; OR: Odd-Ratio; CI: Confidence Interval

Table 1: Caractéristiques à l'inclusion des patients avec axSpA (population ITT)

	<b>Anti-TNF mAb</b>	Associated placebo population	<b>ETN</b>	Associated placebo population	<b>Anti- IL17A</b>	Associated placebo population	<b>Total placebo population</b>
N	2040	1289	754	485	1744	877	2567
Gender male (%)	71.2	68.4	72.9	73.2	63.3	63.3	67.1
Mean age	36.9	37.2	39.8	39.1	41.8	42.4	38.8
HLA B27 positive (%)	74.4*	83.5*	76.3**	77.9*	76.0*	75.2*	79.5*
Mean duration symptoms (years)	9.3*	10.2*	9.7	9.5	9.9	10.2	9.8*
AU history (%)	38.6**	21.5**	16.0*	18.2*	14.9**	15.4**	18.7**
IBD history (%)	4.7**	4.6**	2.4**	3.7**	2.1**	2.1**	3.4**
Mean BASDAI	6.5*	6.6*	6.1*	6.0*	6.9	6.9	6.6*
Concomitant csDMARDs (%)	35.8*	39.1*	33.3*	27.8*	32.2	33.6	35.2*
Concomitant NSAIDs (%)	85.1*	84.2*	85.2**	88.4**	84.4**	86.8**	85.2**
Concomitant steroids (%)	10.00**	9.0**	12.0**	13.0**	10.4*	12.0*	10.9**

axSpA: axial spondyloarthritis; ITT: intention-to-treat; HLA: Human Leucocyte Antigen; AU : Anterior Uveitis; IBD : Inflammatory Bowel Disease; BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; csDMARDs : conventional synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; NSAIDs : Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs

\* <25% lacking data

\*\* >25% lacking data

Table 2: Poussées d'AU rapportées dans les ECR inclus

First Author	Treatment	Study duration (weeks)	Treatment		Placebo	
			Patients (n)	Uveitis (n)	Patients (n)	Uveitis (n)
Van der Heijde D. <sup>26</sup>	ADA	24	208	0	107	0
Sieper J. <sup>27</sup>	ADA	12	95	0	97	0
Huang F. <sup>25</sup>	ADA	12	229	0	115	0
Landewé R. <sup>31</sup>	CTZ	24	218	2	107	3
Deodhar A. <sup>22</sup>	CTZ	52	159	4	158	8
Inman R. <sup>28</sup>	GOL	24	278	0	77	0
Deodhar A. <sup>33</sup>	GOL	16	105	0	103	2
Sieper J. <sup>23</sup>	GOL	16	97	0	100	0
Bao C. <sup>34</sup>	GOL	24	169	1	44	0
Van der Heijde D. <sup>29</sup>	IFX	18	202	0	75	0
Barkham N. <sup>24</sup>	IFX	16	20	0	20	0
Inman R. <sup>21</sup>	IFX	12	39	0	37	0
Marzo-Ortega H. <sup>32</sup>	IFX	30	28	1	14	0
Sieper J. <sup>30</sup>	IFX	28	105	0	52	0
Braun J. <sup>35</sup>	IFX	12	34	1	35	3
Jennifer D. <sup>46</sup>	ETN	16	20	0	20	0
Davis J.C. <sup>43</sup>	ETN	24	138	3	139	8
Brandt J. <sup>44</sup>	ETN	6	14	0	16	0
Calin A. <sup>42</sup>	ETN	12	45	0	39	0
Van der Heijde D. <sup>40</sup>	ETN	12	305	0	51	1
Barkham N. <sup>38</sup>	ETN	12	15	0	17	0
Dougados M. <sup>39</sup>	ETN	12	39	0	43	0
Dougados M. <sup>41</sup>	ETN	8	42	0	48	0
Dougados M. <sup>45</sup>	ETN	12	106	0	109	0
Deodhar A. <sup>47</sup>	IXE	16	212	5	104	0
Van der Heijde D. <sup>37</sup>	IXE	16	164	1	86	0
Deodhar A. <sup>53</sup>	IXE	52	198	3	104	2
Baeten D. <sup>51</sup>	SEC	28	24	0	6	0
Baeten D. <sup>50</sup>	SEC	16	394	7	196	2
Pavelka K. <sup>49</sup>	SEC	16	150	0	75	0
Kivitz A. <sup>48</sup>	SEC	16	233	0	117	0
Deodhar A. <sup>52</sup>	SEC	52	369	7	186	2
Giardina A. <sup>36</sup>	IFX	104	25	1	x	x
	ETN		25	2	x	x

Table 3: Comparaison de l'effet préventif des traitements sur les poussées d'AU (OR and IC95% )

Anti-TNF mAb			
0.8406 [0.2953; 2.3927]	Etanercept		
0.3369 [0.1240; 0.9157] *	0.4008 [0.1246; 1.2892]	Anti-IL17A	
0.4647 [0.2406; 0.8975] *	0.5528 [0.2299; 1.3288]	1.3792 [0.6357; 2.9921]	Placebo

\*p < 0.05

OR: Odd-Ratio; CI: Confidence Interval; AU: Anterior Uveitis; TNF: Tumor Necrosis Factor; mAb: monoclonal antibody; IL17A: interleukin-17A

## REFERENCES

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73-84. doi:10.1016/S0140-6736(16)31591-4
2. Garg N, van den Bosch F, Deodhar A. The concept of spondyloarthritis: where are we now? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(5):663-672. doi:10.1016/j.berh.2014.10.007
3. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewe R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:196. doi:10.1186/s13075-016-1093-z
4. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):955-959. doi:10.1136/ard.2007.075754
5. Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med*. 2016;375(10):932-943. doi:10.1056/NEJMoa1509852
6. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10050):1183-1192. doi:10.1016/S0140-6736(16)31339-3
7. Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1631-1634. doi:10.1136/ard.2006.052092
8. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2447-2451. doi:10.1002/art.21197
9. Lie E, Lindström U, Zverkova-Sandström T, et al. Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1515-1521. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210931
10. van Denderen JC, Visman IM, Nurmohamed MT, Suttorp-Schulten MSA, van der Horst-Bruinsma IE. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2014;41(9):1843-1848. doi:10.3899/jrheum.131289
11. Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewé R, et al. Observed Incidence of Uveitis Following Certolizumab Pegol Treatment in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(6):838-844. doi:10.1002/acr.22848
12. Faez S, Lobo A-M, Sobrin L, Papaliadis GN. Treatment of seronegative spondyloarthropathy-associated uveitis with golimumab: retrospective case series. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2014;42(4):392-395. doi:10.1111/ceo.12207
13. van Bentum RE, Heslinga SC, Nurmohamed MT, et al. Reduced Occurrence Rate of Acute Anterior Uveitis in Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab - The GO-EASY Study. *J Rheumatol*. 2019;46(2):153-159. doi:10.3899/jrheum.180312

14. Wu D, Guo Y-Y, Xu N-N, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16(1). doi:10.1186/s12891-015-0489-2
15. Sharma SM, Jackson D. Uveitis and spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(6):846-862. doi:10.1016/j.berh.2018.08.002
16. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2013;120(4):777-787. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.040
17. Deodhar AA, Miceli-Richard C, Baraliakos X, et al. Incidence of Uveitis in Secukinumab-treated Patients With Ankylosing Spondylitis: Pooled Data Analysis From Three Phase 3 Studies. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(5):294-299. doi:10.1002/acr2.11139
18. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé 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(6):777-783. doi:10.1136/ard.2009.108233
19. Meta-Analysis Manual V3.pdf. Accessed September 20, 2020. <https://www.meta-analysis.com/downloads/Meta-Analysis%20Manual%20V3.pdf>
20. Rucker G, Schwarzer G, Krahn U, König J. Network Meta-Analysis using Frequentist Methods. Published online June 26, 2015. Accessed September 18, 2020. <http://CRAN.R-project.org/package=netmeta>
21. Inman RD, Maksymowych WP, CANDLE Study Group. A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010;37(6):1203-1210. doi:10.3899/jrheum.091042
22. Deodhar A, Gensler LS, Kay J, et al. A Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2019;71(7):1101-1111. doi:10.1002/art.40866
23. 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 & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015;67(10):2702-2712. doi:10.1002/art.39257
24. Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):946-954. doi:10.1002/art.24408
25. Huang F, Gu J, Zhu P, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):587-594. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202533
26. 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(7):2136-2146. doi:10.1002/art.21913

27. 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(6):815-822. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201766
28. Inman RD, Davis JC, Heijde D van der, 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(11):3402-3412. doi:10.1002/art.23969
29. 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(2):582-591. doi:10.1002/art.20852
30. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):101-107. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203201
31. 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(1):39-47. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204231
32. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(11):1568-1575. doi:10.1136/ard.2004.022582
33. Deodhar A, Reveille JD, Harrison DD, et al. Safety and Efficacy of Golimumab Administered Intravenously in Adults with Ankylosing Spondylitis: Results through Week 28 of the GO-ALIVE Study. *J Rheumatol*. 2018;45(3):341-348. doi:10.3899/jrheum.170487
34. Bao C, Huang F, Khan MA, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1654-1663. doi:10.1093/rheumatology/keu132
35. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002;359(9313):1187-1193. doi:10.1016/s0140-6736(02)08215-6
36. Giardina AR, Ferrante A, Ciccia F, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2010;30(11):1437-1440. doi:10.1007/s00296-009-1157-3
37. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10163):2441-2451. doi:10.1016/S0140-6736(18)31946-9
38. Barkham N, Coates LC, Keen H, et al. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1926-1928. doi:10.1136/ard.2009.121327

39. Dougados M, Braun J, Szanto S, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):799-804. doi:10.1136/ard.2010.139261
40. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1572-1577. doi:10.1136/ard.2006.056747
41. Dougados M, Wood E, Combe B, et al. Evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of etanercept in axial spondyloarthritis: results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled SPARSE study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(6):481. doi:10.1186/s13075-014-0481-5
42. Calin A, Dijkmans B a. C, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1594-1600. doi:10.1136/ard.2004.020875
43. Davis JC, 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):3230-3236. doi:10.1002/art.11325
44. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(6):1667-1675. doi:10.1002/art.11017
45. 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 & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2014;66(8):2091-2102. doi:10.1002/art.38721
46. Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*. 2002;346(18):1349-1356. doi:10.1056/NEJMoa012664
47. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2019;71(4):599-611. doi:10.1002/art.40753
48. Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, et al. Efficacy and Safety of Secukinumab 150 mg with and Without Loading Regimen in Ankylosing Spondylitis: 104-week Results from MEASURE 4 Study. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):447-462. doi:10.1007/s40744-018-0123-5
49. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):285. doi:10.1186/s13075-017-1490-y
50. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2534-2548. doi:10.1056/NEJMoa1505066

51. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9906):1705-1713. doi:10.1016/S0140-6736(13)61134-4
52. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, et al. Secukinumab improves signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis: primary results of a randomized controlled phase III study. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. Published online August 7, 2020. doi:10.1002/art.41477
53. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10217):53-64. doi:10.1016/S0140-6736(19)32971-X
54. Foster CS, Tufail F, Waheed NK, et al. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(4):437-440. doi:10.1001/archophth.121.4.437
55. Smith JA, Thompson DJS, Whitcup SM, et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;53(1):18-23. doi:10.1002/art.20904
56. Wendling D, Joshi A, Reilly P, Jalundhwala YJ, Mittal M, Bao Y. Comparing the risk of developing uveitis in patients initiating anti-tumor necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis: an analysis of a large US claims database. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(12):2515-2521. doi:10.1185/03007995.2014.969368

Annexe 1: Caractéristiques des ECR inclus dans la méta-analyse

<u>First author</u>	<u>Year</u>	<u>Treatment</u>	<u>n</u>	<u>Control</u>	<u>n</u>	<u>Study protocol with doses</u>	<u>Duration (wk)</u>
Van der Heijde D. <sup>26</sup>	2006	Adalimumab	208	Placebo	107	ADA 40 mg / wk Placebo	24
Sieper J. <sup>27</sup>	2012	Adalimumab	95	Placebo	97	ADA 40 mg / wk Placebo	12
Huang F. <sup>25</sup>	2013	Adalimumab	229	Placebo	115	ADA 40 mg / wk Placebo	12
Landewé R. <sup>31</sup>	2013	Certolizumab	218	Placebo	107	CZP 200 mg / 2 wk CZP 400 mg / 4 wk Placebo	24
Deodhar A. <sup>22</sup>	2019	Certolizumab	159	Placebo	158	CZP 400 mg at wk 0, 2 and 4 then CZP 200 mg / 2 wk Placebo	52
Inman A. <sup>28</sup>	2008	Golimumab	278	Placebo	77	GOL 50 mg / 4 wk GOL 100 mg / 4 wk Placebo	24
Deodhar A. <sup>33</sup>	2017	Golimumab	105	Placebo	103	GOL IV 2 mg/kg at wk 0, 4, 12 and then / 8 wk Placebo	28
Sieper J. <sup>23</sup>	2015	Golimumab	97	Placebo	100	GOL 50 mg / 4 wk Placebo	16
Bao C. <sup>34</sup>	2014	Golimumab	169	Placebo	44	GOL 50 mg / 4 wk Placebo	16
Van der Heijde D. <sup>29</sup>	2005	Infliximab	202	Placebo	75	IFX 5 mg/kg at wk 0, 2, 6, 12, 18 Placebo	24
Barckham N. <sup>24</sup>	2009	Infliximab	20	Placebo	20	IFX 5 mg / kg at wk 0, 2, 6, 12 Placebo	12
Inman R. <sup>21</sup>	2010	Infliximab	39	Placebo	37	IFX 3 mg / kg at wk 0, 2, 6 Placebo	12
Marzo-Ortega H. <sup>32</sup>	2005	Infliximab	28	Placebo	14	IFX 5 mg / kg at wk 0, 2, 6, 14 and 22 Placebo	30
Sieper J. <sup>30</sup>	2012	Infliximab	105	Placebo	52	IFX 5 mg / kg at wk 0, 2, 6, 12, 18 and 24 Placebo	28
Braun J. <sup>35</sup>	2002	Infliximab	34	Placebo	35	IFX 5 mg / kg at wk 0, 2, 6	12
Jennifer D. <sup>46</sup>	2002	Etanercept	20	Placebo	20	ETN 25mg 2x/wk Placebo	16
Davis J.C. <sup>43</sup>	2003	Etanercept	138	Placebo	139	ETN 25mg 2x/wk Placebo	24
Brandt J. <sup>44</sup>	2003	Etanercept	14	Placebo	16	ETN 25mg 2x/wk Placebo	12

Calin A. <sup>42</sup>	2004	Etanercept	45	Placebo	39	ETN 25mg 2x/wk Placebo	12
Van der Heijde D. <sup>40</sup>	2006	Etanercept	305	Placebo	51	ETN 50mg/wk ETN 25mg/wk Placebo	12
Barckham N. <sup>38</sup>	2010	Etanercept	15	Placebo	17	ETN 25mg 2x/wk Placebo	12
Dougados M. <sup>39</sup>	2011	Etanercept	39	Placebo	43	ETN 50mg/wk Placebo	12
Dougados M. <sup>41</sup>	2014	Etanercept	42	Placebo	48	ETN 50mg/wk Placebo	8
Dougados M. <sup>45</sup>	2014	Etanercept	106	Placebo	109	ETN 50mg/wk Placebo	12
Deodhar A. <sup>47</sup>	2019	Ixekizumab	212	Placebo	104	IXEQ 80mg/2wk IXEQ 80mg/4wk Placebo	16
Van der Heijde D. <sup>37</sup>	2018	Ixekizumab/ Adalimumab	164 IXE 90 ADA	Placebo	86	IXEQ 80mg/2wk IXEQ 80mg/4wk ADA 40mg/2wk Placebo	16
Deodhar A. <sup>53</sup>	2019	Ixekizumab	198	Placebo	104	IXE 80mg/2wk IXE 80mg/4wk Placebo	52
Deodhar A. <sup>52</sup>	2019	Secukinumab	369	Placebo	186	SCK 150mg at wk 0,1,2,3 and then /4wk SCK 150mg at wk 0 and then /4wk Placebo	52
Baeten D. <sup>51</sup>	2013	Secukinumab	24	Placebo	6	SCK IV 10 mg/kg /3wk Placebo	28
Baeten D. <sup>50</sup>	2015	Secukinumab	394	Placebo	196	SCK IV 10 mg/kg /2wk 3x then 150 mg/4wk SCK IV 10 mg/kg /2wk 3x then 75 mg/4wk SCK 150 mg at wk 0,1,2,3 and then /4wk SCK 75 mg at wk 0,1,2,3 and then /4wk Placebo	16
Pavelka K. <sup>49</sup>	2017	Secukinumab	150	Placebo	75	SCK IV 10 mg/kg /2wk 3x then 150 mg/4wk SCK IV 10 mg/kg /2wk 3x then 75 mg/4wk Placebo	16

Kivitz A. <sup>48</sup>	2018	Secukinumab	233	Placebo	117	SCK 150 mg at wk 0,1,2,3 and then /4wk with loading dose SCK 150 mg at wk 0,1,2,3 and then /4wk Placebo	16
Giardina A. <sup>36</sup>	2010	Infliximab	25	Etanercept	25	IFX 5 mg/wk at wk 0,2,6 and /6wk ETN 50mg/wk	12

wk: week

## Annexe 2: Risque de biais dans les ECR inclus (Cochrane risk of bias 2.0 tool)

Studies	Unique ID	Outcome	Weight	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
	Huang 2013	AU or IBD	1	+	+	+	+	+	+
	Sieper 2012	AU or IBD	1	+	+	+	+	+	+
	VanDerHeijde 2006	AU or IBD	1	?	+	?	?	+	!
	Landewe 2013	AU or IBD	1	+	+	+	+	?	!
	Deodhar 2019 CTZ	AU or IBD	1	+	+	+	+	+	+
	Inman 2008	AU or IBD	1	+	+	+	+	+	+
	Deodhar 2017	AU or IBD	1	+	+	?	+	?	!
	Sieper 2015	AU or IBD	1	+	+	+	+	?	!
	Bao 2014	AU or IBD	1	+	+	+	+	+	+
	VanDerHeijde 2005	AU or IBD	1	?	+	+	+	+	!
	Barckham 2009	AU or IBD	1	?	+	+	+	+	!
	Inman 2010	AU or IBD	1	?	+	+	+	?	!
	MarzoOrtega 2005	AU or IBD	1	+	+	+	+	?	!
	Sieper 2012 bis	AU or IBD	1	+	+	+	+	+	+
	Braun 2002	AU or IBD	1	+	+	+	+	+	+
	Jennifer 2002	AU or IBD	1	?	+	+	?	+	!
	Davis 2003	AU or IBD	1	+	+	+	+	+	+
	Brandt 2003	AU or IBD	1	+	?	+	?	+	!
	Calin 2004	AU or IBD	1	?	+	+	+	+	!
	VanDerHeijde 2006 bis	AU or IBD	1	+	+	+	+	+	+
	Barkham 2010	AU or IBD	1	?	+	+	?	+	!
	Dougados 2011	AU or IBD	1	?	+	+	?	+	!
	Dougados 2014	AU or IBD	1	+	+	+	?	+	!
	Dougados 2014 bis	AU or IBD	1	+	+	+	?	+	!
	Deodhar 2018	AU or IBD	1	+	+	+	+	+	+
	VanDerHeijde 2018	AU or IBD	1	+	+	+	+	+	+
	Baeten 2013	AU or IBD	1	+	+	?	+	+	!
	Baeten 2015	AU or IBD	1	+	+	+	+	+	+
	Pavelka 2017	AU or IBD	1	+	+	+	+	+	+
	Kivitz 2018	AU or IBD	1	+	+	+	+	+	+
	Deodhar 2019 IXE	AU or IBD	1	+	+	+	+	+	+
	Deodhar 2019 SEC	AU or IBD	1	+	+	+	+	+	+
	Giardina 2010	AU or IBD	1	?	+	+	+	+	!





## 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.*

