



**HAL**  
open science

# Facteurs prédictifs de réponse aux anti-TNF chez les patients souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde ou d'une spondyloarthropathie - cohorte RCVRIC

Marine Beauger

## ► To cite this version:

Marine Beauger. Facteurs prédictifs de réponse aux anti-TNF chez les patients souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde ou d'une spondyloarthropathie - cohorte RCVRIC. Rhumatologie et système ostéo-articulaire. 2020. dumas-03462043

**HAL Id: dumas-03462043**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03462043>**

Submitted on 1 Dec 2021

**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.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE par

BEAUGER Marine

Présentée et soutenue publiquement le 7/10/2020

FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE AUX ANTI-TNF CHEZ LES PATIENTS  
SOUFFRANT D'UNE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE OU D'UNE  
SPONDYLOARTHROPATHIE – COHORTE RCVRIC

**Directeur de thèse et président du jury** : Professeur SOUBRIER Martin,  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, CHU de Clermont-Ferrand,  
Service de Rhumatologie

**Membres du jury :**

Professeur ANDRE Marc, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, CHU de  
Clermont-Ferrand, Service de Médecine interne,

Docteur MATHIEU Sylvain, Praticien Hospitalier, CHU de Clermont-Ferrand, Service  
de Rhumatologie

Professeur TOURNADRE Anne, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,  
CHU de Clermont-Ferrand, Service de Rhumatologie





UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE par

BEAUGER Marine

Présentée et soutenue publiquement le 7/10/2020

FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE AUX ANTI-TNF CHEZ LES PATIENTS  
SOUFFRANT D'UNE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE OU D'UNE  
SPONDYLOARTHROPATHIE – COHORTE RCVRIC

**Directeur de thèse et président du jury** : Professeur SOUBRIER Martin,  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, CHU de Clermont-Ferrand,  
Service de Rhumatologie

**Membres du jury :**

Professeur ANDRE Marc, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, CHU de  
Clermont-Ferrand, Service de Médecine interne

Docteur MATHIEU Sylvain, Praticien Hospitalier, CHU de Clermont-Ferrand, Service  
de Rhumatologie

Professeur TOURNADRE Anne, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,  
CHU de Clermont-Ferrand, Service de Rhumatologie

## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: JOYON Louis  
: DOLY Michel  
: TURPIN Dominique  
: VEYRE Annie  
: DULBECCO Philippe  
: ESCHALIER Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: CABANES Pierre  
: FONTAINE Jacques  
: BOUTIN Christian  
: MONTEIL Jean-Marc  
: ODOUARD Albert  
: LAVIGNOTTE Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: BERNARD Mathias  
: DEQUIEDT Vianney  
: WILLIAMS Benjamin  
: HENRARD Pierre  
: PEYRARD Françoise  
: PAQUIS François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: DETEIX Patrice  
: CHAZAL Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: CLAVELOU Pierre  
: ROBERT Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mme GLANDDIER Phyllis - M. JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DETEIX Patrice - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

### PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLOORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique

M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d' Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie

**PROFESSEURS DE  
1<sup>ère</sup> CLASSE**

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique

**PROFESSEURS DE  
2<sup>ème</sup> CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Amélie	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

**PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES**

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale



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

***MAITRES DE CONFERENCES  
HORS CLASSE***

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

***MAITRES DE CONFERENCES DE  
1ère CLASSE***

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mlle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mlle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mlle MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mlle COSTE Karen	Pédiatrie
Mlle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie

***MAITRES DE CONFERENCES DE  
2ème CLASSE***

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
M. PIZON Frank	Santé Publique

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale

## REMERCIEMENTS

Au **Professeur SOUBRIER Martin**, pour son implication dans la formation de ses étudiants, sa grande pédagogie, sa dévotion au patient et pour son aide précieuse pour la rédaction de ce travail.

Au **Professeur TOURNADRE Anne**, pour son travail rigoureux, sa disponibilité et son encadrement enrichissant.

Au **Professeur ANDRE Marc**, de qui je garde un excellent souvenir lors de mon passage dans son service, et qui m'a beaucoup appris.

Au **Docteur MATHIEU Sylvain**, pour son éternelle bonne humeur, sa patience et sa pédagogie.

A **mes parents, Patricia et Bernard**, qui ont eu la lourde tâche de me supporter à toute épreuve depuis la PACES, et qui ont cru en moi avec un soutien sans faille. Merci infiniment.

A **Dorian**, qui a fait preuve d'une grande patience durant ces longues années et qui a cru en moi.

A ma **famille**, qui m'a soutenue au sacrifice de nombreux repas. Pensées fortes et émues pour Adrien et Manette.

A **mes amis**, Amélie, Anne-Sophie, Cindy, Kek, Khadija, Maryne, Romane.

A mes **co-internes**, devenus des amis, et grâce à qui l'internat paraît plus paisible : Alan, Alycia, Anna, Aurore, Bastien, Benjamin, Florent, Jessika, Julie, Juliette, Lucie, Ludovic, Manon, Marc, Morgane, Nadia, Pierre-Baptiste, Quentin, Victor, Xavier. Merci pour les fous rires et pour l'entraide que l'on s'apporte.

A **Rody**, mon interne, puis mon chef, puis mon ami : j'espère un jour t'arriver à la cheville.

A toutes **les équipes médicales et paramédicales** des services dans lesquels je suis passée, avec une mention spéciale pour les équipes des services de **Rhumatologie** et de **Médecine Interne** du CHU de Clermont-Ferrand pour leur bonne humeur, leur professionnalisme, leur humanité, et aussi pour la patience et l'écoute dont ils font preuve avec les internes.

A **l'équipe médicale du service de Maladies Infectieuses et Tropicales** pour leur passion, leur dévouement et leur bonne humeur à toute épreuve.

A **Céline LAMBERT** pour sa disponibilité et son aide dans ce projet.

## SOMMAIRE

1. INTRODUCTION .....	13
2. MATERIEL ET METHODES .....	16
2.1. Population .....	16
2.2. Critères de jugement .....	17
2.3. Paramètres étudiés .....	17
2.3.1. Pour la PR .....	18
2.3.2. Pour les SA .....	18
2.4. Analyse statistique .....	19
3. RESULTATS .....	19
3.1 Patients avec une PR .....	20
3.2 Patients avec une SA .....	21
3.3 Analyse multivariée .....	24
3.3.1 Patients avec une PR .....	24
3.3.2 Patients avec une SA .....	25
3.4 Evolution de la composition corporelle .....	25
3.4.1 Patients avec une PR .....	25
3.4.2 Patients avec une SA .....	26
4. DISCUSSION .....	26
5. CONCLUSION .....	33
6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	34
7. TABLEAUX ET FIGURE .....	48
8. ANNEXES .....	57

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

### TABLEAUX

**Tableau I** : Descriptif à T0 des patients atteints de PR selon la réponse EULAR à T6

**Tableau II** : Descriptif à T0 des patients atteints de SA axiale selon la réponse BASDAI 50 à T6

**Tableau III** : Descriptif à T0 des patients atteints de SA axiale selon la réponse ASDAS-CRP à T6

**Tableau IV** : Evolution de la composition corporelle des patients atteints de PR sous anti-TNF entre T0 et T6

**Tableau V** : Evolution de la composition corporelle des patients atteints de SA sous anti-TNF entre T0 et T6

### FIGURE

**Figure 1** : diagramme de flux

## ABREVIATIONS

**AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

**ASDAS** : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

**Anti-CCP** : Anti-peptides cycliques citrullinés

**BASDAI** : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

**BASFI** : Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index

**BASMI** : Bath Ankylosing Spondylitis Metrologic Index

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CDAI** : Clinical Disease Activity Index

**CRP** : Protéine C-Réactive

**DAS28-CRP** : Disease Activity Score 28 - CRP

**DAS28-VS** : Disease Activity Score 28 - VS

**DMARDS** : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

**EULAR** : European League Against Rheumatism

**EVA** : Echelle Visuelle Analogique

**Fc** : Fragment constant

**FIRST** : Fibromyalgia Rapid Screening Tool

**FMI** : Fat Mass Index

**FFMI** : Fat Free Mass Index

**FR** : Facteur Rhumatoïde

**HAD** : Hospital Anxiety and Depression scale

**HAQ** : Health Assessment Questionnaire

**HLA B27** : Human Leukocyte Antigen B27

**IgG1** : Immunoglobuline G1

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**IV** : Intraveineuse

**MG** : Masse Grasse

**MM** : Masse Maigre

**NAD** : Nombre d'Articulations Douloureuses

**NAG** : Nombre d'Articulations Gonflées

**PHRC** : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

**PR** : Polyarthrite Rhumatoïde

**RAID** : Rheumatoid Arthritis Impact of Disease

**RCVRIC** : Risque Cardio-Vasculaire et Rhumatisme Inflammatoire Chronique

**RIC** : Rhumatisme Inflammatoire Chronique

**SA** : Spondyloarthropathie

**SAT** : Sub-cutaneous Adipose Tissue

**SC** : Sous-Cutanée

**SDAI** : Simplified Disease Activity Index

**SMI** : Skelettal Muscle Mass Index

**TNF** : Tumor-Necrosis Factor-alpha

**VAT** : Visceral Adipose Tissue

**VDBP** : Vitamin-D Binding Protein

## 1. INTRODUCTION

Les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) sont des pathologies fréquentes. La polyarthrite rhumatoïde (PR) affecte 1% de la population française. Elle se manifeste par des douleurs articulaires, des gonflements des petites articulations pouvant aboutir à leur destruction (1). Les spondyloarthropathies (SA) ont une prévalence légèrement inférieure (de 0,1 à 1,4% de la population générale) (2) ; elles regroupent des formes axiales (qui affectent le rachis) et des formes périphériques (affectant les articulations périphériques), pouvant être associées.

Ces deux pathologies sont caractérisées par une inflammation chronique, articulaire et systémique, qui est responsable d'une perte de mobilité, d'un handicap et d'une augmentation de la mortalité de l'ordre de 50% (3,4). Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle important dans le développement ainsi que dans l'évolution des RIC (5–7), et sont la cible de plus en plus de traitements (8–10). Les biothérapies en particulier ont été une révolution, notamment les anti-Tumor Necrosis Factor-alpha (anti-TNF) (11), pour lesquels nous avons maintenant près de 20 ans de recul. Il en existe 5, disponibles pour le traitement des RIC : étanercept (protéine de fusion du récepteur soluble du TNF-alpha avec un fragment Fc d'une IgG1), adalimumab, infliximab, golimumab, et certolizumab pegol (anticorps monoclonaux). Seul l'infliximab s'administre par voie intraveineuse (IV), les autres sont administrés par voie sous-cutanée (SC). Leurs mécanismes d'action sont multiples (12) et leur efficacité n'est plus à démontrer (13) que ce soit dans la PR (14–25) ou dans les SA (26–39).

Cependant, ces traitements sont onéreux et ne sont pas sans risque, puisque comme tout traitement immunosuppresseur, ils exposent au risque infectieux mais aussi à d'autres effets indésirables (insuffisance cardiaque, néoplasie..). De plus,



environ un tiers des patients sont non répondeurs aux anti-TNF. Il pourrait donc être intéressant de connaître avant l'initiation de ces médicaments les profils de patients qui sont susceptibles de bien y répondre. De nombreuses études ont mis en évidence des facteurs prédictifs de la réponse.

Chez les patients avec une PR, le genre masculin, un âge jeune, le fait de ne pas fumer et un Indice de Masse Corporelle (IMC) bas sont des facteurs de bonne réponse aux anti-TNF. Les données concernant l'activité de la maladie évaluée par le Disease Activity Score 28 (DAS28, Annexe I) sont plus controversées : certaines études mettent en évidence une relation directe entre activité et réponse aux anti-TNF, d'autres montrent une relation inverse (40–49). Les études de *Katchamart et al.* (44) et de *Conigliaro et al.* (49) montrent qu'une Protéine C-Réactive (CRP) basse à l'initiation du traitement est prédictive de bonne réponse. S'est également posée la question de la prédictibilité de la réponse en fonction du statut immunologique des patients. La méta-analyse de *Lv et al.* (52) n'a pas montré d'association entre Facteur Rhumatoïde (FR), anti-Peptides Cycliques Citrullinés (anti-CCP) et réponse aux anti-TNF. Autre facteur de bonne réponse bien connu : la co-prescription de Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs dits conventionnels (csDMARDs), notamment le méthotrexate, pierre angulaire du traitement de la PR (40,41,48,49). D'autres marqueurs ont été étudiés, comme la Vitamin-D Binding Protein (VDPB) qui transporte la vitamine D plasmatique, et qui, d'après l'étude de *Blaschke et al.* (53), semble être un marqueur de bonne réponse à l'étaNERCEPT.

Dans les SA, plusieurs facteurs prédictifs de bonne réponse aux anti-TNF sont identiques à ceux de la PR, à savoir le genre masculin, un âge jeune, le fait de ne pas fumer et un IMC bas. L'activité de la maladie élevée, qu'elle soit évaluée par le Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI, Annexe II) ou par

l'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS, Annexe III), est un facteur prédictif de bonne réponse. Un Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI, Annexe IV) et un Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI, Annexe V) faibles, c'est-à-dire un retentissement fonctionnel limité, sont prédictifs de bonne réponse. Contrairement à la PR, la CRP élevée au diagnostic est associée à la réponse, ainsi que la Vitesse de Sédimentation (VS). Plus spécifiquement, un statut HLA B27 positif et la présence de signes inflammatoires au rachis à l'IRM (54) sont aussi des facteurs de bonne réponse aux anti-TNF (45,55–67).

La composition corporelle est un paramètre de plus en plus considéré dans les RIC, notamment l'obésité qui semble avoir un impact sur leur incidence et leur évolution (46,68,69). Les patients obèses avec une SA (70) ou une PR (71) ont une activité de la maladie plus élevée et une plus mauvaise qualité de vie avec une limitation fonctionnelle plus importante. De plus, les patients sous anti-TNF ont tendance à prendre du poids et notamment de la masse grasse (72). Or les patients obèses répondent moins bien aux anti-TNF (46,73–75).

Enfin, la prévalence de la dépression et de la fibromyalgie est plus importante chez les patients avec un RIC par rapport à la population générale (76,77). Ces dernières ont un impact négatif sur la réponse aux traitements (78–82).

L'objectif principal de cette étude est donc de confronter l'expérience du service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Clermont-Ferrand à la littérature concernant les facteurs de bonne réponse aux anti-TNF (démographiques, biologiques, cliniques, thérapeutiques, d'imagerie) dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (PR ou SA), parmi des patients issus de la cohorte RCVRIC. L'objectif secondaire est l'analyse de l'évolution de la composition corporelle sous anti-TNF chez ces patients.

## 2. MATERIEL ET METHODES

### 2.1. Population

Ont été inclus dans cette étude des patients issus de la cohorte RCVRIC (Risque Cardio-Vasculaire et Rhumatisme Inflammatoire Chronique), faisant l'objet d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC, N° ANSM : 2014-A01847-40) dans le service de Rhumatologie du CHU de Clermont-Ferrand. Cette cohorte suit les patients avec un RIC sous traitement de fond, de façon longitudinale à M0 (inclusion), à 6 mois (M6), à 12 mois (M12) puis tous les ans, en s'intéressant à des critères cliniques, biologiques et d'imagerie. Ce suivi longitudinal a débuté en 2014 et les patients ont été inclus en file active. Pour être inclus dans la cohorte, les patients devaient répondre aux critères suivants : être âgés de plus de 18 ans, avoir une PR ou une SA. Les patients PR devaient recevoir un traitement de fond, conventionnel (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine ou hydroxychloroquine) ou biologique (anti-TNF, abatacept, tocilizumab, rituximab) ; les patients SA devaient recevoir un Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS) ou un traitement de fond conventionnel pour les formes périphériques (méthotrexate, sulfasalazine), ou un traitement biologique (anti-TNF, anti-IL12-23, anti-IL17). Ils devaient être assujettis à un régime de sécurité sociale et avoir la capacité de donner leur consentement éclairé et de se soumettre aux exigences de l'étude. N'étaient pas inclus les patients refusant de signer le formulaire de consentement et ceux sous tutelle ou curatelle.

Pour ce travail, nous avons étudié les patients de la cohorte RCVRIC ayant une PR (selon les critères de l'American College of Rheumatology 2010 (83)) ou une SA axiale (selon les critères de New-York (84) et les critères de l'Assessment of SpondyloArthritis International Society (85) recevant un anti-TNF (laissé au choix du médecin) pendant au moins 6 mois.

## 2.2. Critères de jugement

Pour la PR, le critère de jugement principal a été la réponse EULAR (Annexe VI) entre T0 (date de l'introduction de l'anti TNF) et T6 (6 mois après l'introduction de l'anti-TNF). Les patients répondeurs modérés ont été classés comme bons répondeurs pour faciliter l'analyse statistique. Pour les SA, nous avons choisi d'analyser 2 critères de jugement : la réponse BASDAI 50 (amélioration de 50 % du BASDAI) entre T0 et T6 et la réponse ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, Annexe VII) entre T0 et T6, pour laquelle nous avons considéré les patients avec une amélioration majeure et ceux avec une amélioration cliniquement importante comme répondeurs.

## 2.3. Paramètres étudiés

Dans la PR et les SA, ont été recueillis l'âge, le genre, le tabagisme, le poids, l'IMC (poids divisé par la taille<sup>2</sup>, définissant les sujets obèses s'il est supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>). Les données de composition corporelle ont été mesurées par absorptiométrie biphotonique aux rayons X : la masse grasse (MG) et la masse maigre (MM) (somme du tronc, des membres et de la tête) en valeur absolue (en kilogrammes) et en valeur relative (rapportée à la masse totale), le Fat Mass Index (FMI en kg/m<sup>2</sup> : rapport de la masse grasse sur la taille<sup>2</sup>, soit la mesure de la masse grasse affranchie de la taille), le ratio masse grasse tronc/périphérique (qui définit une répartition de la graisse androïde : masse grasse du tronc divisé par la masse grasse des 2 membres inférieurs), le Visceral Adipose Tissue (VAT : tissu adipeux viscéral en cm<sup>2</sup>, corrélé à l'obésité androïde), le Subcutaneous Adipose Tissue (SAT : tissu adipeux sous-cutané cm<sup>2</sup>), le ratio VAT/SAT, le Fat-Free Mass Index (FFMI : masse maigre + masse osseuse divisées par la taille<sup>2</sup>, en kg/m<sup>2</sup>), le Skeletal Muscle Mass Index (SMI : masse maigre appendiculaire (aux 4 membres) divisé par la taille<sup>2</sup> en kg/m<sup>2</sup>). Ont

aussi été relevés des critères biologiques : CRP, VS et vitamine D à T0. Nous avons étudié le type d'anti-TNF introduit ainsi que la voie d'administration IV ou SC. Pour finir, nous avons aussi étudié le score Hospital Anxiety and Depression scale (HAD : score de dépistage de l'anxiété et de la dépression, Annexe VIII) ainsi que le Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST, Annexe IX) qui permet le dépistage de la fibromyalgie lorsque ce score est supérieur ou égal à 5.

Nous avons également étudié des paramètres propres à chaque rhumatisme :

### **2.3.1. Pour la PR**

Nous avons recueilli la présence de FR et d'anti-CCP, le caractère érosif ou non, les scores d'activité de la maladie (DAS28-CRP, DAS28-VS, Clinical Disease Activity Index : CDAI, Simplified Disease Activity Index : SDAI, Annexe I) et leurs paramètres constitutifs (nombre d'articulations douloureuses (NAD) et gonflées (NAG), évaluation de l'activité de la maladie (Echelle Visuelle Analogique (EVA) par le patient et par le médecin), le score Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID, Annexe X) et le Health Assessment Questionnaire (HAQ, Annexe XI) reflétant l'impact de la PR sur la vie du patient de son point de vue. Nous avons aussi recueilli les co-prescriptions de csDMARDs (hydroxychloroquine, léflunomide, méthotrexate, sulfasalazine) ou de corticoïdes.

### **2.3.2. Pour les SA**

Nous avons recueilli le statut HLA B27 et la présence d'une sacro-iliite à la radiographie et à l'IRM, les scores d'activité du rhumatisme : BASDAI, ASDAS-VS, ASDAS-CRP, le BASFI évaluant le handicap fonctionnel et le BASMI évaluant la diminution de la mobilité.

## 2.4. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 15 ; StataCorp, College Station, Texas, USA), en considérant un risque d'erreur de première espèce bilatéral de 5%. La population est décrite par des effectifs et pourcentages associés pour les variables catégorielles, et par la moyenne  $\pm$  écart-type ou la médiane [intervalle interquartile] pour les variables quantitatives, au regard de leur distribution statistique. La normalité a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk et/ou par histogramme. Les comparaisons entre groupes indépendants (répondeurs vs non répondeurs) concernant des paramètres de nature quantitative, ont été réalisées par le test t de Student ou par le test de Mann-Whitney si conditions du t-test non respectées (normalité étudiée comme décrit précédemment, et homoscedasticité étudiée par le test de Fisher-Snedecor). Les comparaisons entre groupes concernant des paramètres qualitatifs ont été effectuées par le test du Chi2 ou par le test exact de Fisher. En situation multivariée, des régressions logistiques ont été utilisées, en considérant un ajustement sur certaines caractéristiques des patients au moment de l'initiation du traitement : âge, sexe et tabagisme. Enfin, les données appariées ont été comparées par le test de Student apparié ou par le test des rangs signés de Wilcoxon.

## 3. RESULTATS

Les patients avec une PR ont été inclus du 24/04/2014 au 17/12/2019 ; les patients avec une SA du 14/04/2014 au 29/08/2019. Dans la suite, T0 correspond à l'initiation de l'anti-TNF (qui a pu avoir lieu à M0 de RCVRIC ou plus tard) et T6 correspond à l'initiation de l'anti-TNF + 6 mois.

Sur les 474 patients de la cohorte RCVRIC (203 PR et 271 SA), la réponse EULAR a pu être calculée pour 66 PR, la réponse BASDAI 50 pour 120 SA axiales et la réponse ASDAS-CRP pour 73 SA axiales (Figure 1).

### 3.1. Patients avec une PR

Parmi les 66 patients inclus avec une PR, 52 patients soit 78,8% sont répondeurs à T6 selon les critères de réponse EULAR.

Les patients PR (Tableau I) sont âgés en moyenne de 57,4 ans, et les répondeurs sont globalement plus âgés, de façon non significative ( $p = 0.44$ ). Il s'agit en majorité de femmes (75.8%) sans différence entre les répondeurs et les non répondeurs ( $p = 0.73$ ). Le tabagisme n'est pas lié à la réponse ( $p = 0.49$ ).

Les caractéristiques de la PR ne sont pas des facteurs prédictifs de la réponse, qu'il s'agisse de son caractère érosif ( $p = 0.12$ ) ou qu'il s'agisse de la présence de FR ou d'anti-CCP ( $p = 0.6$ ) même si parmi les répondeurs, 72.5% sont double séro-positifs, 74.5% ont des anti-CCP positifs et 78.4% ont un FR positif. L'activité de la PR évaluée par le DAS28-VS et le DAS28-CRP est un facteur prédictif de bonne réponse ( $p = 0.04$  et  $p = 0.039$ ) alors que cela n'est pas retrouvé lorsqu'elle est évaluée par le CDAI et le SDAI ( $p = 0.41$  et  $p = 0.79$ ). Les différents paramètres considérés dans ces scores ne sont pas prédictifs de la réponse, qu'il s'agisse du NAD ( $p = 0.3$ ), du NAG ( $p = 0.14$ ), de l'EVA activité de la maladie par le patient ( $p = 0.12$ ) ou par le médecin ( $p = 0.23$ ), de la VS ( $p = 0.22$ ) ou de la CRP ( $p = 0.41$ ). Un HAQ moindre est plus fréquemment observé chez les patients répondeurs mais de façon non significative ( $p = 0.22$ ).

Pour ce qui est des scores étudiés, le RAID est plus élevé chez les non répondeurs ( $p = 0.81$ ). Le score HAD montre que les patients répondeurs sont plus

anxieux et ont plus de symptômes de dépression que les non répondeurs, de façon non significative ( $p = 0.46$  et  $p = 0.75$ ). La prévalence de la fibromyalgie évaluée par le score FIRST est identique entre les 2 groupes ( $p = 0.65$ ).

Les csDMARDs ( $p = 1$ ) et les corticoïdes ( $p = 0.13$ ) sont autant prescrits chez les répondeurs que chez les non répondeurs et ne sont pas prédictifs de la réponse. En ce qui concerne le traitement anti-TNF prescrit, une meilleure réponse est observée de façon significative chez les patients traités par étanercept ( $p = 0.04$ ). La réponse n'est pas significativement différente si on compare la voie IV à la voie SC ( $p = 1$ ).

Pour ce qui est de la composition corporelle, le poids ( $p = 0.61$ ), l'IMC ( $p = 0.46$ ), la masse grasse (en valeur absolue  $p = 0.13$  ou relative  $p = 0.089$ ), le FMI ( $p = 0.15$ ) et le ratio MG tronc/périphérique ( $p = 0.081$ ) sont plus élevés chez les patients répondeurs mais de façon non significative. Les tissus adipeux péri-viscéral VAT ( $p = 0.11$ ) et sous-cutané SAT ( $p = 0.064$ ) sont aussi plus importants chez les patients répondeurs. La masse maigre est plus élevée chez les non répondeurs ( $p = 0.63$ ). Le FFMI et le SMI sont légèrement plus élevés chez les non répondeurs ( $p = 0.73$  et  $p = 0.46$ ). La vitamine D est semblable dans les 2 groupes ( $p = 0.91$ ).

### **3.2. Patients avec une SA**

#### **➤ Réponse BASDAI 50**

Parmi les 120 patients inclus avec une SA, 66 patients soit 55% étaient répondeurs à T6 selon la réponse BASDAI 50 (Tableau II).

Les patients SA sont âgés en moyenne de 44,1 ans, sans différence significative entre les 2 groupes ( $p = 0.43$ ). Ce sont majoritairement des hommes (55%), sans différence de genre entre les répondeurs et les non répondeurs ( $p =$



0.91). Ils sont fumeurs dans 61.7% des cas, mais le tabagisme n'influence pas la réponse ( $p = 0.62$ ).

La présence d'une sacro-iliite à la radiographie ( $p = 0.16$ ) ou à l'IRM ( $p = 0.89$ ) n'est pas liée à la réponse de façon significative, mais 50% des patients répondeurs ont une sacro-illite radiographique contre 37% chez les non répondeurs. Le statut HLA B27 ( $p = 0.13$ ) n'est pas différent entre le groupe des répondeurs et celui des non répondeurs. Pour ce qui est des marqueurs d'activité, les paramètres étudiés ne sont pas significativement différents entre les 2 groupes ; on peut seulement remarquer que le BASDAI ( $p = 0.37$ ), l'ASDAS-VS ( $p = 0.38$ ) et l'ADAS-CRP ( $p = 0.14$ ) sont plus élevés chez les répondeurs. L'EVA activité évaluée par le médecin ( $p = 0.12$ ) et l'EVA activité évaluée par le patient ( $p = 0.79$ ) ne sont pas différentes entre les 2 groupes. La CRP ( $p = 0.13$ ) et la VS ( $p = 0.56$ ) ne sont pas corrélées à la réponse, même si les patients répondeurs ont une CRP plus élevée. Les scores BASFI ( $p = 0.98$ ) et BASMI ( $p = 0.72$ ) ne sont pas des facteurs prédictifs de réponse.

Les symptômes dépressifs évalués par le HAD sont prédictifs de non réponse ( $p = 0.021$ ) alors que les symptômes anxieux ne le sont pas ( $p = 0.2$ ). La prévalence de la fibromyalgie est la même dans les 2 groupes ( $p = 0.93$ ).

Les anti-TNF ne sont pas significativement différents entre eux concernant la réponse ( $p = 0.77$ ) ni leur voie d'administration IV ou SC ( $p = 1$ ).

Si on s'intéresse à la composition corporelle, les patients non répondeurs ont un poids plus élevé, de façon non significative ( $p = 0.17$ ). En revanche, l'IMC est significativement différent entre les 2 groupes : il est plus élevé chez les patients non répondeurs ( $p = 0.044$ ). Le FFMI est également associé à la réponse puisqu'il est significativement plus bas chez les patients répondeurs ( $p = 0.036$ ). Pour le reste, on

remarque uniquement des tendances : la masse grasse (en valeur absolue  $p = 0.1$  et relative  $p = 0.39$ ), le FMI ( $p = 0.07$ ), le SMI ( $p = 0.069$ ) et le ratio MG tronc/périphérique ( $p = 0.38$ ) sont plus élevés chez les patients non répondeurs. Le VAT ( $p = 0.11$ ), le SAT ( $p = 0.12$ ) sont plus faibles chez les patients répondeurs. La masse maigre est plus élevée chez les patients non répondeurs ( $p = 0.24$ ). La vitamine D est identique entre les 2 groupes ( $p = 0.88$ ).

### ➤ **Réponse ASDAS-CRP**

Parmi les 73 patients pour qui nous avons pu calculer la réponse ASDAS-CRP, 39 patients, soit 53% d'entre eux étaient répondeurs à T6 (Tableau III).

L'âge des patients ne différait pas entre les 2 groupes ( $p = 0.88$ ), avec une population plutôt masculine (42.5% de femmes), mais sans impact du genre sur la réponse ( $p = 0.46$ ), même si les femmes sont plus représentées dans le groupe des non répondeurs. Ils sont fumeurs dans 56.2% des cas, mais sans influence sur la réponse ( $p = 0.6$ ).

La présence d'une sacro-iliite radiographique est un facteur prédictif de la réponse ASDAS-CRP puisqu'elle est présente chez 59% des patients répondeurs, contre 29.4% chez les non répondeurs ( $p = 0.011$ ). Ceci n'est pas retrouvé pour la présence d'une sacro-iliite à l'IRM ( $p = 0.26$ ). Le statut HLA B27 n'est pas différent entre les 2 groupes ( $p = 0.7$ ). Pour ce qui est des scores d'activité, l'ASDAS-VS ( $p = 0.007$ ) et l'ASDAS-CRP ( $p < 0.001$ ) sont significativement associés à la réponse alors que le BASDAI ne l'est pas ( $p = 0.96$ ). L'EVA activité évaluée par le médecin ( $p = 0.077$ ) et l'EVA activité évaluée par le patient ( $p = 0.061$ ) sont plus élevées chez les répondeurs, sans pour autant qu'il y ait de différence significative. Une CRP élevée est un facteur prédictif de réponse ( $p = 0.001$ ) alors que ce n'est pas le cas de

la VS ( $p = 0.069$ ). Pour ce qui est de l'évaluation fonctionnelle, le BASFI ( $p = 0.83$ ) et le BASMI ( $p = 0.36$ ) ne sont pas significativement différents entre les répondeurs et les non répondeurs. L'anxiété ( $p = 0.35$ ) et la dépression ( $p = 0.12$ ) ne sont pas des facteurs prédictifs de la réponse ASDAS-CRP. C'est aussi le cas de la fibromyalgie qui n'est pas prédictive de réponse ( $p = 0.26$ ).

Les anti-TNF ne sont pas significativement différents entre eux concernant la réponse ( $p = 0.3$ ), ni leur voie d'administration IV ou SC ( $p = 0.44$ ).

Concernant les données de composition corporelle, les patients non répondeurs ont un poids plus élevé, de façon non significative ( $p = 0.23$ ). En revanche, ils ont un IMC et une masse grasse en valeur absolue significativement plus élevés que les répondeurs ( $p = 0.024$  et  $p = 0.029$ ). Le FMI est lui aussi associé à la réponse : il est significativement plus élevé chez les patients non répondeurs ( $p = 0.018$ ). Ces derniers ont un VAT non significativement plus élevé que les patients répondeurs ( $p = 0.14$ ) et un SAT significativement plus élevé ( $p = 0.046$ ). Le FFMI, et le SMI sont plus élevés chez les non répondeurs ( $p = 0.12$  et  $p = 0.17$ ) de façon non significative. La vitamine D est identique entre les 2 groupes ( $p = 0,53$ ).

### **3.3. Analyse multivariée**

#### **3.3.1. Patients avec une PR**

En ajustant sur les facteurs confondants que sont l'âge, le genre et le tabagisme, le pourcentage de masse grasse est significativement plus élevé chez les répondeurs ( $p = 0.05$ ), ce qui est également le cas du ratio MG tronc/périphérique ( $p = 0.03$ ). Ajustée au poids, la réponse n'est pas différente en fonction de la voie IV ou SC de l'anti-TNF ( $p = 0.86$ ).

### 3.3.2. Patients avec une SA

#### ➤ Réponse BASDAI 50

Après ajustement, le FFMI et le SMI sont significativement plus bas chez les patients répondeurs ( $p = 0.017$  et  $p = 0.019$ ). L'IMC n'est plus un critère significatif de réponse même s'il s'en approche ( $p = 0.051$ ), le FMI se rapproche également de la significativité ( $p = 0.053$ ), ainsi que le SAT ( $p = 0.053$ ). La réponse n'est pas différente quelque soit la voie d'administration IV ou SC, ajustée au poids ( $p = 0.7$ ).

#### ➤ Réponse ASDAS-CRP

Ajustés sur l'âge, le genre et le tabagisme, l'IMC est significativement plus élevé chez les patients non répondeurs ( $p = 0.024$ ), tout comme la masse grasse en valeur absolue ( $p = 0.037$ ), le FMI ( $p = 0.021$ ), le VAT ( $p = 0.025$ ), le FFMI ( $p = 0.031$ ) et le SMI ( $p = 0.02$ ). Les autres paramètres de composition corporelle ne sont pas retrouvés comme étant des facteurs prédictifs de la réponse.

## 3.4. Evolution de la composition corporelle

### 3.4.1. Patients avec une PR

L'évolution de la composition corporelle entre T0 et T6 (Tableau IV) ne montre qu'une seule différence significative concernant le SAT ( $p = 0.026$ ), qui augmente au cours du suivi. Les autres marqueurs ne sont pas significativement modifiés en 6 mois de traitement, même si on remarque une hausse de l'IMC ( $p = 0.48$ ), du poids ( $p = 0.62$ ), de la masse grasse (en valeurs absolue  $p = 0.23$  et relative  $p = 0.45$ ), du FMI ( $p = 0.23$ ), du ratio MG tronc/périphérique ( $p = 0.081$ ), du VAT ( $p = 0.98$ ), du FFMI ( $p = 0.62$ ) et du SMI ( $p = 0.68$ ). Le ratio VAT/SAT diminue ( $p = 0.62$ ).

### 3.4.2. Patients avec une SA

Chez les patients SA (Tableau V), le poids et l'IMC augmentent significativement sous anti-TNF entre T0 et T6 ( $p < 0,001$ ), tout comme la masse maigre, le FFMI et le SMI ( $p = 0.03$ ,  $p = 0.011$ ,  $p = 0.024$ ). Les autres paramètres ne sont pas modifiés significativement, mais on observe une augmentation du FMI ( $p = 0.62$ ), une baisse du ratio MG tronc/périphérique ( $p = 0.8$ ), une augmentation du VAT ( $p = 0.084$ ), du SAT ( $p = 0.17$ ) et du ratio VAT/SAT ( $p = 0.28$ ).

## 4. DISCUSSION

Cette étude avait pour objectif de confronter les résultats de la cohorte RCVRIC du service de Rhumatologie du CHU de Clermont-Ferrand à la littérature concernant les facteurs prédictifs de réponse aux anti-TNF chez des patients avec un RIC, et d'analyser l'évolution de la composition corporelle chez ces patients.

Pour la PR, nous n'avons pas trouvé de relation entre genre et réponse. Pourtant, la plupart des études retrouve une meilleure réponse aux anti-TNF chez les hommes (40,42,43,49,86). Cela pourrait s'expliquer par le fait que les patientes ont souvent un vécu de la douleur plus difficile, des scores de fatigue, de dépression et de handicap fonctionnel plus élevés, ce qui impacterait négativement la réponse (87–90).

Le statut immunologique (FR et/ou anti-CCP) de la PR ne ressort pas dans notre étude comme un critère significatif prédictif de réponse, comme ce qui a été retrouvé dans la méta-analyse de *Lv et al.* (52). D'autres études ont montré le contraire : la présence d'anti-CCP et/ou de FR serait prédictive de bonne réponse selon *Braun-Moscovici et al.* (91), *Klaasen et al.* (92) et *Mohammed et al.* (93).

Inversement, le statut FR positif prédirait un faible taux de rémission d'après *Santos-Moreno et al.* (94).

Concernant l'imagerie, la présence d'érosions à la radiographie n'est pas liée à la réponse dans notre travail, ce qui est également retrouvé dans l'étude de *Castrejon et al.* (95). L'étude de *Mohammed et al.* (93) montre que l'absence d'érosions est associée à une bonne réponse aux anti-TNF.

Nous avons pu mettre en évidence une relation significative entre l'activité de la PR définie par le DAS28 (VS ou CRP) et la réponse, comme cela a été antérieurement montré par *Smith et al.* (96) et par *Azeni et al.* (43). En revanche, nous n'avons pas retrouvé de relation avec les autres scores d'activité de la PR (CDAI, SDAI) ni avec le NAG, le NAD et les EVA activité évaluées par le patient et par le médecin. Il est possible que cette différence entre les scores repose sur la valeur respective des différents paramètres constitutifs dans les calculs de ces scores (97,98).

Notre travail n'a pas montré de relation entre la co-prescription csDMARDs - anti-TNF et la réponse dans la PR. On sait pourtant depuis longtemps que la combinaison csDMARDs – antiTNF entraîne une meilleure efficacité du traitement (17–20), puisqu'elle est associée à une augmentation du taux circulant de l'anti-TNF, elle-même corrélée à une meilleure réponse (99,100). D'ailleurs, les recommandations EULAR de 2016 privilégient ces associations en deuxième ligne de traitement en cas d'échec du csDMARDs seul pour en majorer l'efficacité (101). De plus, les csDMARDs auraient la capacité de freiner la production des anticorps anti-anti-TNF. En effet, les anti-TNF sont immunogènes et entraînent la production d'anticorps anti-anti-TNF. Ces derniers augmenteraient la clairance du complexe

anticorps-médicament, et donc une baisse de la concentration circulante en anti-TNF ; ils auraient également un effet neutralisant en se fixant à l'anti-TNF (102–104).

Pour ce qui est de l'impact de la composition corporelle sur la réponse dans la PR, les données sont non significatives et contradictoires avec la littérature. En effet dans ce travail, la masse grasse et l'IMC sont plus élevés chez les patients répondeurs, même en ajustant sur l'âge, le genre et le tabagisme. Pourtant, les études de *Gremese et al.* et de *Schäfer et al.* (45,105) ont montré que l'IMC avait un impact négatif sur la réponse. Cela s'explique en partie par les adipokines, cytokines sécrétées par les adipocytes (cellules du tissu adipeux) (106). Pour exemple, l'adiponectine a des propriétés anti-inflammatoires et est peu sécrétée chez les patients obèses ; la leptine a un effet pro-inflammatoire et est retrouvée à des taux plasmatiques élevés chez les obèses (68). Le TNF-alfa et l'adiponectine inhibent la production l'un de l'autre dans le tissu adipeux, donc le blocage du TNF-alfa augmente les taux d'adiponectine (107–109). Il existerait un état de résistance aux anti-TNF chez les patients obèses du fait de ces adipokines, expliquant les moins bonnes réponses aux traitements (45).

Chez ces patients PR, seule le SAT augmente significativement au cours du suivi dans notre travail. Les autres marqueurs sont non significatifs, du fait du faible effectif de patients et de l'analyse uniquement au 6<sup>e</sup> mois.

Pour les SA, dans ce travail, le genre n'a pas non plus été mis en évidence comme un facteur prédictif de la réponse. Pourtant, la différence entre hommes et femmes est souvent retrouvée dans la littérature (58,59,62,63,66,110,111) et de nombreuses explications ont été proposées. La différence de composition corporelle a été envisagée (les femmes ont plus de masse grasse et synthétisent donc plus

d'adipokines, favorisé par le blocage du TNF-alfa) (112). Un taux circulant de TNF-alpha plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes pourrait aussi rendre compte d'une meilleure réponse aux anti-TNF chez ceux-ci (90). Enfin, les disparités inter-genres pourraient être en lien avec une différence comportementale en pratique courante (accès aux soins, ressenti de la maladie, nutrition, adhérence aux traitements..) (113,114).

Nous retrouvons comme dans les études antérieurement publiées qu'une sacro-iliite radiographique et une CRP élevée sont des facteurs prédictifs de réponse aux anti-TNF. Les études de *Rudwaleit et al.* (54) et de *Vidal et al.* (115) montrent en effet que la présence d'une sacro-iliite, à l'IRM ou à la radiographie, est prédictive de bonne réponse. Ces paramètres (inflammation et sacro-iliite) sont corrélés à l'activité élevée de la maladie (116). Dans notre travail, cette association a été mise en évidence pour la réponse ASDAS mais pas pour la réponse BASDAI. La différence entre les deux tient du fait que le premier est un score d'interrogatoire, alors que le second inclut la CRP (61).

Nous avons montré dans ce travail une association négative entre IMC et réponse chez les patients SA, avec une masse grasse et un FMI plus élevés chez les patients non répondeurs. Le tissu adipeux, quelque soit sa répartition (sous-cutané ou péri-viscéral), est plus élevé chez les patients non répondeurs. Les anti-TNF sont en effet souvent plus efficaces chez les patients qui ont une masse grasse basse (117). Chez les patients obèses avec une Rhumatisme Psoriasique (faisant partie du spectre des SA), le fait de faire un régime hypocalorique, avec une perte de poids semble améliorer la réponse (118,119). Cela s'explique également par les adipokines précédemment citées.



Pour ce qui est de l'évolution de la composition corporelle des patients à 6 mois de traitement, le poids, l'IMC, la masse maigre, le FFMI et le SMI augmentent sous traitement, ce qui a aussi été observé par l'étude d'*Ibáñez Vodnizza et al.* (117).

Dans les 2 RIC, la voie d'administration des anti-TNF n'a pas d'impact sur la réponse dans notre étude. Les 5 anti-TNF, IV ou SC, sont efficaces de façon équivalente dans la PR et dans les SA (120,121), mais les études comparant les anti-TNF entre eux dans les RIC manquent. L'étude de *Schwartzman et Morgan* (122) le confirme, même si elle soulève la question de la différence d'efficacité entre les anti-TNF à plus long terme.

Quelque soit le rhumatisme étudié, la fibromyalgie n'a pas été retrouvée comme facteur prédictif de la réponse aux anti-TNF dans ce travail. Pourtant, l'étude de *Coskun Benlidayi* (82) montre que dans la PR (77) et dans les SA (123), la fibromyalgie est un facteur de mauvaise réponse aux biothérapies. En effet, elle s'accompagne d'une amplification des symptômes et du vécu douloureux de la PR (77,124,125) et des SA (123,126–129) et donc à une escalade thérapeutique injustifiée. Les patients avec une PR (130) ou une SA (127) et une fibromyalgie sont plus rapidement placés sous anti-TNF car les traitements de 1<sup>e</sup> ligne sont inefficaces, et ils se voient plus fréquemment changer leur traitement pour inefficacité. L'étude de *Moltó et al.* (123) insiste sur le fait que la fibromyalgie a surtout des conséquences sur l'évaluation subjective du RIC par le patient, mais qu'il n'y a pas de différence sur des critères objectifs comme la CRP.

Concernant la dépression et l'anxiété dans notre étude, les patients non répondeurs ont des scores plus élevés dans les 2 RIC, même si le lien significatif n'a été retrouvé que pour la dépression et uniquement dans les SA. L'effet de la

dépression comme facteur de mauvaise réponse aux anti-TNF a déjà été analysé, dans la PR (78,79) et dans les SA (80,81). Elle est associée à une plus forte activité de la maladie mais aussi à une moins bonne adhésion à la prise en charge dans la PR (79,131,132) et dans les SA (133,134).

D'autres facteurs de réponse aux anti-TNF, non étudiés dans notre étude, ont été envisagés. Dans la PR, certaines associations géniques/alléliques pourraient prédire la réponse aux anti-TNF (135–140) ainsi que la présence de certaines protéines du liquide synovial ou plasmatique (141). Le microbiote est modifié dans les RIC et il pourrait influencer l'efficacité des anti-TNF (142–144). Enfin, la réponse pourrait être positivement influencée par un taux sérique élevé de l'anti-TNF (47,99,100,145,146).

Nous ne disposons pas d'indice de comorbidités dans notre étude (147–152). Pourtant celles-ci sont nombreuses au cours des RIC (153–159) et elles influencent de façon péjorative la réponse aux traitements, dans la PR (50,160–164) et dans les SA (80,165) avec un pronostic plus péjoratif, des conséquences sur l'activité de la maladie, les capacités fonctionnelles, mais aussi sur la mortalité (3,156,166–168).

Les limites de cette étude sont multiples. Le faible effectif des patients suivis et les données manquantes sont responsables d'une perte de puissance. L'absence d'indice de comorbidités comme nous l'avons mentionné est aussi une limite importante de ce travail. Il n'est par ailleurs pas exclu que certains patients ayant une SA axiale aient pu être mal classés. Nous n'avons pas inclus de SA périphériques afin d'éviter tout biais de classement avec un autre rhumatisme à manifestations non axiales. Par ailleurs, le critère de jugement principal n'a été étudié qu'à 6 mois, car c'est la période à laquelle on considère un traitement comme efficace ou non, mais

une étude sur plus long terme pourrait être intéressante.

Les forces de l'étude sont son caractère monocentrique et son suivi prospectif. Par ailleurs, il s'agit à notre connaissance de la première étude qui s'intéresse à la fois à la PR et aux SA et qui analyse autant de critères différents (cliniques, biologiques, fonctionnels, de composition corporelle).

## 5. CONCLUSION

Les anti-TNF ont été une révolution dans la prise en charge des RIC. Ils ont un coût non négligeable, et une réponse fluctuante en fonction des patients.

Dans cette étude, pour les 2 rhumatismes, l'âge, le sexe, le tabagisme ne ressortent pas comme des facteurs prédictifs de bonne réponse aux anti-TNF.

Dans la PR, la présence d'érosions et le statut immumologique ne sont pas corrélés à la réponse. L'évaluation de l'activité de la maladie par les DAS28-CRP et DAS28-VS est associée à la réponse. Il n'y a pas de différence de CRP et de VS entre les 2 groupes. L'étanercept est retrouvé plus efficace. Concernant la composition corporelle, aucune corrélation ne ressort.

Pour les SA, une sacro-iliite radiographique et une CRP élevée prédisent la réponse ASDAS. Le BASDAI n'est pas prédicteur de réponse. Les symptômes dépressifs prédisent une mauvaise réponse. L'IMC et le FFMI sont plus élevés chez les répondeurs.

Les anti-TNF s'accompagnent d'une modification de la composition corporelle, mise en évidence surtout dans la SA dans cette étude, avec une augmentation du poids et de l'IMC. Ces modifications s'accompagnant d'une augmentation du risque cardio-vasculaire, il faut donc insister sur un contrôle du poids chez ces patients.

Le Doyen de l'UFR de Médecine,  
Pr Pierre CLAVELOU

Le Président du jury  
Pr Martin SOUBRIER



## 6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. oct 2016;388(10055):2023-38.
2. López-Medina C, Moltó A. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of axial spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. avr 2018;32(2):241-53.
3. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. janv 2014;73(1):62-8.
4. Abhishek A, Nakafero G, Kuo C-F, Mallen C, Zhang W, Grainge MJ, et al. Rheumatoid arthritis and excess mortality: down but not out. A primary care cohort study using data from Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 01 2018;57(6):977-81.
5. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. ROLE OF CYTOKINES IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Annu Rev Immunol*. avr 1996;14(1):397-440.
6. Bui VL, Brahn E. Cytokine targeting in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol*. 2019;206:3-8.
7. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res [Internet]*. 5 août 2019 [cité 27 sept 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6804882/>
8. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev*. 2015;67(2):280-309.
9. Jones A, Ciurtin C, Ismajli M, Leandro M, Sengupta R, Machado PM. Biologics for treating axial spondyloarthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(6):641-52.
10. Sarzi-Puttini P, Ceribelli A, Marotto D, Batticciotto A, Atzeni F. Systemic rheumatic diseases: From biological agents to small molecules. *Autoimmunity Reviews*. juin 2019;18(6):583-92.
11. Gerriets V, Bansal P, Goyal A, Khaddour K. Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482425/>
12. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. févr 2008;117(2):244-79.
13. Lanfant-Weybel K, Lequerré T, Vittecoq O. [Anti-TNF alpha in the treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis]. *Presse Med*. mai 2009;38(5):774-87.
14. Moreland LW. Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 16 mars 1999;130(6):478.
15. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 30 nov 2000;343(22):1594-602.

16. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis & Rheumatism*. janv 2003;48(1):35-45.
17. St Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. nov 2004;50(11):3432-43.
18. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*. avr 2006;54(4):1063-74.
19. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. janv 2006;54(1):26-37.
20. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2 août 2008;372(9636):375-82.
21. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord*. déc 2008;9(1):52.
22. Wiens A, Venson R, Correr CJ, Otuki MF, Pontarolo R. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy*. avr 2010;30(4):339-53.
23. Launois R, Avouac B, Berenbaum F, Blin O, Bru I, Fautrel B, et al. Comparison of Certolizumab Pegol with Other Anticytokine Agents for Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Multiple-treatment Bayesian Metaanalysis. *J Rheumatol*. mai 2011;38(5):835-45.
24. Radner H, Aletaha D. Anti-TNF in rheumatoid arthritis: an overview. *Wien Med Wochenschr*. janv 2015;165(1-2):3-9.
25. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). 2020;10.
26. Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of Ankylosing Spondylitis by Inhibition of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ . *N Engl J Med*. 2 mai 2002;346(18):1349-56.
27. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Heressens A, de Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor ? (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism*. mars 2002;46(3):755-65.

28. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *The Lancet*. avr 2002;359(9313):1187-93.
29. Davis JC, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: A randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. nov 2003;48(11):3230-6.
30. Calin A. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 déc 2004;63(12):1594-600.
31. Braun J. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 févr 2005;64(2):229-34.
32. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. févr 2005;52(2):582-91.
33. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. juill 2006;54(7):2136-46.
34. Lambert RGW, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. déc 2007;56(12):4005-14.
35. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis*. sept 2008;67(9):1218-21.
36. Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Rheum*. 15 sept 2008;59(9):1270-8.
37. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. mars 2008;67(3):346-52.
38. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, 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*. janv 2014;73(1):39-47.
39. Wang H, Zuo D, Sun M, Hua Y, Cai Z. Randomized, placebo controlled and double-blind trials of efficacy and safety of adalimumab for treating ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. févr 2014;17(2):142-8.
40. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DPM, British Society for Rheumatology Biologics Register. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. déc 2006;45(12):1558-65.

41. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gülfe A, Söderlin M, Saxne T, Geborek P. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)*. avr 2008;47(4):495-9.
42. Burmester GR, Ferraccioli G, Flipo R-M, Monteagudo-Sáez I, Unnebrink K, Kary S, et al. Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study. *Arthritis Rheum*. 15 janv 2008;59(1):32-41.
43. Atzeni F, Antivalle M, Pallavicini FB, Caporali R, Bazzani C, Gorla R, et al. Predicting response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev*. mars 2009;8(5):431-7.
44. Katchamart W, Johnson S, Lin H-JL, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Arthritis Care Res*. 16 mars 2010;62(8):1128-43.
45. Gremese E, Carletto A, Padovan M, Atzeni F, Raffeiner B, Giardina AR, et al. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  in rheumatoid arthritis: An approach to a personalized medicine. *Arthritis Care Res*. janv 2013;65(1):94-100.
46. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Massara A, et al. Body weight, gender and response to TNF- blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology*. 1 mai 2014;53(5):875-81.
47. Cuchacovich M, Bueno D, Carvajal R, Bravo N, Aguillón JC, Catalán D, et al. Clinical parameters and biomarkers for anti-TNF treatment prognosis in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. déc 2014;33(12):1707-14.
48. Hamann P, Holland R, Hyrich K, Pauling JD, Shaddick G, Nightingale A, et al. Factors Associated With Sustained Remission in Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(6):783-93.
49. Conigliaro P, Triggianese P, Chimenti MS, Tonelli M, Sunzini F, Kroegler B, et al. Factors Predicting 2 Years of Remission and Low Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with TNF-inhibitors. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(8):467-72.
50. Atzeni F, Bongiovanni S, Marchesoni A, Filippini M, Caporali R, Gorla R, et al. Predictors of response to anti-TNF therapy in RA patients with moderate or high DAS28 scores. *Joint Bone Spine*. janv 2014;81(1):37-40.
51. Canhao H, Rodrigues AM, Mourao AF, Martins F, Santos MJ, Canas-Silva J, et al. Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1 nov 2012;51(11):2020-6.
52. Lv Q, Yin Y, Li X, Shan G, Wu X, Liang D, et al. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF $\alpha$  agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e89442.
53. Blaschke S, Rinke K, Maring M, Flad T, Patschan S, Jahn O, et al. Haptoglobin- $\alpha$ 1, - $\alpha$ 2, vitamin D-binding protein and apolipoprotein C-III as predictors of etanercept drug response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 6 mars 2015;17:45.



54. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* sept 2008;67(9):1276-81.
55. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* juin 2004;63(6):665-70.
56. Davis JC, Van der Heijde DMFM, Dougados M, Braun J, Cush JJ, Clegg DO, et al. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol.* sept 2005;32(9):1751-4.
57. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Cortina EL, Sieper J, Kron M, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* avr 2009;36(4):801-8.
58. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* nov 2010;69(11):2002-8.
59. Kristensen LE, Karlsson JA, Englund M, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* oct 2010;62(10):1362-9.
60. Lord PAC, Farragher TM, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL, et al. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford).* mars 2010;49(3):563-70.
61. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, Wang Y, Deodhar A, Hsu B, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis.* juin 2011;70(6):973-81.
62. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijnsma MK, Houtman PM, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther.* 20 juin 2011;13(3):R94.
63. Arends S, van der Veer E, Kallenberg CGM, Brouwer E, Spoorenberg A. Baseline predictors of response to TNF- $\alpha$  blocking therapy in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* mai 2012;24(3):290-8.
64. Burgos-Vargas R, Rojas-Serrano J. Predictors of response to tumor necrosis factor-alpha blockers in ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology.* :5.
65. di Minno MND, Peluso R, Iervolino S, Lupoli R, Russolillo A, Scarpa R, et al. Obesity and the prediction of minimal disease activity: A prospective study in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res.* janv 2013;65(1):141-7.
66. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, Mera A, Gomez-Reino JJ. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open.* 18 févr 2015;1(1):e000017-e000017.

67. Macfarlane GJ, Pathan E, Jones GT, Dean LE. Predicting response to anti-TNF $\alpha$  therapy among patients with axial spondyloarthritis (axSpA): results from BSRBR-AS. *Rheumatology (Oxford)*. 28 janv 2020;
68. Gremese E, Tolusso B, Gigante MR, Ferraccioli G. Obesity as a Risk and Severity Factor in Rheumatic Diseases (Autoimmune Chronic Inflammatory Diseases). *Front Immunol [Internet]*. 11 nov 2014 [cité 15 août 2020];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4227519/>
69. Iannone F, Lopalco G, Rigante D, Orlando I, Cantarini L, Lapadula G. Impact of obesity on the clinical outcome of rheumatologic patients in biotherapy. *Autoimmunity Reviews*. mai 2016;15(5):447-50.
70. Maas F, Arends S, van der Veer E, Wink F, Efde M, Bootsma H, et al. Obesity Is Common in Axial Spondyloarthritis and Is Associated with Poor Clinical Outcome. *J Rheumatol*. févr 2016;43(2):383-7.
71. Liu Y, Hazlewood GS, Kaplan GG, Eksteen B, Barnabe C. Impact of Obesity on Remission and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(2):157-65.
72. Marouen S, Barnetche T, Combe B, Morel J, Daïen CI. TNF inhibitors increase fat mass in inflammatory rheumatic disease: a systematic review with meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. avr 2017;35(2):337-43.
73. Klaasen R, Wijbrandts CA, Gerlag DM, Tak PP. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. févr 2011;63(2):359-64.
74. Micheroli R, Hebeisen M, Wildi LM, Exer P, Tamborrini G, Bernhard J, et al. Impact of obesity on the response to tumor necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 19 2017;19(1):164.
75. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, Castele NV, Zarrinpar A, Prokop LJ, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Nurmohamed M, éditeur. PLoS ONE*. 17 mai 2018;13(5):e0195123.
76. Buras A, Waszkiewicz N, Szulc A. [Depression and inflammation in rheumatic diseases]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 4 mars 2016;70:162-8.
77. Zhao SS, Duffield SJ, Goodson NJ. The prevalence and impact of comorbid fibromyalgia in inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(3):101423.
78. Hider SL, Tanveer W, Brownfield A, Matthey DL, Packham JC. Depression in RA patients treated with anti-TNF is common and under-recognized in the rheumatology clinic. *Rheumatology (Oxford)*. sept 2009;48(9):1152-4.
79. Matcham F, Davies R, Hotopf M, Hyrich KL, Norton S, Steer S, et al. The relationship between depression and biologic treatment response in rheumatoid arthritis: An analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 01 2018;57(5):835-43.

80. Ballegaard C, Højgaard P, Dreyer L, Cordtz R, Jørgensen TS, Skougaard M, et al. Impact of Comorbidities on Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy in Psoriatic Arthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(4):592-9.
81. Meghnathi B, Claudepierre P, Dougados M, Moltó A. Evaluation of extreme patient-reported outcome in early spondyloarthritis and its impact on the effect of TNF- $\alpha$  blockers treatment. *Clin Exp Rheumatol*. déc 2018;36(6):1043-8.
82. Coskun Benlidayi I. Fibromyalgia interferes with disease activity and biological therapy response in inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatol Int*. juin 2020;40(6):849-58.
83. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. déc 2012;51 Suppl 6:vi5-9.
84. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *Journal of Autoimmunity*. févr 2014;48-49:128-33.
85. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. janv 2011;70(1):25-31.
86. Lee J, Mason R, Martin L, Barnabe C. Biologic therapy response and drug survival for females compared to males with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatol Int*. oct 2014;34(10):1449-53.
87. Ahlmén M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K, Hafström I. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis*. janv 2010;69(01):230-3.
88. Lesuis N, Befrits R, Nyberg F, van Vollenhoven RF. Gender and the treatment of immune-mediated chronic inflammatory diseases: rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease and psoriasis: an observational study. *BMC Med*. déc 2012;10(1):82.
89. Arkema EV, Neovius M, Joelsson JK, Simard JF, van Vollenhoven RF. Is there a sex bias in prescribing anti-tumour necrosis factor medications to patients with rheumatoid arthritis? A nation-wide cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. juill 2012;71(7):1203-6.
90. Klein SL, Morgan R. The impact of sex and gender on immunotherapy outcomes. *Biol Sex Differ* [Internet]. 4 mai 2020 [cité 31 août 2020];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197158/>
91. Braun-Moscovici Y, Markovits D, Zinder O, Schapira D, Rozin A, Ehrenburg M, et al. Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. mars 2006;33(3):497-500.
92. Klaasen R, Cantaert T, Wijbrandts CA, Teitsma C, Gerlag DM, Out TA, et al. The value of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies as predictors of response to infliximab in rheumatoid arthritis: an exploratory study. *Rheumatology (Oxford)*. août 2011;50(8):1487-93.
93. Mohammed RHA, Farahat F, Kewan HH, Bukhari MA. Predictors of European League Against Rheumatism (EULAR) good response, DAS-28 remission and sustained responses to TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis: a prospective study in refractory disease. Springerplus

[Internet]. 1 mai 2015 [cité 16 sept 2020];4. Disponible sur:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4422826/>

94. Santos-Moreno P, Sánchez G, Castro C. Rheumatoid factor as predictor of response to treatment with anti-TNF alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis: Results of a cohort study. *Medicine (Baltimore)*. févr 2019;98(5):e14181.
95. Castrejón I, Dougados M, Combe B, Fautrel B, Guillemin F, Pincus T. Prediction of Remission in a French Early Arthritis Cohort by RAPID3 and other Core Data Set Measures, but Not by the Absence of Rheumatoid Factor, Anticitrullinated Protein Antibodies, or Radiographic Erosions. *J Rheumatol*. juill 2016;43(7):1285-91.
96. Smith N, Ding T, Butt S, Gadsby K, Deighton C. The importance of the baseline Disease Activity Score 28 in determining responders and non-responders to anti-TNF in UK clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. sept 2008;47(9):1389-91.
97. Barnabe C, Homik J, Barr SG, Martin L, Maksymowych WP. The effect of different remission definitions on identification of predictors of both point and sustained remission in rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy. *J Rheumatol*. août 2014;41(8):1607-13.
98. Ferreira RJO, Eugénio G, Ndosí M, Silva C, Medeiros C, Duarte C, et al. Influence of the different “patient global assessment” formulations on disease activity score by different indices in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. juill 2018;37(7):1963-9.
99. Pouw MF, KriECKAERT CL, Nurmohamed MT, van der Kleij D, Aarden L, Rispens T, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration–effect curve. *Ann Rheum Dis*. mars 2015;74(3):513-8.
100. Martínez-Feito A, Plasencia-Rodríguez C, Navarro-Compán V, Hernández-Breijo B, González MÁ, Monjo I, et al. The effect of methotrexate versus other disease-modifying anti-rheumatic drugs on serum drug levels and clinical response in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Clin Rheumatol*. mars 2019;38(3):949-54.
101. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. juin 2017;76(6):960-77.
102. KriECKAERT CLM, Bartelds GM, Lems WF, Wolbink GJ. The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):217.
103. van Schouwenburg PA, van de Stadt LA, de Jong RN, van Buren EEL, Kruithof S, de Groot E, et al. Adalimumab elicits a restricted anti-idiotypic antibody response in autoimmune patients resulting in functional neutralisation. *Ann Rheum Dis*. janv 2013;72(1):104-9.
104. Mok CC, Tsai WC, Chen DY, Wei JCC. Immunogenicity of anti-TNF biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(2):201-11.
105. Schäfer M, Meißner Y, Kekow J, Berger S, Remstedt S, Manger B, et al. Obesity reduces the real-world effectiveness of cytokine-targeted but not cell-targeted disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. août 2020;59(8):1916-26.

106. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* oct 2006;6(10):772-83.
107. Nagashima T, Okubo-Fornbacher H, Aoki Y, Kamata Y, Kimura H, Kamimura T, et al. Increase in plasma levels of adiponectin after administration of anti-tumor necrosis factor agents in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* mai 2008;35(5):936-8.
108. Nishida K, Okada Y, Nawata M, Saito K, Tanaka Y. Induction of hyperadiponectinemia following long-term treatment of patients with rheumatoid arthritis with infliximab (IFX), an anti-TNF-alpha antibody. *Endocr J.* mars 2008;55(1):213-6.
109. Derdemezis CS, Filippatos TD, Voulgari PV, Tselepis AD, Drosos AA, Kiortsis DN. Effects of a 6-month infliximab treatment on plasma levels of leptin and adiponectin in patients with rheumatoid arthritis. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* oct 2009;23(5):595-600.
110. van der Horst-Bruinsma IE, Zack DJ, Szumski A, Koenig AS. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis.* juill 2013;72(7):1221-4.
111. Rusman T, Nurmohamed M, Denderen J van, Visman I, van I der H-B. THU0391 Female gender is associated with a poorer response to tnf inhibitors in ankylosing spondylitis. In: Poster Presentations [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2017 [cité 16 sept 2020]. p. 354.3-355. Disponible sur: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-eular.1290>
112. Ibáñez Vodnizza S, Visman IM, van Denderen C, Lems WF, Jaime F, Nurmohamed MT, et al. Muscle wasting in male TNF-α blocker naïve ankylosing spondylitis patients: a comparison of gender differences in body composition. *Rheumatology.* 1 sept 2017;56(9):1566-72.
113. Bertakis KD, Azari R, Helms LJ, Callahan EJ, Robbins JA. Gender differences in the utilization of health care services. *J Fam Pract.* févr 2000;49(2):147-52.
114. Jørgensen JT, Andersen JS, Tjønneland A, Andersen ZJ. Determinants related to gender differences in general practice utilization: Danish Diet, Cancer and Health Cohort. *Scandinavian Journal of Primary Health Care.* 2 juill 2016;34(3):240-9.
115. Vidal C, Lukas C, Combe B, Berenbaum F, Pers YM, Jorgensen C, et al. Faible efficacité des anti-TNF dans la spondyloarthrite axiale non-radiographique en l'absence de signes objectifs : étude rétrospective bicentrique. *Revue du Rhumatisme.* 1 mai 2019;86(3):275-82.
116. Navarro-Compán V, Ramiro S, Landewé R, Dougados M, Miceli-Richard C, Richette P, et al. Disease activity is longitudinally related to sacroiliac inflammation on MRI in male patients with axial spondyloarthritis: 2-years of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* mai 2016;75(5):874-8.
117. Ibáñez Vodnizza SE, Nurmohamed MT, Visman IM, van Denderen JC, Lems WF, Jaime F, et al. Fat Mass Lowers the Response to Tumor Necrosis Factor-α Blockers in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* sept 2017;44(9):1355-61.
118. Di Minno MND, Peluso R, Iervolino S, Russolillo A, Lupoli R, Scarpa R, et al. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor α blockers. *Ann Rheum Dis.* juin 2014;73(6):1157-62.

119. Klingberg E, Bilberg A, Björkman S, Hedberg M, Jacobsson L, Forsblad-d'Elia H, et al. Weight loss improves disease activity in patients with psoriatic arthritis and obesity: an interventional study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2019 [cité 15 août 2020];21. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6330463/>
120. Ungprasert P, Erwin PJ, Koster MJ. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with active ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. juill 2017;36(7):1569-77.
121. Rubbert-Roth A, Atzeni F, Masala IF, Caporali R, Montecucco C, Sarzi-Puttini P. TNF inhibitors in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: Are they the same? *Autoimmun Rev*. janv 2018;17(1):24-8.
122. Schwartzman S, Morgan GJ. Does route of administration affect the outcome of TNF antagonist therapy? *Arthritis Res Ther*. 2004;6 Suppl 2:S19-23.
123. Moltó A, Etcheto A, Gossec L, Boudersa N, Claudepierre P, Roux N, et al. Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre study. *Ann Rheum Dis*. avr 2018;77(4):533-40.
124. Ranzolin A, Brenol JCT, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 15 juin 2009;61(6):794-800.
125. Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, Sarzi-Puttini P. The subjective components of the Disease Activity Score 28-joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients and coexisting fibromyalgia. *Rheumatol Int*. oct 2018;38(10):1911-8.
126. Salaffi F, De Angelis R, Carotti M, Gutierrez M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Fibromyalgia in patients with axial spondyloarthritis: epidemiological profile and effect on measures of disease activity. *Rheumatol Int*. août 2014;34(8):1103-10.
127. Bello N, Etcheto A, Béal C, Dougados M, Moltó A. Evaluation of the impact of fibromyalgia in disease activity and treatment effect in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2016 [cité 15 juill 2020];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4748456/>
128. Iannone F, Nivuori M, Fornaro M, Venerito V, Cacciapaglia F, Lopalco G. Comorbid fibromyalgia impairs the effectiveness of biologic drugs in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 1 juill 2020;59(7):1599-606.
129. Sayin S, Yurdakul FG, Sivas F, Bodur H. Is fibromyalgia frequency increasing in axial spondyloarthritis? Association with fibromyalgia and biological therapies. *Rheumatol Int*. 7 août 2020;
130. Lage-Hansen PR, Chrysidis S, Lage-Hansen M, Hougaard A, Ejstrup L, Amris K. Concomitant fibromyalgia in rheumatoid arthritis is associated with the more frequent use of biological therapy: a cross-sectional study. *Scand J Rheumatol*. janv 2016;45(1):45-8.

131. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. déc 2013;52(12):2136-48.
132. Rathbun AM, Harrold LR, Reed GW. A Prospective Evaluation of the Effects of Prevalent Depressive Symptoms on Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Biologic Response Modifiers. *Clinical Therapeutics*. juill 2016;38(7):1759-1772.e3.
133. Michelsen B, Kristianslund EK, Sexton J, Hammer HB, Fagerli KM, Lie E, et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. nov 2017;76(11):1906-10.
134. Zhao S, Thong D, Miller N, Duffield SJ, Hughes DM, Chadwick L, et al. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 11 2018;20(1):140.
135. Padyukov L, Lampa J, Heimbürger M, Ernestam S, Cederholm T, Lundkvist I, et al. Genetic markers for the efficacy of tumour necrosis factor blocking therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. juin 2003;62(6):526-9.
136. Mugnier B, Balandraud N, Darque A, Roudier C, Roudier J, Reviron D. Polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor alpha gene influences outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. juill 2003;48(7):1849-52.
137. Kang CP, Lee KW, Yoo DH, Kang C, Bae SC. The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor alpha gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. avr 2005;44(4):547-52.
138. Chatzikyriakidou A, Georgiou I, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Drosos AA. Combined tumour necrosis factor-alpha and tumour necrosis factor receptor genotypes could predict rheumatoid arthritis patients' response to anti-TNF-alpha therapy and explain controversies of studies based on a single polymorphism. *Rheumatology (Oxford)*. juin 2007;46(6):1034-5.
139. Kim T-H, Choi SJ, Lee YH, Song GG, Ji JD. Gene expression profile predicting the response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis; analysis of GEO datasets. *Joint Bone Spine*. juill 2014;81(4):325-30.
140. Bek S, Bojesen AB, Nielsen JV, Sode J, Bank S, Vogel U, et al. Systematic review and meta-analysis: pharmacogenetics of anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J*. 2017;17(5):403-11.
141. Collins ES, Butt AQ, Gibson DS, Dunn MJ, Fearon U, van Kuijk AW, et al. A clinically based protein discovery strategy to identify potential biomarkers of response to anti-TNF- $\alpha$  treatment of psoriatic arthritis. *Proteomics Clin Appl*. 2016;10(6):645-62.
142. Breban M, Tap J, Leboime A, Said-Nahal R, Langella P, Chiocchia G, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. sept 2017;76(9):1614-22.
143. Bazin T, Hooks KB, Barnette T, Truchetet M-E, Enaud R, Richez C, et al. Microbiota Composition May Predict Anti-Tnf Alpha Response in Spondyloarthritis Patients: an Exploratory Study. *Sci Rep*. 03 2018;8(1):5446.

144. Picchianti-Diamanti A, Panebianco C, Salemi S, Sorgi ML, Di Rosa R, Tropea A, et al. Analysis of Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis Patients: Disease-Related Dysbiosis and Modifications Induced by Etanercept. *Int J Mol Sci.* 27 sept 2018;19(10).
145. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* juin 2002;46(6):1451-9.
146. Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, de Groot E, Nurmohamed MT, Tak PP, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* mai 2005;64(5):704-7.
147. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases.* janv 1987;40(5):373-83.
148. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care.* janv 1998;36(1):8-27.
149. Sangha O, Stucki G, Liang MH, Fossel AH, Katz JN. The self-administered comorbidity questionnaire: A new method to assess comorbidity for clinical and health services research. *Arthritis & Rheumatism.* 15 avr 2003;49(2):156-63.
150. Groll D, To T, Bombardier C, Wright J. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *Journal of Clinical Epidemiology.* juin 2005;58(6):595-602.
151. Fortin M, Hudon C, Dubois M-F, Almirall J, Lapointe L, Soubhi H. Comparative assessment of three different indices of multimorbidity for studies on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 23 nov 2005;3:74.
152. Putrik P, Ramiro S, Lie E, Michaud K, Kvamme MK, Keszei AP, et al. Deriving common comorbidity indices from the MedDRA classification and exploring their performance on key outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 1 mars 2018;57(3):548-54.
153. Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology.* 1 janv 2013;52(1):99-110.
154. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* janv 2014;73(1):62-8.
155. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé R, van den Bosch F, Bautista Molano W, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1016-23.
156. Moltó A, Dougados M. Comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* juin 2018;32(3):390-400.

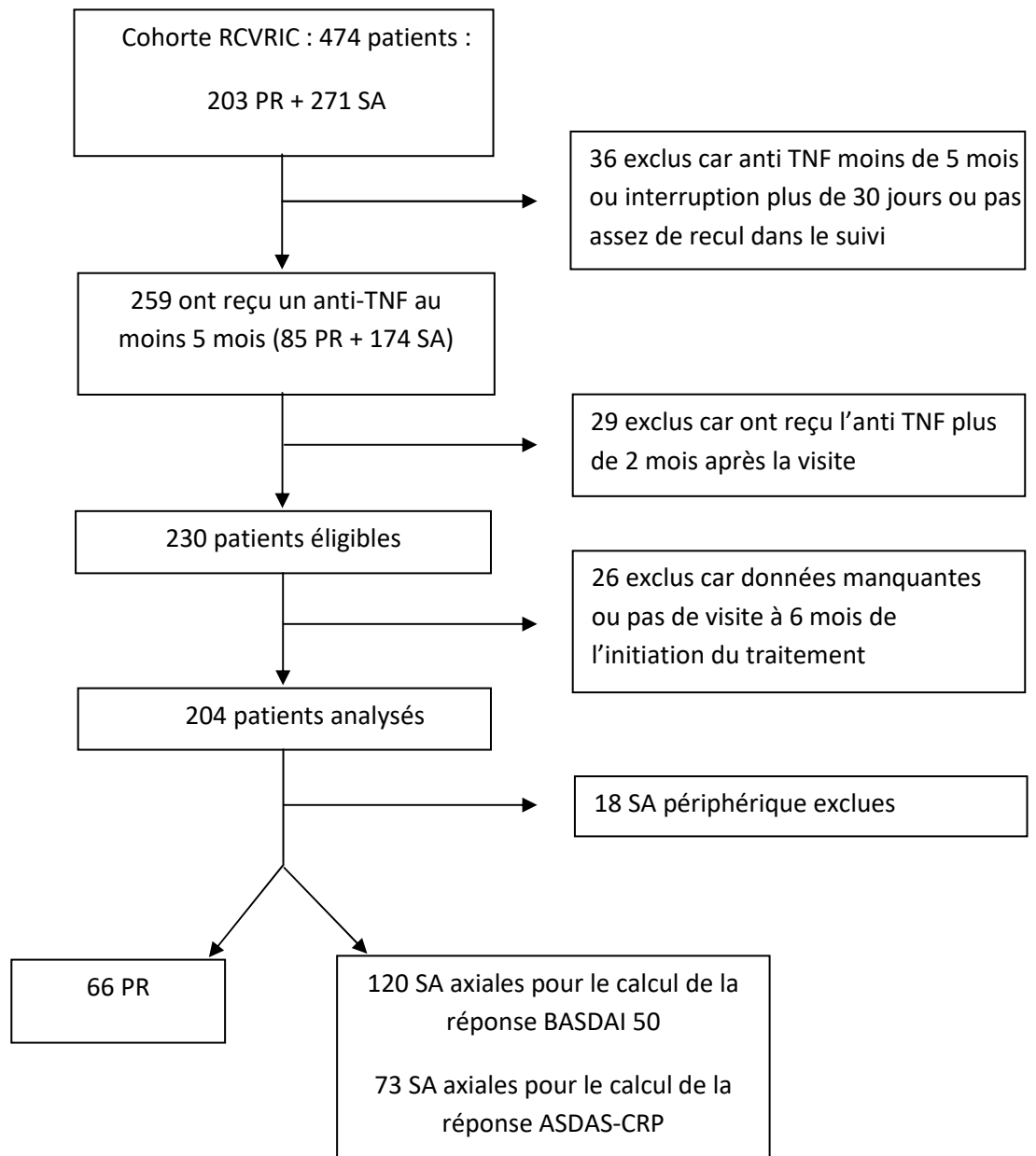


157. Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F, Marschall U, Haibel H, Sieper J, et al. The prevalence and impact of comorbidities on patients with axial spondyloarthritis: results from a nationwide population-based study. *Arthritis Res Ther.* 10 sept 2020;22(1):210.
158. Moltó A, Nikiphorou E. Comorbidities in Spondyloarthritis. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:62.
159. Scryfallano S, Perrotta FM, De Socio A, Lubrano E. Role of comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* janv 2019;38(1):3-10.
160. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 1 févr 2011;50(2):381-8.
161. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, Woodworth T, Khanna D, Hahn T, et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* oct 2013;52(10):1809-17.
162. Martin WJ, Shim M, Paulus HE, Chaudhari S, Feng J, Elashoff D, et al. Older Age at Rheumatoid Arthritis Onset and Comorbidities Correlate With Less Health Assessment Questionnaire–Disability Index and Clinical Disease Activity Index Response to Etanercept in the RADIUS 2 Registry: JCR: Journal of Clinical Rheumatology. sept 2014;20(6):301-5.
163. Nakajima A, Inoue E, Shimizu Y, Kobayashi A, Shidara K, Sugimoto N, et al. Presence of comorbidity affects both treatment strategies and outcomes in disease activity, physical function, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* mars 2015;34(3):441-9.
164. Conti F, Atzeni F, Massaro L, Chiara Gerardi M, Gremese E, Passiu G, et al. The influence of comorbidities on the efficacy of tumour necrosis factor inhibitors, and the effect of tumour necrosis factor inhibitors on comorbidities in rheumatoid arthritis: report from a National Consensus Conference. *Rheumatology (Oxford).* 1 oct 2018;57(Supplement\_7):vii11-22.
165. Iannone F, Salaffi F, Fornaro M, Di Carlo M, Gentileschi S, Cantarini L, et al. Influence of baseline modified Rheumatic Disease Comorbidity Index (mRDCI) on drug survival and effectiveness of biological treatment in patients affected with Rheumatoid arthritis, Spondyloarthritis and Psoriatic arthritis in real-world settings. *Eur J Clin Invest.* nov 2018;48(11):e13013.
166. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* mars 2010;69(3):536-41.
167. Radner H, Yoshida K, Frits M, Iannaccone C, Shadick NA, Weinblatt M, et al. The impact of multimorbidity status on treatment response in rheumatoid arthritis patients initiating disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford).* nov 2015;54(11):2076-84.
168. Nikiphorou E, Ramiro S, van der Heijde D, Norton S, Moltó A, Dougados M, et al. Association of Comorbidities in Spondyloarthritis With Poor Function, Work Disability, and Quality of Life: Results From the Assessment of SpondyloArthritis International Society Comorbidities in Spondyloarthritis Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(8):1257-62.
169. Machado PM, Landewé RBM, van der Heijde DM. Endorsement of Definitions of Disease Activity States and Improvement Scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: Results from OMERACT 10. *J Rheumatol.* juill 2011;38(7):1502-6.

170. Machado P, Landewe R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 janv 2011;70(1):47-53.

## 7. TABLEAUX ET FIGURE

**Figure 1 : diagramme de flux**



**Tableau I : Descriptif à T0 des patients atteints de PR selon la réponse EULAR à T6**

	Total (n=66)	R- (n=14)	R+ (n=52)	p	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
<b>Données socio-démographiques</b>						
Age (années)	57.4 ± 12.1	55.1 ± 13.6	58.0 ± 11.7	0.44		
Genre féminin	50 (75.8)	10 (71.4)	40 (76.9)	0.73		
Tabac						
Jamais	29 (43.9)	5 (35.7)	24 (46.2)	0.75		
Ancien	18 (27.3)	4 (28.6)	14 (26.9)			
Actuel	19 (28.8)	5 (35.7)	14 (26.9)			
Tabac ancien ou actuel	37 (56.1)	9 (64.3)	28 (53.8)	0.49		
<b>Caractéristiques de la PR</b>						
Erosion (mains et/ou pieds)	30/60 (50.0)	9/13 (69.2)	21/47 (44.7)	0.12		
Anti-CCP positifs	48 (74)	10 (71.4)	38 (74.5)			
FR positifs	50 (77)	10 (71.4)	40 (78.4)			
FR négatif et Anti-CCP négatifs	13 (20)	3 (21.4)	10 (19.6)			
FR positif et Anti-CCP négatifs	4 (6)	1 (7.1)	3 (5.9)	0.6		
FR négatif et Anti-CCP positifs	2 (3)	1 (7.1)	1 (2)			
FR positif et Anti-CCP positifs	46 (71)	9 (64.3)	37 (72.5)			
<b>Scores d'activité</b>						
DAS28-VS	4.18 ± 1.18	3.52 ± 1.49	4.37 ± 1.02	0.040		
DAS28-CRP	4.01 ± 1.04	3.38 ± 1.43	4.18 ± 0.85	0.039		
CDAI	17 [13 ; 24]	16 [12 ; 23]	19 [13 ; 25]	0.41		
SDAI	19 [15 ; 26]	17 [15 ; 26]	19 [15 ; 26]	0.79		
NAD (/28)	3.0 [1.0 ; 6.0]	2.5 [0.0 ; 6.0]	4.0 [1.5 ; 6.0]	0.30		
NAG (/28)	4.0 [1.0 ; 6.0]	2.0 [0.0 ; 4.0]	4.0 [1.0 ; 6.0]	0.14		
EVA activité médecin (/100)	43.7 ± 17.3	38.7 ± 17.2	45.1 ± 17.2	0.23		
EVA activité patient (/100)	54.7 ± 23.6	45.5 ± 28.5	57.0 ± 22.0	0.12		
HAQ (n=49/7/42)	0.9 [0.6 ; 1.3]	1.1 [1.0 ; 1.3]	0.8 [0.6 ; 1.3]	0.22		
<b>Biologie</b>						
CRP (mg/L)	7.8 [2.9 ; 17.0]	5.7 [2.9 ; 15.1]	8.6 [2.9 ; 17.2]	0.41		
VS (mm)	15.5 [8 ; 28]	11 [6 ; 22]	16.5 [9 ; 30]	0.22		
Vitamine D (µg/L) (n=53/13/40)	22.9 ± 10.1	23.1 ± 9.5	22.8 ± 10.4	0.91		
<b>Scores fonctionnels</b>						
RAID (n=46/7/39)	5.40 ± 2.01	5.57 ± 2.10	5.37 ± 2.02	0.81		
HAD anxiété (n=42/6/36)	10 [6 ; 12]	6 [5 ; 13]	10 [6 ; 12]	0.46		

	<b>Total (n=66)</b>	<b>R- (n=14)</b>	<b>R+ (n=52)</b>	<b>p</b>	<b>p<sup>a</sup></b>	<b>p<sup>b</sup></b>
HAD dépression (n=46/7/39)	8 [6 ; 10]	7 [6 ; 11]	8 [5 ; 10]	0.75		
FIRST ≥ 5	14/37 (37.8)	3/6 (50.0)	11/31 (35.5)	0.65		
<b>Co-prescriptions</b>						
csDMARDs	63 (95.4)	14 (100.0)	49 (94.2)	1.00		
Corticoïdes	26 (39.4)	8 (57.1)	18 (34.6)	0.13		
<b>Anti-TNF</b>						
Molécule anti-TNF						
Adalimumab	8 (12.1)	4 (28.6)	4 (7.7)			
Certolizumab	1 (1.5)	1 (7.1)	0 (0.0)			
Etanercept	48 (72,7)	7 (50.0)	41 (78,9)	0.04		
Golimumab	5 (7.6)	1 (7.1)	4 (7.7)			
Infliximab	4 (6.1)	1 (7.1)	3 (5.8)			
Voie IV	4 (6.1)	1 (7.1)	3 (5.8)	1		
Voie SC	62 (94)	13 (92.9)	49 (94.2)			0.86
<b>Composition corporelle (n=61/13/48)</b>						
Poids (kg)	71.3 ± 15.0	69.5 ± 13.3	71.8 ± 15.5	0.61	0.38	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.9 ± 5.1	25.0 ± 5.2	26.2 ± 5.1	0.46	0.36	
Masse grasse (kg)	23.8 ± 9.6	20.2 ± 9.6	24.8 ± 9.4	0.13	0.17	
Masse grasse (%)	32.2 ± 8.3	28.2 ± 9.4	33.3 ± 7.8	0.089	0.05	
Obésité	14/61 (23.0)	1/13 (7.7)	13/48 (27.1)	0.26	0.16	
FMI (kg/m <sup>2</sup> )	8.88 ± 3.82	7.53 ± 3.96	9.25 ± 3.74	0.15	0.20	
Ratio MG tronc/périphérique	0.89 ± 0.23	0.79 ± 0.18	0.92 ± 0.23	0.081	0.03	
VAT (cm <sup>2</sup> )	90 [47 ; 129]	51 [40 ; 100]	91 [51 ; 133]	0.11	0.11	
SAT (cm <sup>2</sup> )	288 [210 ; 440]	229 [174 ; 291]	320 [214 ; 441]	0.064	0.09	
Ratio VAT/SAT	0.32 ± 0.16	0.37 ± 0.23	0.31 ± 0.14	0.72	0.20	
Masse maigre (kg)	49.1 ± 11.0	50.5 ± 10.6	48.8 ± 11.2	0.63	0.90	
FFMI (kg/m <sup>2</sup> )	17.9 ± 2.8	18.1 ± 2.9	17.8 ± 2.8	0.73	0.96	
SMI (kg/m <sup>2</sup> )	7.55 ± 1.42	7.80 ± 1.44	7.48 ± 1.42	0.46	0.73	
<i>Les données sont présentées sous forme d'effectifs (pourcentages), de moyenne ± écart-type ou de médiane [intervalle interquartile]. Anti-CCP : anticorps anti-peptide citrullinés ; CDAI : clinical disease activity index ; CRP : protéine C réactive ; DAS : disease activity score ; EVA : échelle visuelle analogique ; FFMI : fat-free mass index ; FMI : fat mass index ; FR : facteur rhumatoïde ; HAD : hospital anxiety and depression scale ; HAQ : health assessment questionnaire ; IMC : indice de masse corporelle ; MG : masse grasse ; NAD : nombre d'articulations douloureuses ; NAG : nombre d'articulations gonflées ; R- : non-répondeur ; R+ : répondeur ; RAID : rheumatoid arthritis impact of disease ; SAT : subcutaneous adipose tissue ; SDAI : simple disease activity index ; SMI : skeletal muscle mass index ; VAT : visceral adipose tissue ; VS : vitesse de sédimentation.</i>						
<i>p<sup>a</sup> : analyse ajustée sur l'âge, le genre et le tabagisme (ancien ou actuel).</i>						
<i>p<sup>b</sup> : analyse ajustée sur le poids</i>						

**Tableau II : Descriptif à T0 des patients atteints de SA axiale selon la réponse BASDAI 50 à T6**

	Total (n=120)	R- (n=54)	R+ (n=66)	P	p <sup>a</sup>	P <sup>b</sup>
<b>Données socio-démographiques</b>						
Age (années)	44.1 ± 11.9	45.1 ± 10.5	43.4 ± 13.0	0.43		
Genre féminin	54 (45.0)	24 (44.4)	30 (45.5)	0.91		
Tabac						
Jamais	46 (38.3)	22 (40.7)	24 (36.4)	0.20		
Ancien	34 (28.3)	11 (20.4)	23 (34.8)			
Actuel	40 (33.3)	21 (38.9)	19 (28.8)			
Tabac ancien ou actuel	74 (61.7)	32 (59.3)	42 (63.6)	0.62		
<b>Imagerie</b>						
Sacro-iliite radiographique	53 (44.2)	20 (37.0)	33 (50.0)	0.16		
Sacro-iliite IRM	77 (64.2)	35 (64.8)	42 (63.6)	0.89		
<b>Typage HLA</b>						
HLA B27 positif	86 (71.7)	35 (64.8)	51 (77.3)	0.13		
<b>Scores d'activité</b>						
BASDAI	5.54 ± 1.63	5.39 ± 1.70	5.66 ± 1.58	0.37		
ASDAS-VS (n=90/42/48)	2.83 ± 0.71	2.76 ± 0.74	2.89 ± 0.69	0.38		
ASDAS-CRP (n=92/43/49)	3.12 ± 0.74	3.00 ± 0.74	3.23 ± 0.72	0.14		
EVA activité médecin (/100)	51.7 ± 20.4	48.5 ± 20.5	54.3 ± 20.0	0.12		
EVA activité patient (/100)	59.2 ± 20.4	59.8 ± 19.4	58.7 ± 21.3	0.79		
<b>Biologie</b>						
CRP (mg/L)	4.0 [2.9 ; 15.0]	3.3 [2.9 ; 10.9]	5.9 [2.9 ; 17.0]	0.13		
VS (mm)	9 [6 ; 20.5]	8 [6 ; 17]	9 [6 ; 22]	0.56		
Vitamine D (µg/L) (n=91/39/52)	24.1 ± 10.4	24.3 ± 10.8	23.9 ± 10.1	0.88		
<b>Scores fonctionnels</b>						
BASFI	47.5 ± 21.6	47.5 ± 21.2	47.6 ± 22.2	0.98		
BASMI (89 patients)	3.5 ± 1.3	3.6 ± 1.3	3.5 ± 1.4	0.72		
<b>Comorbidités</b>						
HAD anxiété (n=90/40/50)	9 [7 ; 13]	10 [8 ; 13]	9 [6 ; 12]	0.20		
HAD dépression (n=88/38/50)	7 [4 ; 9]	8 [5 ; 11]	5 [3 ; 8]	0.021		
FIRST ≥5	33/74(44.6)	14/31 (45.2)	19/43 (44.2)	0.93		

	<b>Total (n=120)</b>	<b>R- (n=54)</b>	<b>R+ (n=66)</b>	<b>P</b>	<b>p<sup>a</sup></b>	<b>P<sup>b</sup></b>
<b>Anti-TNF</b>						
Molécule anti-TNF						
Adalimumab	38 (31.7)	14 (25.9)	24 (36.4)	0.77		
Certolizumab	14 (11,7)	7 (13)	7 (10.6)			
Etanercept	33 (27.5)	17 (31.5)	16 (24.2)			
Golimumab	27 (22.5)	12 (22,2)	15 (22.7)			
Infliximab	8 (6.7)	4 (7.4)	4 (6.1)			
Voie IV	8 (6.7)	4 (7.4)	4 (6.1)	1		0.7
Voie SC	112 (93.3)	50 (92.6)	62 (93.9)			

### Composition corporelle (n=115/52/63)

Poids (kg)	77.6 ± 18.2	80.1 ± 19.6	75.5 ± 16.9	0.17	0.17
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.9 ± 5.8	28.1 ± 6.8	25.9 ± 4.7	0.044	0.051
Masse grasse (kg)	22.4 ± 9.9	24.1 ± 10.7	21.0 ± 9.0	0.10	0.098
Masse grasse (%)	27.9 ± 8.9	28.6 ± 9.2	27.2 ± 8.7	0.39	0.31
Obésité	18/115 (15.7)	11/52 (21.2)	7/63 (11.1)	0.14	0.16
FMI (kg/m <sup>2</sup> )	7.95 ± 3.78	8.68 ± 4.36	7.35 ± 3.14	0.070	0.053
Ratio MG tronc/périphérique	0.97 ± 0.28	1.00 ± 0.27	0.95 ± 0.29	0.38	0.47
VAT (cm <sup>2</sup> )	90 [55 ; 121]	95 [65 ; 137]	88 [53 ; 115]	0.11	0.17
SAT (cm <sup>2</sup> )	276 [172 ; 395]	294 [192 ; 431]	251 [163 ; 357]	0.12	0.053
Ratio VAT/SAT	0.36 ± 0.19	0.36 ± 0.18	0.36 ± 0.20	0.93	0.56
Masse maigre (kg)	56.6 ± 13.3	58.3 ± 13.8	55.3 ± 12.8	0.24	0.095
FFMI (kg/m <sup>2</sup> )	19.6 ± 3.4	20.3 ± 3.7	19.0 ± 3.1	0.036	0.017
SMI (kg/m <sup>2</sup> )	8.59 ± 1.71	8.91 ± 1.78	8.33 ± 1.61	0.069	0.019

Les données sont présentées sous forme d'effectifs (pourcentages), de moyenne ± écart-type ou de médiane [intervalle interquartile]. ASDAS : ankylosing spondylitis disease activity score ; BASDAI : bath ankylosing spondylitis disease activity index ; BASFI : bath ankylosing spondylitis fonctionnal index ; CRP : protéine C réactive ; EVA : échelle visuelle analogique ; FFMI : fat-free mass index ; FMI : fat mass index ; HAD : hospital anxiety and depression scale ; HAQ : health assessment questionnaire ; HLA : human leukocyte antigen ; IMC : indice de masse corporelle ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; MG : masse grasse ; R- : non-répondeur ; R+ : répondeur ; SAT : subcutaneous adipose tissue ; SMI : skeletal muscle mass index ; VAT : visceral adipose tissue ; VS : vitesse de sédimentation.  
p<sup>a</sup> : analyse ajustée sur l'âge, le genre et le tabagisme (ancien ou actuel).  
p<sup>b</sup> : analyse ajustée sur le poids

**Tableau III : Descriptif à T0 des patients atteints de SA axiale selon la réponse ASDAS-CRP à T6**

	Total (n=73)	R- (n=34)	R+ (n=39)	p	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
<b>Données socio-démographiques</b>						
Age (années)	47.2 ± 11.7	47.4 ± 11,1	47 ± 12.3	0.88		
Genre féminin	31 (42.5)	16 (47)	15 (38.5)	0.46		
Tabac						
Jamais	32 (43.8)	16 (47.1)	16 (41)	0.74		
Ancien	18 (24.7)	7 (20.6)	11 (28.2)			
Actuel	23 (31.5)	11 (32.4)	12 (30.8)			
Tabac ancien ou actuel	41 (56.2)	18 (53)	23 (59)	0.60		
<b>Imagerie</b>						
Sacro-iliite radiographique	33 (45.2)	10 (29.4)	23 (59)	0.011		
Sacro-iliite IRM	40 (54.8)	21 (61.8)	19 (48.7)	0.26		
<b>Typage HLA</b>						
HLA B27 positif	51 (70)	23 (68)	28 (72)	0.7		
<b>Scores d'évaluation</b>						
BASDAI	5.5 ± 1.7	5.5 ± 1.70	5.5 ± 1.71	0.96		
ASDAS-VS (n=71/32/39)	2.83 ± 0.74	2.57 ± 0.71	3.04 ± 0.71	0.007		
ASDAS-CRP	3.1 ± 0.75	2.71 ± 0.72	3.4 ± 0.6	<0.001		
EVA activité médecin (/100)	52.3 ± 18.5	48.2 ± 20.3	55.9 ± 16	0.077		
EVA activité patient (/100)	59.4 ± 20.5	54.6 ± 20.5	63.6 ± 19.8	0.061		
<b>Biologie</b>						
CRP (mg/L)	3.4 [2.9 ; 14]	2.9 [2.9 ; 5.8]	8.1 [2.9 ; 19.2]	0.001		
VS (mm)	8 [6 ; 18.5]	7 [5 ; 11]	10 [6 ; 23]	0.069		
Vitamine D (µg/L) (n=60/25/35)	23.5 ± 10.6	22.4 ± 9	24.2 ± 11.6	0.53		
<b>Scores fonctionnels</b>						
BASFI (n = 71/33/38)	45 ± 23	45.6 ± 22	44.4 ± 24.8	0.83		
BASMI (n = 62/28/34)	3.6 ± 1.3	3.4 ± 1	3.7 ± 1.4	0.36		
<b>Comorbidités</b>						
HAD anxiété (n=59/26/33)	9 [6 ; 13]	9.5 [7 ; 13]	9 [6 ; 12]	0.35		
HAD dépression (n=58/26/32)	6 [4 ; 9]	7.5 [5 ; 10]	5 [3 ; 8]	0.12		
FIRST ≥ 5 (n = 46/20/26)	21/46 (45.65)	11/20 (55)	10/26 (38.5)	0.26		



	Total (n=73)	R- (n=34)	R+ (n=39)	p	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
<b>Anti-TNF</b>						
Molécule anti-TNF						
Adalimumab	22 (30.1)	7 (20.1)	15 (38.5)			
Certolizumab	6 (8.2)	3 (8.8)	3 (7.7)			
Etanercept	23 (31.5)	13 (38.2)	10 (25.6)	0.3		
Golimumab	15 (20.6)	9 (26.5)	6 (15.4)			
Infliximab	7 (9.6)	2 (5.9)	5 (12.8)			
Voie IV	7 (9.6)	2 (5.9)	5 (12.8)	0.44		0.38
Voie SC	66 (90.4)	32 (94.1)	34 (87.2)			

### Composition corporelle (n=115/52/63)

Poids (kg)	79.7 ± 16.2	82.1 ± 16.4	77.6 ± 15.8	0.23	0.13
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.8 ± 5.6	29.5 ± 6.6	26.3 ± 4.2	0.024	0.024
Masse grasse (kg) (n = 70/33/37)	23.7 ± 10	26.5 ± 11.6	21.1 ± 7.8	0.029	0.037
Masse grasse (%) (n = 70/33/37)	28.9 ± 9.4	30.7 ± 10	27.2 ± 8.6	0.12	0.12
Obésité (n = 70/33/37)	14 (20)	10 (30.3)	4 (10.9)	0.042	0.061
FMI (kg/m <sup>2</sup> ) (n = 70/33/37)	8.5 ± 4	9.7 ± 4.8	7.38 ± 2.8	0.018	0.021
Ratio MG tronc/périphérique (n = 70/33/37)	1 ± 0.27	1.00 ± 0.26	1 ± 0.29	0.84	0.98
VAT (cm <sup>2</sup> ) (n = 70/33/37)	93 [66 ; 132]	99 [70 ; 158]	90 [63 ; 115]	0.14	0.025
SAT (cm <sup>2</sup> ) (n = 70/33/37)	288 [208 ; 407]	336 [215 ; 492]	260 [208 ; 341]	0.046	0.053
Ratio VAT/SAT (n = 70/33/37)	0.38 ± 0.19	0.37 ± 0.18	0.39 ± 0.20	0.88	0.95
Masse maigre (kg) (n = 70/33/37)	57 ± 11.8	57.3 ± 10.4	56.7 ± 13	0.83	0.31
FFMI (kg/m <sup>2</sup> ) (n = 70/33/37)	19.8 ± 3	20.4 ± 3	19.3 ± 3	0.12	0.031
SMI (kg/m <sup>2</sup> ) (n = 70/33/37)	8.7 ± 1.47	8.91 ± 1.33	8.4 ± 1.6	0.17	0.02

Les données sont présentées sous forme d'effectifs (pourcentages), de moyenne ± écart-type ou de médiane [intervalle interquartile]. ASDAS : ankylosing spondylitis disease activity score ; BASDAI : bath ankylosing spondylitis disease activity index ; BASFI : bath ankylosing spondylitis fonctionnal index ; CRP : protéine C réactive ; EVA : échelle visuelle analogique ; FFMI : fat-free mass index ; FMI : fat mass index ; HAD : hospital anxiety and depression scale ; HAQ : health assessment questionnaire ; HLA : human leukocyte antigen ; IMC : indice de masse corporelle ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; MG : masse grasse ; R- : non-répondeur ; R+ : répondeur ; SAT : subcutaneous adipose tissue ; SMI : skeletal muscle mass index ; VAT : visceral adipose tissue ; VS : vitesse de sédimentation.  
p<sup>a</sup> : analyse ajustée sur l'âge, le genre et le tabagisme (ancien ou actuel).  
p<sup>b</sup> : analyse ajustée sur le poids

**Tableau IV : Evolution de la composition corporelle des patients atteints de PR sous anti-TNF entre T0 et T6**

	<b>n</b>	<b>T0</b>	<b>T6</b>	<b>p</b>
Poids (kg)	66	71.3 ± 15.0	71.5 ± 15.3	0.62
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	66	25.9 ± 5.1	26.0 ± 5.3	0.48
Masse grasse (kg)	57	24.4 ± 9.5	24.9 ± 9.3	0.23
Masse grasse (%)	57	32.9 ± 7.9	33.3 ± 7.6	0.45
Obésité	57	14 (24.6)	12 (21.1)	0.48
FMI (kg/m <sup>2</sup> )	57	9.14 ± 3.78	9.32 ± 3.72	0.23
Ratio MG tronc/périphérique	57	0.90 ± 0.23	0.92 ± 0.24	0.081
VAT (cm <sup>2</sup> )	49	92 [47 ; 137]	94 [57 ; 142]	0.98
SAT (cm <sup>2</sup> )	49	322 [229 ; 442]	334 [265 ; 437]	0.026
Ratio VAT/SAT	49	0.31 ± 0.15	0.30 ± 0.15	0.62
Masse maigre (kg)	57	48.7 ± 11.1	48.8 ± 11.0	0.66
FFMI (kg/m <sup>2</sup> )	57	17.8 ± 2.9	17.9 ± 2.9	0.62
SMI (kg/m <sup>2</sup> )	57	7.51 ± 1.43	7.54 ± 1.44	0.68

*Les données sont présentées sous forme d'effectifs (pourcentages), de moyenne ± écart-type ou de médiane [intervalle interquartile]. FFMI : fat-free mass index ; FMI : fat mass index ; IMC : indice de masse corporelle ; MG: masse grasse ; SAT : subcutaneous adipose tissue ; SMI : skeletal muscle mass index ; VAT : visceral adipose tissue.*

**Tableau V : Evolution de la composition corporelle des patients atteints de SA sous anti-TNF entre T0 et T6**

	n	T0	T6	p
Poids (kg)	120	77.6 ± 18.2	78.9 ± 17.9	<0.001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	120	26.9 ± 5.8	27.4 ± 5.8	<0.001
Masse grasse (kg)	106	22.3 ± 10.1	22.5 ± 10.3	0.56
Masse grasse (%)	106	27.7 ± 9.1	27.7 ± 9.1	0.89
Obésité	106	16 (15.1)	20 (18.9)	0.29
FMI (kg/m <sup>2</sup> )	106	7.92 ± 3.87	7.99 ± 3.88	0.62
Ratio MG tronc/périphérique	106	0.98 ± 0.28	0.97 ± 0.28	0.80
VAT (cm <sup>2</sup> )	54	70 [47 ; 107]	80 [48 ; 129]	0.084
SAT (cm <sup>2</sup> )	54	248 [182 ; 322]	271 [174 ; 328]	0.17
Ratio VAT/SAT	54	0.34 ± 0.20	0.35 ± 0.20	0.28
Masse maigre (kg)	106	56.6 ± 13.5	57.5 ± 13.6	0.030
FFMI (kg/m <sup>2</sup> )	106	19.6 ± 3.5	19.9 ± 3.7	0.011
SMI (kg/m <sup>2</sup> )	106	8.62 ± 1.73	8.76 ± 1.78	0.024

*Les données sont présentées sous forme d'effectifs (pourcentages), de moyenne ± écart-type ou de médiane [intervalle interquartile]. FFMI : fat-free mass index ; FMI : fat mass index ; IMC : indice de masse corporelle ; MG : masse grasse ; SAT : subcutaneous adipose tissue ; SMI : skeletal muscle mass index ; VAT : visceral adipose tissue.*

## 8. ANNEXES

### ANNEXE I : DAS28-CRP, DAS28-VS, CDAI, SDAI

Le **DAS28** est un indice composite d'activité de la PR élaboré par l'EULAR (European League Against Rheumatism) prenant en compte l'analyse articulaire de 28 articulations (10 métacarpophalangiennes, 8 interphalangiennes proximales des mains, 2 interphalangiennes des pouces, 2 poignets, 2 genoux, 2 coudes, 2 épaules) à savoir le compte des articulations douloureuses à la palpation et des articulations gonflées, la VS ou la CRP et la valeur de l'appréciation globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique présentée ci-après (EVA) entre 0 et 100.

**Le calcul du DAS28 se fait selon la formule suivante :**

**DAS28-VS** =  $[0,56 \times \sqrt{\text{NAD}}] + [0,28 \times \sqrt{\text{NAD}}] + [0,7 \times \text{Ln}(\text{vitesse de sédimentation})] + [0,014 \times (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})]$

**DAS28-CRP** =  $0,56 \times \sqrt{\text{NAD}} + 0,28 \times \sqrt{\text{NAG}} + 0,36 \times \text{Ln}(\text{CRP} + 1) + 0,014 \times (\text{appréciation globale de la maladie par le patient}) + 0,96$

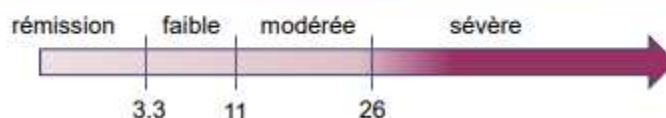
**Définition du niveau d'activité de la PR avec le DAS28 :**

- PR de faible niveau d'activité :  $\text{DAS28} \leq 3,2$
- PR modérément active :  $3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$
- PR très active :  $> 5,1$

Le **SDAI** et le **CDAI** sont également des indices composites d'activité de la PR prenant en compte le NAD, le NAG, l'EVA activité de la maladie par le médecin et par le patient, et pour le SDAI la CRP

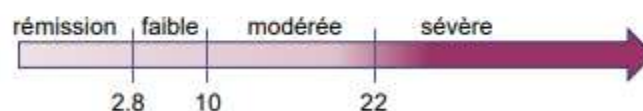
#### • SDAI (Simplified Disease Activity Index)

**SDAI = NAD(sur 28) + NAG (sur 28) + EVA patient (0-10, en cm) + EVA médecin (0-10, en cm) + CRP (mg/dl)**



#### • CDAI (Clinical Disease Activity Index)

**CDAI = NAD(sur 28) + NAG (sur 28) + EVA patient (0-10, en cm) + EVA médecin (0-10, en cm)**



Smolen, Rheumatology, 2003

## ANNEXE II : BASDAI

**Pour chacune des questions, entourez le chiffre qui correspond le mieux à votre réponse.**

1 – Où situeriez-vous votre degré global de fatigue ?

Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

2 – Où situeriez-vous votre degré global de douleur liée à la spondylarthrite ankylosante au niveau du cou, du dos et des hanches ?

Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

3 – Où situeriez-vous votre degré global de douleur/gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches ?

Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

4 – Où situeriez-vous votre degré global de gêne physique pour les zones sensibles au toucher ou à la pression ?

Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

5 – Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil ?

Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

6 – Quelle est la durée de la raideur matinale à partir de votre réveil ?

0 heure 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 2 heures ou +

1 heure

### **ANNEXE III : ASDAS-CRP et ASDAS-VS**

Il s'agit d'un score d'activité de la SA. Il regroupe différents paramètres :

- la douleur rachidienne globale (0-100, question 2 du BASDAI),
- la raideur matinale (0-100, question 6 du BASDAI),
- les douleurs articulaires périphériques (0-100, question 3 du BASDAI),
- l'évaluation de l'activité de sa maladie par le patient (0-100)
- et la CRP (ou la VS selon la formule choisie, mais la CRP est à privilégier).

**ASDAS-CRP** :  $0,12 \times \text{Back Pain} + 0,06 \times \text{Durée de raideur matinale} + 0,11 \times \text{patient Global} + 0,07 \times \text{douleurs périphériques} + 0,58 \times \text{Ln}(\text{CRP} + 1)$

**ASDAS-VS** =  $0,08 \times \text{Back Pain} + 0,07 \times \text{Durée de raideur matinale} + 0,11 \times \text{Patient Global} + 0,09 \times \text{douleurs périphériques} + 0,29 \times \sqrt{\text{VS}}$

## **ANNEXE IV : BASFI**

**Entourez le chiffre qui correspond le mieux à votre niveau de capacité à effectuer les activités décrites en vous référant aux dernières 48 heures ?**

1 – Mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou d'un accessoires (ex: petit appareil vous aidant à mettre les chaussettes)

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

2 – Vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un accessoire

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

3 – Atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un accessoire (ex: pince à long manche)

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

4 – Vous lever d'une chaise, sans accoudoir, sans utiliser vos mains ou toute autre aide

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

5 – Vous relever de la position "couché(e) sur le dos" sans aide

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

6 – Rester debout sans soutien pendant 10 minutes sans ressentir de gêne physique

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

7 – Monter 12 à 15 marches sans vous tenir à la rampe ou utiliser tout autre soutien, en ne posant qu'un pied sur chaque marche

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

8 – Regarder par-dessus votre épaule sans vous retourner

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

9 – Faire des activités nécessitant un effort physique (ex: mouvements de kinésithérapie, jardinage ou sports)

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

10 – Faire des activités de toute la journée, que ce soit au domicile ou au travail

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

## ANNEXE V : BASMI

Le BASMI (Bath ankylosing spondylitis metrology index) a été établi pour évaluer la mobilité de la colonne et des hanches. Il est basé sur

- 1) la distance oreille-mur : \_\_\_\_\_ cm
- 2) la rotation de la tête : \_\_\_\_\_ °
- 3) la flexion du tronc en avant : \_\_\_\_\_
- 4) les flexions du tronc sur le côté : \_\_\_\_\_
- 5) la distance entre les malléoles internes (aux chevilles) lors de l'écart maximal des jambes : \_\_\_\_\_ cm

Une table de conversion permet de donner une cote de 0 à 10 pour chaque mesure. La moyenne des 5 cotes donne le BASMI. Il varie de 0 à 10 et plus la cote est élevée, plus les mouvements sont limités.

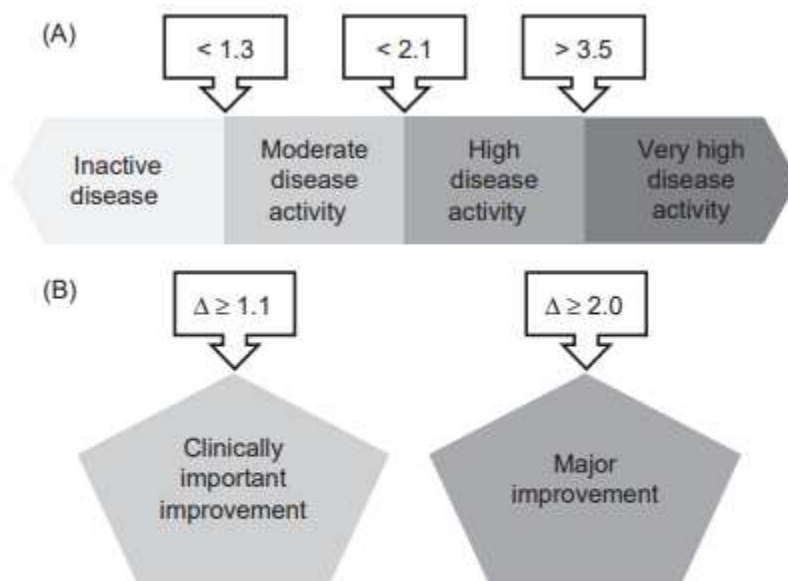
Soit \_\_\_\_ + \_\_\_\_ + \_\_\_\_ + \_\_\_\_ + \_\_\_\_ = \_\_\_\_ : 5 = \_\_\_\_



## ANNEXE VI : réponse EULAR

DAS28 Improvement →			
Present DAS28 ↓	> 1.2	> 0.6 and ≤ 1.2	≤ 0.6
≤ 3.2	good response	moderate response	no response
> 3.2 and ≤ 5.1	moderate response	moderate response	no response
> 5.1	moderate response	no response	no response

## ANNEXE VII : réponse ASDAS-CRP



**Figure 1** Selected cut-offs for (A) disease activity states and (B) improvement scores according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS). Every improvement beyond the 'minimal clinically important improvement' is a 'clinically important improvement'.

(169,170).

## **ANNEXE VIII : HAD anxiété et dépression**

### **Echelle HAD : *Hospital Anxiety and Depression scale***

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

- |   |   |
|---|---|
| <b>1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- La plupart du temps 3</li><li>- Souvent 2</li><li>- De temps en temps 1</li><li>- Jamais 0</li></ul>   | <b>9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Jamais 0</li><li>- Parfois 1</li><li>- Assez souvent 2</li><li>- Très souvent 3</li></ul>   |
| <b>2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Oui, tout autant 0</li><li>- Pas autant 1</li><li>- Un peu seulement 2</li><li>- Presque plus 3</li></ul>   | <b>10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Plus du tout 3</li><li>- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2</li><li>- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1</li><li>- J'y prête autant d'attention que par le passé 0</li></ul> |
| <b>3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Oui, très nettement 3</li><li>- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2</li><li>- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1</li><li>- Pas du tout 0</li></ul> | <b>11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Oui, c'est tout à fait le cas 3</li><li>- Un peu 2</li><li>- Pas tellement 1</li><li>- Pas du tout 0</li></ul>  |
| <b>4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Autant que par le passé 0</li><li>- Plus autant qu'avant 1</li><li>- Vraiment moins qu'avant 2</li><li>- Plus du tout 3</li></ul>  | <b>12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Autant qu'avant 0</li><li>- Un peu moins qu'avant 1</li><li>- Bien moins qu'avant 2</li><li>- Presque jamais 3</li></ul>   |
| <b>5. Je me fais du souci</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Très souvent 3</li><li>- Assez souvent 2</li><li>- Occasionnellement 1</li><li>- Très occasionnellement 0</li></ul>   | <b>13. J'éprouve des sensations soudaines de panique</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Vraiment très souvent 3</li><li>- Assez souvent 2</li><li>- Pas très souvent 1</li><li>- Jamais 0</li></ul>  |
| <b>6. Je suis de bonne humeur</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Jamais 3</li><li>- Rarement 2</li><li>- Assez souvent 1</li><li>- La plupart du temps 0</li></ul>   | <b>14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Souvent 0</li><li>- Parfois 1</li><li>- Rarement 2</li><li>- Très rarement 3</li></ul>  |
| <b>7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Oui, quoi qu'il arrive 0</li><li>- Oui, en général 1</li><li>- Rarement 2</li><li>- Jamais 3</li></ul>   |   |
| <b>8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Presque toujours 3</li><li>- Très souvent 2</li><li>- Parfois 1</li><li>- Jamais 0</li></ul>  |   |

#### **Scores**

Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total A = \_\_\_\_\_

Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total D = \_\_\_\_\_

#### **Interprétation**

Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie

- 8 à 10 : symptomatologie douteuse – 11 et plus : symptomatologie certaine.

Selon les résultats, il sera peut-être nécessaire de demander un avis spécialisé.

## **ANNEXE IX : FIRST**

**Compléter en répondant par oui ou par non (1 seule réponse OUI ou NON) à chacune des questions suivantes :**

Mes douleurs sont localisées partout dans tout mon corps  **Oui**  **Non**

Mes douleurs s'accompagnent d'une fatigue générale permanente.  **Oui**  **Non**

Mes douleurs sont comme des brûlures, des décharges électriques ou des crampes  **Oui**  **Non**

Mes douleurs s'accompagnent d'autres sensations anormales, comme des fourmillements, des picotements, ou des sensations d'engourdissement, dans tout mon corps.  **Oui**  **Non**

Mes douleurs s'accompagnent d'autres problèmes de santé comme des problèmes digestifs, des problèmes urinaires, des maux de tête, ou des impatiences dans les jambes.  **Oui**  **Non**

Mes douleurs ont un retentissement important dans ma vie : en particulier, sur mon sommeil, ma capacité à me concentrer avec une impression de fonctionner au ralenti  **Oui**  **Non**

## ANNEXE X : score RAID

### 1. Douleur

Entourez le chiffre qui correspond le mieux à la douleur que vous avez ressentie à cause de votre polyarthrite rhumatoïde au cours de 8 derniers jours :

Aucune douleur  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Douleur extrême

### 2. Capacité fonctionnelle

Entourez le chiffre qui correspond le mieux à la difficulté que vous avez éprouvée pour accomplir vos activités quotidiennes à cause de votre polyarthrite rhumatoïde au cours des 8 derniers jours :

Aucune difficulté  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Difficulté extrême

### 3. Fatigue

Entourez le chiffre qui correspond le mieux à votre fatigue due à votre polyarthrite rhumatoïde au cours des 8 derniers jours :

Aucune fatigue  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Complètement épuisé(e)

### 4. Sommeil

Entourez le chiffre qui correspond le mieux aux difficultés de sommeil (pour vous reposer la nuit) que vous avez ressenties à cause de votre polyarthrite rhumatoïde au cours de 8 derniers jours :

Aucune difficulté  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Difficulté extrême

### 5. Bien-être physique

En considérant toutes les façons dont votre santé a été affectée par la polyarthrite rhumatoïde au cours des 8 derniers jours, comment évaluez-vous votre bien-être physique ? Entourez le chiffre qui correspond à votre bien-être physique.

Très bon  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Très mauvais

### 6. Bien-être psychologique

En considérant toutes les façons dont votre santé a été affectée par la polyarthrite rhumatoïde au cours des 8 derniers jours, comment évaluez-vous votre bien-être psychologique ? Entourez le chiffre qui correspond le mieux à votre bien-être psychologique.

Très bon  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Très mauvais

### 7. Faire Face

En considérant toutes les façons dont votre santé a été affectée par la polyarthrite rhumatoïde au cours des 8 derniers jours, comment avez-vous fait face à votre maladie (géré « fait avec ») ?

Très bon  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Très mauvais

## RAID SCORING AND CALCULATION RULES

The RAID is calculated based on 7 Numerical rating scales (NRS) questions. Each NRS is assessed as a number between 0 and 10. The 7 NRS correspond to pain, function, fatigue, sleep, emotional well-being, physical well-being, and coping/self-efficacy.

### 1. Calculation

RAID final value =  
 (pain NRS value (range 0-10) x 0.21) + (function NRS value (range 0-10) x 0.16)  
 + (fatigue NRS value (range 0-10) x 0.15) + (phys well being NRS value (range 0-10) x 0.12) + (sleep NRS value (range 0-10) x 0.12) + (emotional well being NRS value (range 0-10) x 0.12) + (coping NRS value (range 0-10) x 0.12).

Thus, the range of the final RAID value is 0-10 where higher figures indicate worse status.

### 2. Missing data imputation

If one of the 7 NRS values composing the RAID is missing, the imputation is as follows:

- a. calculate the mean value of the 6 other (non-missing) NRS (range, 0-10)
- b. impute this value for the missing NRS
- c. Then, calculate the RAID as explained above.

If 2 or more of the NRS are missing, the RAID is considered as missing value (no imputation).

## **ANNEXE XI : Echelle d'évaluation de l'impotence fonctionnelle HAQ**

Ce questionnaire est destiné à connaître les répercussions de votre maladie sur vos capacités à effectuer les activités de la vie quotidienne.

***Veillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.***

	Sans AUCUNE difficulté	Avec QUELQUE Difficulté	Avec BEAUCOUP de difficulté	INCAPABLE de le faire
<b>S'HABILLER ET SE PREPARER</b> Etes-vous capable de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?</li> <li>• vous laver les cheveux ?</li> </ul>	<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>
<b>SE LEVER</b> Etes-vous capable de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• vous lever d'une chaise ?</li> <li>• vous mettre au lit et vous lever du lit ?</li> </ul>	<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>
<b>MANGER</b> Etes-vous capable de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• couper votre viande ?</li> <li>• porter à votre bouche une tasse ou un verre plein ?</li> <li>• ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?</li> </ul>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>MARCHER</b> Etes-vous capable de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• marcher en terrain plat à l'extérieur ?</li> <li>• monter 5 marches ?</li> </ul>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>HYGIENE :</b> Etes-vous capable de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• vous laver et vous sécher entièrement ?</li> <li>• prendre un bain</li> <li>• vous asseoir et vous relever des toilettes</li> </ul>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>ATTRAPER :</b> Etes-vous capable de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?</li> <li>• vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?</li> </ul>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

	Sans AUCUNE difficulté	Avec QUELQUE Difficulté	Avec BEAUCOUP de difficulté	INCAPABLE de le faire
<b>PREHENSION</b> Etes-vous capable de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• ouvrir une porte de voiture ?</li> <li>• dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois</li> <li>• ouvrir et fermer un robinet ?</li> </ul>	<input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>
<b>AUTRES ACTIVITES</b> Etes-vous capable de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• faire vos courses ?</li> <li>• monter et descendre de voiture ?</li> <li>• faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?</li> </ul>	<input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>

**Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :**

- Canne
- Accessoire pour s'habiller (crochet à bouton ou à fermeture-éclair, chausse-pied à long manche...)
- Déambulateur
- Ustensile spécialement adapté
- Béquilles
- Chaise spécialement adaptée
- Chaise roulante
- Autre(s) (préciser) : .....

**Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un**

- S'habiller et se préparer
- Manger
- Se lever
- Marcher

**Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :**

- Siège de W-C surélevé
- Poignée ou barre de baignoire
- Siège de baignoire
- Instrument à long manche pour attraper les objets
- Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)
- Instrument à long manche dans la salle de bain
- Autre(s) (préciser) : .....

**Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :**

- Hygiène
- Saisir et ouvrir des objets

Atteindre et attraper  
Courses et tâches ménagères



### **Méthode de calcul**

A chaque question est allouée la note suivante :

0 = sans aucune difficulté

1 = avec quelque difficulté

2 = avec beaucoup de difficulté

3 = incapable de le faire

La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à la plus forte note des questions de ce domaine. S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier, la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).

La notion de la nécessité de l'aide d'une tierce personne et/ou du recours à des appareils peut modifier ce système de cotation. Dans ce cas, le score pour le domaine concerné doit être au moins égal à 2 (on attribue le score de 3 si la plus forte note est égale à 3 ; dans tous les autres cas on attribue le score de 2).

L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier).

Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.



**(Conseil national de l'ordre des médecins)**

**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.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

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

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

## RESUME

**CONTEXTE** : plusieurs facteurs prédictifs de réponse aux anti-TNF dans les RIC sont bien connus. La composition corporelle est modifiée sous ces traitements.

**OBJECTIFS** : confronter l'expérience du service de Rhumatologie du CHU de Clermont-Ferrand à la littérature concernant les facteurs prédictifs de réponse aux anti-TNF dans la PR et les SA. Analyser l'évolution de la composition corporelle sous anti-TNF.

**METHODE** : patients de la cohorte RCVRIC (service de Rhumatologie, CHU Clermont-Ferrand), sous anti-TNF depuis 6 mois. Pour la PR, critère de jugement principal : réponse EULAR à T6 ; pour la SA : réponses BASDAI 50 et ASDAS-CRP à T6 et. Etudiés dans les 2 RIC : âge, genre, tabagisme, poids, IMC, composition corporelle, CRP, VS, vitamine D, type d'anti-TNF, HAD, FIRST. Pour la PR : FR, anti-CCP, érosions, DAS28, CDAI, SDAI, NAD, NAG, EVA activité, RAID, HAQ, DMARDS ; pour la SA : HLA B27, sacro-illite, BASDAI, BASFI, BASMI, ASDAS, NAD, NAG.

**RESULTATS** : 66 PR incluses : 78,8% de répondeurs à T6. Facteurs significatifs prédictifs de réponse : DAS28-VS ( $p = 0,04$ ), DAS28-CRP ( $p = 0,039$ ), étanercept ( $p = 0,04$ ). Données de composition corporelle non significativement associées à la réponse. 120 SA axiales incluses : 55% de répondeurs BASDAI 50. Plus de symptômes dépressifs ( $p = 0,021$ ) et IMC plus élevé ( $p = 0,044$ ) chez les non répondeurs, FFMI plus bas chez les répondeurs ( $p = 0,036$ ).

Evolution de la composition corporelle : PR : augmentation du SAT ( $p = 0,026$ ) ; SA : augmentation du poids et de l'IMC ( $p < 0,001$ ), de la masse maigre ( $p = 0,03$ ), du FFMI ( $p = 0,011$ ) et du SMI ( $p = 0,024$ ).

**CONCLUSION** : Dans la PR, DAS28-CRP et DAS28-VS, étanercept significativement associés à la bonne réponse. Dans la SA, symptômes dépressifs, IMC élevé et FFMI bas significativement associés à la mauvaise réponse.

### Mots clés :

Polyarthrite rhumatoïde

Anti-TNF

Obésité

Spondyloarthropathies

Composition corporelle

Activité de la maladie