



HAL
open science

Impact des antibiotiques antituberculeux avant la mise en place d'un Bdmard sur le maintien thérapeutique de la spondyloarthrite axiale : une étude rétrospective contrôlée

Claire Hoebeke

► **To cite this version:**

Claire Hoebeke. Impact des antibiotiques antituberculeux avant la mise en place d'un Bdmard sur le maintien thérapeutique de la spondyloarthrite axiale : une étude rétrospective contrôlée. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04782167

HAL Id: dumas-04782167

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04782167v1>

Submitted on 14 Nov 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

ANNEE 2024 - N° 24 – 118

*IMPACT DES ANTIBIOTIQUES ANTITUBERCULEUX AVANT LA MISE EN PLACE D'UN bDMARD
SUR LE MAINTIEN THERAPEUTIQUE DE LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE : UNE ETUDE
RETROSPECTIVE CONTROLEE*

Mention D.E.S. De Rhumatologie

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2024 à 17h30

Pour obtenir le Diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Claire HOEBEKE

Née le 25/12/1996 à AIX-EN-PROVENCE (*Bouches-du-Rhône*)

La composition du jury est la suivante :

Président :	Clément PRATI	Professeur des Universités
Directeur de la thèse :	Frank VERHOEVEN	Maître de conférences
Juges :	Daniel WENDLING	Professeur des Universités
	Thomas LERICHE	Docteur en médecine

DIRECTEUR	PROFESSEUR THIERRY MOULIN	
DIRECTEURS ADJOINTS	PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	MME CAROLE COINTEAU	
DEPARTEMENT MEDECINE		
	PROFESSEUR MALIKA BOUHADDI	DIRECTRICE DES ÉTUDES
	PROFESSEUR JEAN-PAUL FEUGEAS	ASSESSEUR 1ER CYCLE
	PROFESSEUR MARIE-FRANCE SERONDE	ASSESEURS 2EME CYCLE
	PROFESSEUR CATHERINE CHIROUZE	ASSESEURS 3EME CYCLE
	PROFESSEUR BENOIT DINET	COORDINATEUR MEDECINE GENERALE
DEPARTEMENT PHARMACIE		
	PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
	PROFESSEUR LHASSANE ISMAILI	DIRECTEUR DES ETUDES
	PROFESSEUR SAMUEL LIMAT	COORDINATEURS 3E CYCLE
	PROFESSEUR VIRGINIE NERICH	
DEPARTEMENT MAÏEUTIQUE		
	MARILIA GIRAULT (SAGE-FEMME)	DIRECTRICE DEPARTEMENT
DEPARTEMENT ODONTOLOGIE		
	DOCTEUR EDOUARD EUVRARD (PAST)	DOYEN ODONTOLOGIE
	DOCTEUR SOPHIE PECHOUX (PAST)	
DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION		
	ALEXANDRE KUBICKI (MCF)	DIRECTEUR DEPARTEMENT
ORTHOPHONIE	PROFESSEUR ELOI MAGNIN	COORDINATEUR PEDAGOGIQUE
KINESITHERAPIE	YOSHIMASA SAGAWA (MCF)	COORDINATRICE PEDAGOGIQUE
ERGOTHERAPIE	JULIE LAPREVOTTE (MAST)	COORDINATRICE PEDAGOGIQUE
PSYCHOMOTRICITE	CLEMENCE VAILLIER (MAST)	COORDINATRICE PEDAGOGIQUE
DEPARTEMENT SCIENCES INFIRMIERES		
	ALINE CHASSAGNE (MCF)	DIRECTRICE DEPARTEMENT
	DOCTEUR ANTOINE THIERY-VUILLEMIN (MCU-PH)	
	PROFESSEUR FABRICE VUILLIER	COORDINATEUR PEDAGOGIQUE IPA

DEPARTEMENT DE PEDAGOGIE

PROFESSEUR CLEMENT PRATI
PROFESSEUR SEBASTIEN PILI-FLOURY
PROFESSEUR BENOIT DINET
DOCTEUR FRANK VERHOEVEN
MARC PUDLO (PHARMACIE)
LAURENCE GANDON (INFIRMIER)

COORDONATEUR DU
CENTRE DE SIMULATION

RELATIONS HUMAINES DE L'UFR

PROFESSEUR SYLVIE NEZELOF

ASSESEUR

COMMISSION SCIENTIFIQUE DE L'UFR

PROFESSEUR VIRGINIE WESTEEL

ASSESEUR RECHERCHE -
PRESIDENTE
VICE-PRESIDENT

PROFESSEUR FREDERIC AUBER

CHARGES DE MISSIONS

*FORMATION CONTINUE
HISTOIRE DE LA MEDECINE*

MME SYLVIE BOBILLIER-CHAUMONT (MCF)

COORDINATEUR

RELATIONS INTERNATIONALES

PROFESSEUR LAURENT TATU
DOCTEUR OLEG BLAGOSKLONOV (MCU-
PH)

COORDINATEUR
COORDINATEUR

ALUMNI-USB

PROFESSEUR GILLES CAPELLIER
PROFESSEUR GABRIEL CAMELOT
(EMERITE)

COORDINATEUR
PRESIDENT HONORAIRE

MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Olivier	ADOTEVI	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	AUBER	CHIRURGIE INFANTILE
M.	François	AUBIN	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
M.	Jamal	BAMOULID	IMMUNOLOGIE
Mme	Cindy	BARNIG	PNEUMOLOGIE
Mme	Djamila	BENNABI	PSYCHIATRIE ADULTES
M.	Guillaume	BESCH	ANESTHESIE REANIMATION
M.	Frédéric	BIBEAU	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
Mme	Alessandra	BIONDI	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Christophe	BORG	CANCÉROLOGIE
M.	Kévin	BOUILLER	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Hatem	BOULAHDOUR	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
Mme	Catherine	CHIROUZE	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Romain	CHOPARD	CARDIOLOGIE
Mme	Cécile	COURIVAUD	NÉPHROLOGIE
M.	Siamak	DAVANI	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Eric	DECONINCK	HÉMATOLOGIE
M	Eric	DELABROUSSE	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Thibaut	DESMETTRE	MÉDECINE D'URGENCE (DISPONIBILITE)
M.	Vincent	DI MARTINO	HÉPATOLOGIE
M.	Alexandre	DOUSSOT	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
M.	Didier	DUCLoux	NÉPHROLOGIE
M.	Jean-Paul	FEUGEAS	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M	Patrick	GARBUIO	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Anne-Sophie	GAUTHIER	OPHTALMOLOGIE
M.	Emmanuel	HAFFEN	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Bruno	HEYD	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Didier	HOCQUET	HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
Mme	Katy	JEANNOT	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M	François	KLEINCLAUSS	UROLOGIE
M.	Paul	KUENTZ	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
M.	Zaher	LAKKIS	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
M.	Daniel	LEPAGE	ANATOMIE
M.	Quentin	LEPILLER	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE, HYGIENE HOSPITALIERE
M.	Aurélien	LOUVRIER	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Eloi	MAGNIN	NEUROLOGIE
Mme	Nadine	MAGY-BERTRAND	MEDECINE INTERNE
M.	Frédéric	MAUNY	BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MÉDICALE
M.	Nicolas	MENEVEAU	CARDIOLOGIE
M.	Christophe	MEYER	CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Fabrice	MICHEL	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
Mme	Laurence	MILLON	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
M.	Nicolas	MOTTET	GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

M.	Thierry	MOULIN	NEUROLOGIE
M	Laurent	OBERT	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Andréas	PERROTTI	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
M.	Sébastien	PILI-FLOURY	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	Gaël	PITON	MEDECINE INTENSIVE REANIMATION
M.	Clément	PRATI	RHUMATOLOGIE
M	Jean-Luc	PRETET	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Rajeev	RAMANAH	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Simon	RINCKENBACH	CHIRURGIE VASCULAIRE
M	Emmanuel	SAMAIN	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
Mme	Marie-France	SERONDE	CARDIOLOGIE
M	Laurent	TATU	ANATOMIE
M.	Laurent	TAVERNIER	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M.	Thierry	THEVENOT	HÉPATOLOGIE
M.	Laurent	THINES	NEUROCHIRURGIE
M.	Gérard	THIRIEZ	PÉDIATRIE
M.	Pierre	TIBERGHIE	IMMUNOLOGIE
M.	Eric	TOUSSIROT	THÉRAPEUTIQUE
M.	Pierre	VANDEL	PSYCHIATRIE d'ADULTES (DISPONIBILITE)
M.	Fabrice	VUILLIER	ANATOMIE
Mme	Lauriane	VULLIEZ COADY	PEDO-PSYCHIATRIE
Mme	Lucine	VUITTON	GASTRO-ENTEROLOGIE
Mme	Virginie	WESTEEL-KAULEK	PNEUMOLOGIE

PROFESSEURS EMÉRITES

M.	Jean-Luc	BRESSON	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M	Gilles	CAPELLIER	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
M.	Jean-Luc	CHOPARD	MEDECINE LEGALE
M.	Alain	CZORNY	NEUROCHIRURGIE
M.	Bernard	DELBOSC	OPHTALMOLOGIE
M.	Gilles	DUMOULIN	PHYSIOLOGIE
M.	Dominique	FELLMANN	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M.	Georges	MANTION	CHIRURGIE GÉNÉRALE
Mme	Christiane	MOUGIN	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Bernard	PARRATTE	ANATOMIE
M.	Patrick	PLESIAT	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Christophe	ROUX	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Daniel	SECHTER	PSYCHIATRIE D'ADULTES
M	François	SCHIELE	CARDIOLOGIE
Mme	Dominique	VUITTON	IMMUNOLOGIE
M.	Daniel	WENDLING	RHUMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	Clotilde	AMIOT	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
Mme	Anne-Pauline	BELLANGER	PARASITOLOGIE
M.	Matthieu	BEREAU	THERAPEUTIQUE
Mme	Sophie	BOROT	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
Mme	Malika	BOUHADDI	PHYSIOLOGIE
Mme	Eleonore	BRUMPT	ANATOMIE
M.	Paul	CALAME	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
M.	Yann	CHAUSSY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Guillaume	CHARBONNIER	NEUROLOGIE
M.	Alain	COAQUETTE	VIROLOGIE
Mme	Elsa	CURTIT	CANCÉROLOGIE
M.	Etienne	DAGUINDAU	HEMATOLOGIE
M.	Maxime	DESMARETS	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMISE DE LA SANTE ET PREVENTION
Mme	Irène	GALLAIS-SEREZAL	DERMATO-VENERELOGIE
Mme	Julie	GIUSTINIANI	PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE
M.	François	LOISEL	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Tania	MARX	MEDECINE D'URGENCE
Mme	Elisabeth	MEDEIROS	NEUROLOGIE
M	Patrice	MURET	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Mme	Charlée	NARDIN	DERMATOLOGIE
M.	Fabien	PELLETIER	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
Mme	Isabelle	PLUVY	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE
Mme	Anaïs	POTRON	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Zohair	SELMANI	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Antoine	THIERY-VUILLEMIN	CANCÉROLOGIE (DISPONIBILITE)
Mme	Célia	TURCO	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE CLINIQUE
M.	Frank	VERHOEVEN	RHUMATOLOGIE
Mme.	Delphine	WEIL- VERHOEVEN	HEPATOLOGIE
M	Hadrien	WINISZEWSKI	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Rémi	BARDET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Francis	BERTHIER	PR associé ANESTHESIE-REANIMATION
Mme	Anne-Lise	BOLOT	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Marion	BONVALOT	MCF ASSOCIE MEDECINE GENERALE
M.	Benoit	DINET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Catherine	GAY	PR associé GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
M.	Marc André	GOLTZENE	MCF associé Médecine et santé au travail
M.	Abdo	KHOURY	PR associé Médecine d'urgence
Mme	Aurore	LEBEAU-JEUNET	MCF ASSOCIE MEDECINE GENERALE
M.	Thierry	LEPETZ	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	José-Philippe	MORENO	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Jean-Michel	PERROT	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thomas	RODRIGUEZ	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE

PHARMACIE

PROFESSEURS

M.	Xavier	BERTRAND	MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE
Mme	Céline	DEMOUGEOT	PHARMACOLOGIE
Mme	Francine	GARNACHE-OTTOU	HÉMATOLOGIE
Mme	Corine	GIRARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Yann	GODET	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	GRENOUILLET	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
M.	Yves	GUILLAUME	CHIMIE ANALYTIQUE
M.	Lhassane	ISMAILI	CHIMIE ORGANIQUE
M.	Samuel	LIMAT	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Frédéric	LIRUSSI	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
M.	Dominique	MEILLET	PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
Mme	Virginie	NERICH	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Yann	PELLEQUER	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Bernard	REFOUVELET	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
Mme	Marie-Christine	WORONOFF-LEMSI	PHARMACIE CLINIQUE

PROFESSEUR EMÉRITE

Mme	Laurence	NICOD	BIOLOGIE CELLULAIRE
-----	----------	--------------	---------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES

Mme	Aurélié	BAGUET	BIOCHIMIE
M.	Arnaud	BEDUNEAU	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Laurent	BERMONT	BIOCHIMIE
M.	Oleg	BLAGOSKLONOV	BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
Mme	Oxana	BLAGOSKLONOV	GÉNÉTIQUE
Mme	Céline	BOUVIER-SLEKOVEC	HYGIENE PREVENTION RISQUES INFECTIEUX
M.	Eric	CAVALLI	CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE
Mme	Anne-Laure	CLAIRET	PHARMACIE CLINIQUE
Mme	Sylvie	SYLVIE BOBILLER - CHAUMONT	PHYSIOLOGIE
Mme	Jeanne	GALAINÉ	IMMUNOLOGIE
Mme	Marie	KROEMER	PHARMACIE CLINIQUE
Mme	Jennifer	LAGOUTTE-RENOSI	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
Mme	Isabelle	LASCOMBE	BIOCHIMIE / ISIFC
Mme	Carole	MIGUET ALFONSI	TOXICOLOGIE
M.	Johnny	MORETTO	PHYSIOLOGIE
M.	Brice	MOULARI	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Frédéric	MUYARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Marc	PUDLO	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
M.	Florian	RENOSI	HÉMATOLOGIE
MME	Nathalie	RUDE	BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatISTIQUES
M.	François	SENEJOUX	PHARMACOGNOSIE
Mme	Perle	TOTOSON	PHARMACOLOGIE

ODONTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

MME	DINA	IANDOLO	ODONTOLOGIE
M.	Gwenael	ROLIN	PHARMACIE

–ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

Mme	Chérine	ABDEL MALAK	CHIRURGIE ORALE PARODONTOLOGIE
Mme	Hélène	BIGEARD-JOUFFROY	PARODONTOLOGIE
M.	Edouard	EUVRARD	CHIRURGIE ORALE (ODONTOLOGIE)
M.	Alfredo	IANDOLO	DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE
Mme	Sophie	PECHOUX	DENTISTERIE RESTAURATRICE (ODONTOLOGIE)
Mme	Christine	ROMAGNA	CHIRURGIE ORALE
M.	Thierry	ROOS	DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M	Lionel	PAZART	PAST PHARMACIE SCIENCES DU MEDICAMENT
Mme	Anne-Charlotte	GRILLON	PAST PHARMACIE CLINIQUE – OFFICINE

PROFESSIONS DE SANTE

Mme	Aline	CHASSAGNE	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES INFIRMIERES
M.	Alexandre	KUBICKI	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
M.	Yoshimasa	SAGAWA JUNIOR	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
MME	Julie	LAPREVOTTE	MAST ERGOTHERAPIE
MME	Aude	GONCALVES	MAST ERGOTHERAPIE
MME	Elodie	DAMBRINE	MAST ERGOTHERAPIE
MME	Clémence	VAILLIER	MAST PSYCHOMOTRICITE
M	Pierrick	BOYER	MAST PSYCHOMOTRICITE
MME	Lola	VUILLAUME	MAST PSYCHOMOTRICITE
M.	Jean	MAILLET-CONTOZ	MAST SCIENCES INFIRMIERES
MME	Virginie	HURTARD	MAST SCIENCES INFIRMIERES

AUTRES ENSEIGNANTS

MME	Vanessa	MARTIN	PROFESSEUR AGREGEE ANGLAIS
M.	Charles Dale	SANTANA	PROFESSEUR CERTIFIE ANGLAIS
M.	Gulcin	KABAKCI	PROFESSEUR CERTIFIEE ANGLAIS
M.	Keith	BRAND	PROFESSEUR CERTIFIE ANGLAIS

Remerciements

Au **Professeur PRATI**, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ma thèse. Votre accompagnement et votre disponibilité tout le long de mon internat m'ont permis d'en être là aujourd'hui.

Au **Professeur WENDLING**, merci pour votre dévouement pour la rhumatologie et l'enseignement que vous nous apportez chaque jour, toujours avec bienveillance. Vous êtes et resterez un exemple pour nous.

Au **Docteur VERHOEVEN**, de m'avoir proposé ce sujet de thèse et m'avoir accompagné dans ce travail avec beaucoup d'implication. Ton enthousiasme à ce sujet était très motivant pour mener ce travail à bien.

Au **Docteur LERICHE**, merci d'avoir accepté d'être présent dans mon jury aujourd'hui. Ta spontanéité et ton dynamisme dans le service étaient très motivants durant cet internat. A notre amitié, qui durera je l'espère.

A l'équipe de Rhumatologie du CHU de Besançon

Au **Docteur CHOUK, Docteur HANSMAENNEL et Docteur FAKIH**, merci pour vos conseils et votre accompagnement pendant mon internat. Une attention particulière à toi, Olivier, présent dès mon premier semestre en tant qu'interne. J'ai toujours admiré ta curiosité, ton intelligence et te remercie pour ta pédagogie et la passion que tu as pour la rhumatologie, qui est communicante.

A **Pascale, Nathalie et Asli**, élues meilleures secrétaires du CHU, merci pour votre gentillesse.

A notre kinésithérapeute remarquable, **Marie**, pour ton investissement dans le service de rhumatologie.

A toute l'**équipe paramédicale** du service de rhumatologie, pour votre bienveillance.

A ma famille

A **mes parents**, merci d'avoir toujours été là pour moi, d'être toujours à l'écoute quand j'en ai besoin et d'être toujours les meilleurs parents du monde. Je suis reconnaissante d'être votre fille et j'espère vous rendre fière aujourd'hui. Je n'aurais pas réussi tout ça sans vous, merci pour votre soutien et vos encouragements que vous me donnez au quotidien même à distance... Tout ce travail c'est grâce à vous. Je vous aime.

À mes sœurs, **Célia et Justine**, de m'avoir inspiré toute mon enfance. Je ne vais pas abuser non plus car c'est pénible parfois de recevoir de l'eau en pleine figure à table, quand on me fait prendre des chemins en pointillé ou qu'on m'appelle Nadège... je vous aime quand même très fort.

A **mes grands-parents**, pour leur accompagnement et leur soutien inconditionnel. Merci pour ces moments passés ensemble à Besançon, à jouer aux cartes, ces sorties à vélo et l'amour que vous me donnez quand j'en ai le plus besoin.

A **Nicolas**, merci d'être à mes côtés, loin des yeux mais si prêt du cœur, depuis le début de cet internat. Merci de croire en moi et en nous chaque jour, pour ton écoute, tes conseils et pour tout ce que nous avons partagé jusqu'à maintenant. J'ai de la chance de t'avoir à mes côtés aujourd'hui et j'espère pour encore très longtemps. Je t'aime.

A **Sylvain**, pour ta joie de vivre et ton calme à toute épreuve, même quand on te charrie (un peu trop souvent). Et à notre nouveau système solaire, **Julia**, que j'aime déjà tellement.

A mes cousins, **Agathe, Clément, Laura, Audrey, Lionel et Mickael**, pour tous ces souvenirs d'enfance qui font ce que je suis aujourd'hui.

A **Monique**, ma marraine, et **Patrick**, pour votre présence aujourd'hui, merci pour votre soutien.

A **Frédéric**, mon parrain, pour ta générosité et ta bienveillance toute mon enfance.

A **Jacques** d'être présent ce jour et **Martine**, dans nos cœurs aujourd'hui, pour ta profonde gentillesse.

A **Aline, Philippe, Alexandre et Margaux**, merci pour vos encouragements et votre soutien depuis le début de ces études. Merci pour votre gentillesse, votre générosité et pour tous ces bons moments passés ensemble et tous ceux à venir.

A mes amis

A mes copines depuis toujours, **Ilona, Adeline, Léa et Anaïs** d'avoir été là depuis le début. Merci d'être les meilleures amies du monde malgré ces études qui nous ont parfois éloignées, mais les retrouvailles de la brochette permettent de tout rattraper. Merci pour toutes ces années passées ensemble, de nos années lycées à aujourd'hui, et pour toutes celles à venir.

A mes amis d'études, **Léa, Enora, Laetitia, Vincent, Noémie, Etienne, Eva-Marie, Bertrand et Juliette** pour ces fous rires à chaque fois qu'on se retrouve.

A **Juliane**, ma co-équipière Bisontine, je suis chanceuse de t'avoir rencontrée dès le début de mon internat. Les pauses café, nos commérages et nos astuces shopping vont me manquer...

A mes co-internes de rhumatologie, **Achille, Léa, Clémentine, Pauline, Clara, Arthur, Fred et Jean-Guislain** pour ces semestres passés ensemble toujours dans la bonne humeur.

A mes co-internes de dermatologie, **Thomas, Merryll, Anatole, Victor, Charlotte et Claire**, merci pour cet accueil adorable dans le monde de la dermatologie, sûrement mon meilleur semestre à vos côtés.

A l'équipe du **service de Rhumatologie de Marseille** pour votre accueil lors d'un semestre au cours duquel vous m'avez tant appris.

Merci à mes amis rencontrés pendant l'internat.

Et à tous ceux qui sont présents aujourd'hui et que je n'ai pas cité, merci pour votre soutien.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité, dans l'exercice de la Médecine.

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

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont 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 !

Table des matières

1. Contexte scientifique.....	1
2. Objectif	4
3. Article	5
4. Discussion	17
5. Conclusion	21
6. Annexes	23
7. Bibliographie.....	25

Liste des abréviations

Anti-TNF = Tumor Necrosis Factor Inhibitors

ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society

AxSpA = Axial Spondyloarthritis

bDMARDs = Biological disease-modifying antirheumatic drugs

CRP = C-Reactive Protein

D2T = Difficult to Treat

EULAR = European Alliance of Association of Rheumatology

HLA = Human Leucocyte Antigen

IBD = Inflammatory bowel disease

IGRA = Interferon Gamma Release Assay

IMC (BMI) = Body Mass Index

IRM (MRI) = Magnetic Resonance Imaging

NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drugs

SpA = Spondyloarthritis

tsDMARDs = targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs

VS = sedimentation velocity

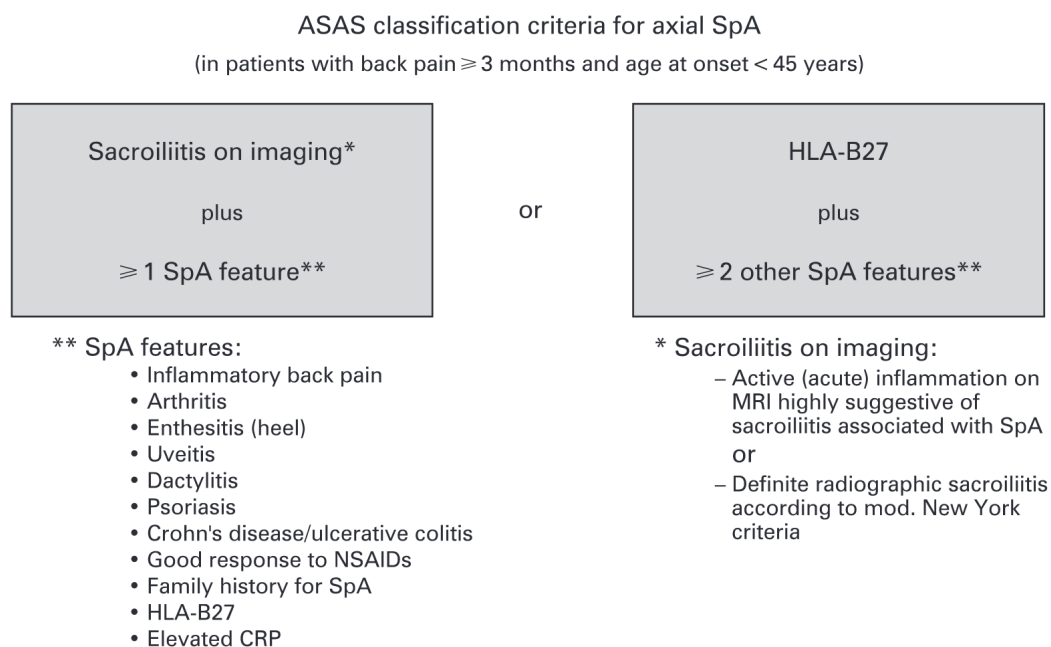
1. Contexte scientifique

1.1. Généralités

La spondylarthrite (SpA) est un groupe de maladies rhumatismales inflammatoires comprenant la spondylarthrite axiale (axSpA), le rhumatisme psoriasique, la SpA associée à une maladie inflammatoire de l'intestin, l'arthrite réactionnelle, le syndrome SAPHO, la SpA indifférenciée et l'arthrite juvénile idiopathique.

L'axSpA est fréquente en France métropolitaine (1) avec une prévalence estimée de 0,15% pour la spondylarthrite ankylosante (ou spondyloarthrite axiale radiographique), et de 0,3% pour l'ensemble des SpA (2).

Les critères de classification 2009 de l'ASAS pour l'axSpA comprennent des lombalgies chroniques d'une durée supérieure à 3 mois, un âge d'apparition inférieur à 45 ans et des signes d'imagerie (radiographie ou IRM) de sacroiliite ou un HLA-B27 positif en présence d'autres caractéristiques cliniques de l'axSpA.



Sensitivity 82.9%, specificity 84.4%; n = 649 patients with chronic back pain and age at onset < 45 years. Imaging arm (sacroiliitis) alone has a sensitivity of 66.2% and a specificity of 97.3%.

** Note: Elevated CRP is considered a SpA feature in the context of chronic back pain

Une biothérapie est parfois nécessaire chez ces patients atteints de spondyloarthrite. Le bilan pré-thérapeutique implique la recherche d'une tuberculose latente par la réalisation d'un quantiféron ou test de libération d'interféron gamma (IGRA). La positivité de ce test nécessite la mise en place d'un traitement antibiotique par Rifampicine et Isoniazide pendant au moins 3 semaines avant l'instauration du biomédicament (3).

1.2. Physiopathologie

La physiopathologie de la spondyloarthrite inclue de multiples acteurs cellulaires et tissulaires dont le tube digestif (4).

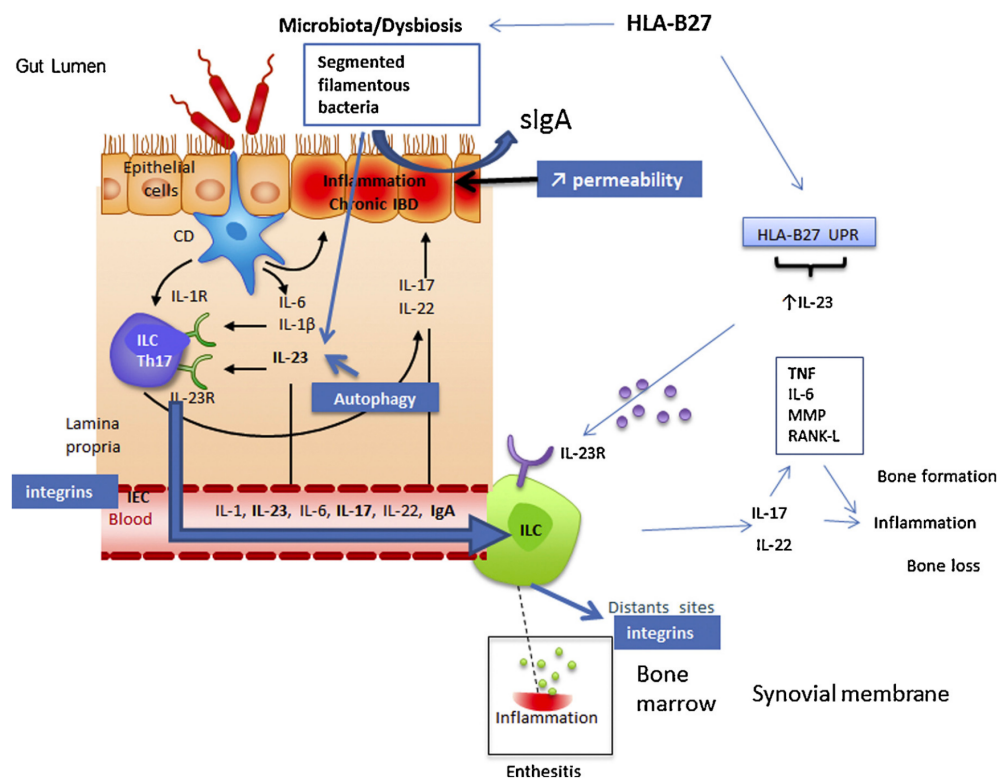


Fig. 1. Simplified diagram recapitulating current data on the pathophysiology of relationships between the gut and spondyloarthritis: relations linking the gut microbiota, local immune modifications, and recirculation of lymphoid cells expressing the IL-23 receptor. ILC, innate lymphoid cell; IEC, intestinal epithelial cell; sIgA, secretory IgA.

Le concept de l'axe intestin-enthèse implique une inflammation digestive secondaire à une dysbiose colique. Cette dysbiose est responsable d'une augmentation de la perméabilité intestinale conduisant

à une augmentation de la translocation bactérienne (5,6). Cette translocation bactérienne va activer l'immunité innée, polarisant ainsi la réponse immunitaire vers l'axe IL23/TH17 (7). Les connexions entre le tube digestif et l'enthèse sont nombreuses et décrites depuis plusieurs années. L'intestin des patients connus pour une spondyloarthrite est le siège d'une inflammation asymptomatique dans près de 60% des cas (8). Aussi, la présence de HLA B27 est en partie responsable d'une dysbiose colique spécifique de l'axSpA (9).

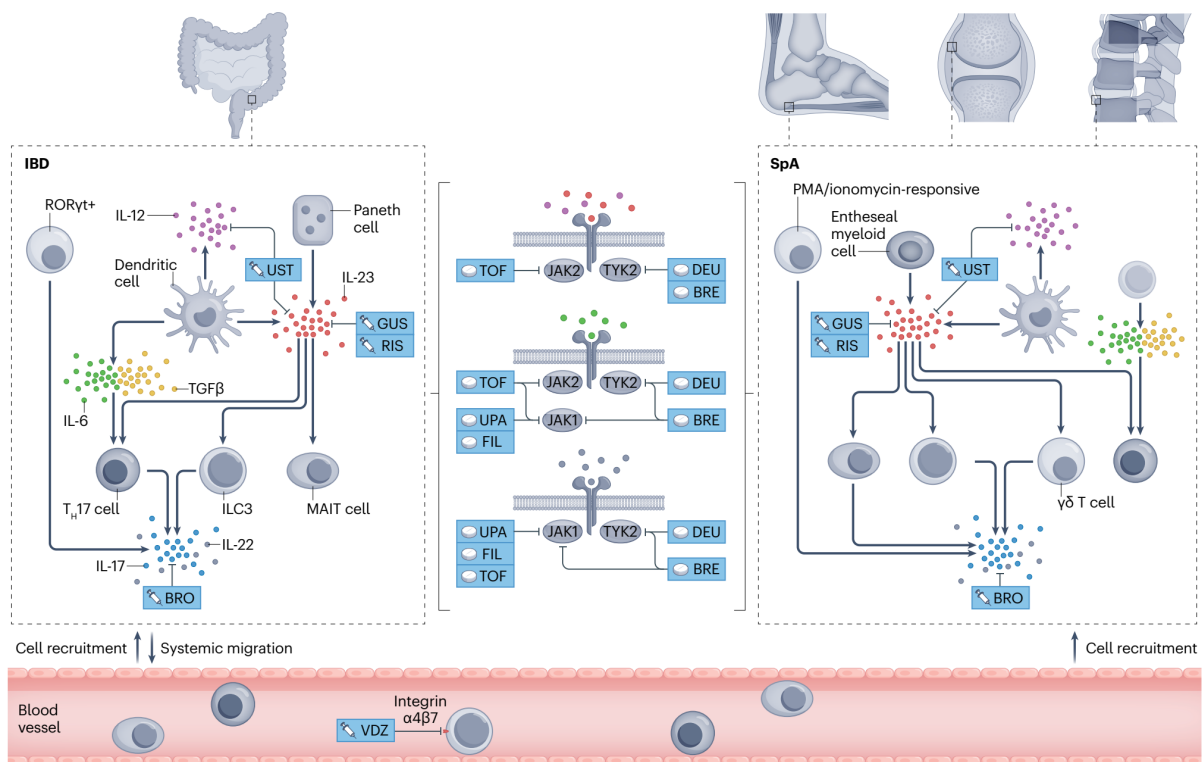


Fig. 1 | IL-23 and IL-17 pathways and therapeutic targets in spondyloarthritis and inflammatory bowel disease.

Or, le microbiote favorise le développement et l'éducation du système immunitaire. En ce qui concerne les cellules immunitaires adaptatives, l'activité des lymphocytes T est gravement altérée par la perturbation du dialogue entre le système immunitaire et le microbiote.

De nombreuses études ont démontré des modifications de la composition du microbiote induites par un traitement anti-TNF chez des patients atteints de MICI (10-13) et dans les cas de spondyloarthrite (14) ou de polyarthrite rhumatoïde (15). Mais la modification de la composition du microbiote intestinal pourrait être responsable de la modification de la réponse au traitement anti-TNF, comme dans le cas d'une exposition aux antibiotiques.

Par ailleurs, deux études ont montré qu'en cas de polyarthrite rhumatoïde, le fait d'avoir une tuberculose latente (et de l'avoir traitée au préalable) était associé à une survie plus faible du biomédicament (3, 16). Cette survie plus faible peut s'expliquer de deux manières, soit par une augmentation des cas incidents de réactivation tuberculeuse, soit par une moins bonne réponse due à un événement extérieur comme la modification du microbiote par l'antibiothérapie initiale.

1.3. Hypothèse

Il existe donc un lien physiopathologique certain entre la SpA et le tube digestif. L'utilisation d'une antibiothérapie peut altérer la barrière intestinale et donc la réponse au traitement anti-TNF.

2. Objectif

L'objectif de cette étude était donc de comparer le maintien thérapeutique des anti-TNF chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale et ayant bénéficié ou non d'un traitement antibiotique dans le cadre d'une tuberculose latente à un an.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer la proportion de patients toujours sous traitement à deux ans et les facteurs associés au maintien thérapeutique.

3. Article

Impact of anti-tuberculosis prophylactic antibiotherapy before starting bDMARDs on therapeutic maintenance in axial spondyloarthritis: a retrospective controlled study

Claire Hoebeke¹, Mickael Chouk¹, Clément Prati^{1, 2},
Daniel Wendling¹, Frank Verhoeven^{1, 2}

1: Department of Rheumatology, CHU de Besançon, 3 boulevard Fleming, 25030 Besançon Cedex, FRANCE

2: Université de Franche Comté, EFS, INSERM, UMR 1098 RIGHT, F-25000 Besançon, France

Corresponding author: Frank Verhoeven (ORCID ID: 0000-0003-2708-2918)

Corresponding author's institution: Department of Rheumatology, CHRU de Besançon, 3 boulevard Fleming, 25030 Besançon Cedex, FRANCE; fax +33 (0)381 66 86 66; fverhoeven@chu-besancon.fr

Funding support: None

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Keywords: anti-tuberculosis prophylaxis, spondyloarthritis, bDMARDs, Therapeutic maintenance

Words count: 1474

Objective: To evaluate the impact of a treatment with rifampicin and isoniazide before the initiation of a treatment with anti-TNF on the therapeutic maintenance after one and two years.

Method: This retrospective monocentric study included patients with axSpA who had, or not, a positive interferon-gamma release assay (IGRA) before starting a treatment with anti-TNF. These patients (IGRA+) received a 4-weeks course of rifampicin and isoniazide before the beginning of the anti-TNF and during 3 months in total. We determine the proportion of patients still treated with anti-TNF after one and two years, and the factors associated with therapeutic maintenance. Finally, we assessed whether the presence of IGRA+ was associated to the definition of difficult to treat patients (D2T).

Results: A total of 44 patients were included, 22 axSpA patients (IGRA+) and 22 matched control (IGRA-) with a mean age of 51.8 (\pm 10.2) years old. There were significantly more syndesmophyte (19% VS 0%; $p=0.048$), more synovitis (19% VS 0%; $p=0.048$), more inflammatory bowel diseases (27% VS 0%; $p < 0.01$) and CRP was higher in the IGRA+ group (17 [3.6-33.5] VS 3.2 [1.7-15]; $p = 0.01$). Therapeutic maintenance between IGRA+ and IGRA- groups was not different at one year (62% VS 73%; $p=0.5$) and two years (33% VS 45%; $p=0.5$). Only 1 patient met the definition of D2T in the IGRA+ group.

Conclusion: There is a similar therapeutic maintenance of anti-TNF at one and two years after antibiotic therapy in axSpA. These results should be confirmed on larger cohort.

Introduction:

Spondyloarthritis (SpA) is a group of inflammatory rheumatic disease including axial spondyloarthritis (axSpA), psoriatic arthritis, spondyloarthritis associated with inflammatory bowel disease, reactive arthritis, SAPHO syndrome, undifferentiated spondyloarthritis and juvenile idiopathic arthritis. The current nomenclature is based on a phenotypic presentation taking into account the radiographic structural damage, the type of axial or peripheral damage and any extra-musculoskeletal manifestations satellite to rheumatism (1).

The pathophysiology of SpA involves the digestive tissue. Many connections between the digestive tract and the enthesis have been described for several years with the concept of the “gut-enthesis” axis. Patients with SpA presented in more than 50% of cases an asymptomatic inflammation (2). In addition, the coexistence of an inflammatory bowel disease (IBD) and SpA is described in 10% of cases (3). This digestive inflammation is concomitant to colonic dysbiosis leading to the activation of innate immunity via bacterial translocation phenomena. The dendritic cells polarized the immune response towards the IL23/Th17 axis (4). Finally, the presence of HLA B27 is, in part, responsible for a colonic dysbiosis specific to SpA (5).

Many studies have demonstrated changes in the composition of the microbiota induced by anti-TNF treatment in patients with IBD (6, 7, 8, 9) and in cases of SpA (10) or rheumatoid arthritis (11). Thus, a change in the composition of the microbiota may be responsible for modifying the response to anti-TNF treatment. Two recent studies have shown that, in case of rheumatoid arthritis, having latent tuberculosis (and having been treated it beforehand) was associated with a lower survival of the bDMARDs (12, 13). This lower survival rate can be explained by two ways, either by an increase in incident cases of active tuberculosis (13), or by a poorer response due to an external event such as the modification of the microbiota by the initial antibiotic therapy.

The aim of this study was to evaluate the therapeutic maintenance at one and two years following a 4-week course of anti-tuberculosis antibiotics prior to initiation of anti-TNF therapy, in comparison with an age- and sex-matched group.

Method:

1) Study design and Patients

An observational, retrospective study was performed using medical records from the department of Rheumatology of Besançon University Hospital. Patients with axSpA meeting the ASAS 2009 criteria (14), who were treated with anti-tuberculosis prophylactic antibiotherapy before the initiation of a bDMARDs, were identified through the intra hospital database. Each patient was matched with a control without anti-tuberculosis prophylactic antibiotherapy preceding the bDMARDs initiation, according to age and sex. Non-inclusion criteria were a pregnancy, age under 18 years old, legal incapacity or limited legal capacity, subjects unlikely to cooperate in the study and/or low cooperation anticipated by the investigator, subjects without health insurance and patients having tuberculosis disease.

2) Data collection

Data about age, disease duration, extra-musculoskeletal manifestations (psoriasis, IBD, uveitis), smoking, BMI, CRP, disease activity (ASDAS-CRP), imaging data (sacroiliitis on X ray or MRI, syndesmophyte, romanus) and NSAIDs were collected.

3) Endpoint

The primary objective of the study was to determine the proportion of patients still on treatment after one year. The secondary objectives were to determine the proportion of patients still on treatment after two years and the factors associated with therapeutic maintenance. Finally, we assessed whether the presence of IGRA+ was associated to the definition of difficult to treat patients (D2T).

We used the previously proposed definition of D2T disease, i.e. failure of ≥ 2 bDMARDs or targeted synthetic (ts)DMARDs with different mechanisms of action, or ≥ 3 b/tsDMARDs, associated with at least moderate disease activity (15).

4) Ethics

Patients and controls were informed about the use of their medical data and did not object to the study, according to Good Clinical Practice guidelines, before the start of the study. This study was performed in compliance with the Declaration of Helsinki and French legislation for the protection of personal data.

5) Statistical analysis

Quantitative variables, expressed as mean \pm standard deviation, were compared with Student's t-test or the Mann-Whitney U test, as appropriate. Qualitative variables, expressed as number and percentage, were compared using the Fisher exact test.

Kaplan-Meier survival analyses were performed to compare bDMARDs maintenance between IGRA+ versus IGRA- at W52 and W104. A value of $p < 0.05$ was considered significant. Analyses were performed using Graph Pad prism (R).

Results:

1) Clinical characteristics of patients

The characteristics of the study population are summarized in Table 1. A total of 44 patients were included, 22 axSpA patients (IGRA+) and 22 matched control (IGRA-) with a mean age of 51.8 (± 10.2) years old. The median disease duration was not different between IGRA + and IGRA- groups (42 months [6.5-123] VS 12 months [1-60]; $p=0.18$) there were significantly more syndesmophyte (19% VS 0%, $p=0.048$), more synovitis (19% VS 0%, $p=0.048$), more inflammatory bowel diseases (27% VS 0%; $p < 0.01$) and the CRP was higher in the IGRA+ group (17 mg/L [3.59-33.5] VS 3.2 mg/L [1.7-15]; $p = 0.01$). There were no differences concerning the presence of dactylitis (29% VS 9%, $p=0.13$), psoriasis (9.1% VS 9.1%, $p=1$), enthesitis (24% VS 14%, $p=0.46$), active smoking (45% VS 27%, $p=0.088$), and ASDAS CRP before the beginning of the treatment (3.94 (± 1.14) VS 3.32 (± 0.570); $p= 0.22$).

2) Therapeutic maintenance

Therapeutic maintenance at one year was 62% in the IGRA+ group and 73% in the IGRA- group ($p=0.5$) and 33% in the IGRA + group and 45% in the IGRA- group at two years ($p=0.5$) (figure 1). The reason for discontinuation of anti-TNF was uncontrolled disease and no infectious problems were reported. When looking at patients considered to be difficult-to-treat, only 1 patient met the definition in the IGRA- .

Discussion:

To our knowledge, this is the first study to focus on therapeutic maintenance in patients with SpA who received anti-tuberculosis antibiotic therapy before initiating an anti-TNF. We did not observe any statistically significant difference between the IGRA- and IGRA+ groups regarding the therapeutic maintenance of anti-TNFs.

1) Prognostic factors for poor therapeutic maintenance

We are aware of factors that have already been described in the literature as contributing to poor therapeutic maintenance, in particular the female sex, higher BMI, age, active smoking, fibromyalgia, the absence of positive signs in MRI, a high CRP level (16) and bDMARDs-naive status (17). The weight of these confounding factors is minimal in our study, given that patients were matched on sex and age. Moreover, BMI was similar between the two groups, as was smoking. Finally, there was a higher CRP and more IBD in the IGRA+ group, which did not affect therapeutic maintenance. We assessed the factors associated with better disease maintenance in the full cohort (44 patients), and found that high CRP and high ASDAS CRP were associated with better therapeutic maintenance.

2) Impact of antibiotic treatment on the microbiota

The IGRA+ group was treated with rifampicin and isoniazide for 4 weeks before starting an anti-TNF and during 3 months. A study identified that using an antibiotic for just one week can modify the microbiota that persisted six months to two years after treatment, including an alteration of diversity flora (18). This disrupts the balance of commensal populations and leads to a reduction or alteration in the communication between the gut microbiota and the underlying mucosa, which can result in decreased treatment efficacy. A recent study showed that the microbiota was modulated by bDMARDs, but also that the composition of the microbiota represented a prognostic factor for a good or poor response to treatment (19). It would therefore have been interesting to evaluate the digestive flora after 4 weeks of anti-tuberculosis prophylactic antibiotherapy and compare it with the IGRA- population in order to assess its impact on therapeutic maintenance.

Indeed, our study finds a drop in therapeutic maintenance in patients who have benefited from this type of prior antibiotic therapy but insignificantly. These results should be confirmed on larger cohort.

3) Use of NSAIDs and therapeutic maintenance

The use of NSAIDs in patients with spondyloarthritis is part of the therapeutic arsenal. Their use in combination with a bDMARD does not seem to allow better therapeutic maintenance (20). Taking NSAIDs treatment has already shown a disruption of this microbiota and therefore a modification of the inflammatory response in patients with spondyloarthritis (21, 22).

4) Limits

The results of our study are based on a small sample size, so it is difficult to draw any meaningful conclusions. The absence of stool sample and microbiota study is lacking and limit the pathophysiological hypothesis. This is also a monocentric study. Finally, we did not collect data regarding the patients' microbiota, so we cannot conclude on intestinal damage.

Conclusion:

This study evaluate the therapeutic maintenance at one and two years following a 3-week course of anti-tuberculosis antibiotics prior to initiation of anti-TNF therapy, in comparison with an age- and sex-matched group. We don't find a significative difference on therapeutic maintenance in relation with an anti-tuberculosis antibiotic therapy before the beginning of an anti-TNF in SpA. However, additional studies with a larger cohort are necessary.

References:

1. Wendling D and al. French Society for Rheumatology (SFR). Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2014 Jan;81(1):6-14.
2. De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, Veys E, Barbier F, Elewaut A. Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy. *Gastroenterology*. févr 1989;96(2 Pt 1):339-44.
3. Wendling D, and al. Impact of gut involvement in patients with high probability of early spondyloarthritis. Data from DESIR cohort. *J Rheumatol*. 2019 doi: 10.3899/jrheum.181326
4. Hecquet S, Totoson P, Martin H, Prati C, Wendling D, Demougeot C, et al. Intestinal permeability in spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. août 2021;51(4):712-8.
5. Asquith M and al. HLA Alleles Associated With Risk of Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis Influence the Gut Microbiome. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1642-1650
6. Park YE, and al. Microbial changes in stool, saliva, serum, and urine before and after anti-TNF- α therapy in patients with inflammatory bowel diseases. *Sci Rep*. 2022;12:6359.
7. Sanchis-Artero L, and al. Evaluation of changes in intestinal microbiota in Crohn's disease patients after anti-TNF alpha treatment. *Sci Rep*. 2021;11:10016.
8. Busquets D, and al. Anti-tumour Necrosis Factor Treatment with Adalimumab Induces Changes in the Microbiota of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9:899-906.
9. Schierova D, and al. Fecal Microbiome Changes and Specific Anti-Bacterial Response in Patients with IBD during Anti-TNF Therapy. *Cells*. 2021;10:3188.
10. Ditto MC, and al. Intestinal microbiota changes induced by TNF-inhibitors in IBD-related spondyloarthritis. *RMD Open*. 2021 Sep;7(3):e001755

11. Picchianti-Diamanti A, and al. *Analysis of gut microbiota in rheumatoid arthritis patients: disease-related dysbiosis and modifications induced by Etanercept.* *Sci* 2018; 19:2938.17. WHO. *Latent TB Infection : Updated and consolidated guidelines for programmatic management* World Health Organization, Geneva; 2018
12. Cantini F, and al. *Latent tuberculosis infection detection and active tuberculosis prevention in patients receiving anti-TNF therapy: an Italian nationwide survey.* *Int J Rheum Dis.* 2016; 19:799–8054.
13. Lin CT, Het al. *Predictors of drug survival for biologic and targeted synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: Analysis from the TRA Clinical Electronic Registry.* *PLoS One.* 2021 Apr 30;16(4):e0250877.
14. Wendling D and al. *French Society for Rheumatology (SFR). Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis.* *Joint Bone Spine.* 2014 Jan;81(1):6-14.
15. G. Nagy, and al, *EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis,* *Ann Rheum Dis,* 80 (2021), pp. 31-35
16. L E Kristensen, and al. *Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register.* 2010 Oct;62(10):1362-9.
17. *Gut-Microbiota-Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis,* Juanjuan Wang : 10.3390/cells12050793
18. Buffie CG, et al. *Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to Clostridium difficile-induced colitis.* *Infection and immunity.* 2012;80:62–73.
19. Vallier M, and al. *Characterisation of gut microbiota composition in patients with axial spondyloarthritis and its modulation by TNF inhibitor treatment.* *RMD Open.* 2023 Mar;9(1):e002794.

20. He-Xiang Zong , and al. *Presence of subclinical inflammation in axial spondyloarthritis patients with NSAID/anti-TNF- α drug-induced clinical remission.* 2022 May;41(5):1403-1412

21. Zoltán S Zádori, and al. *Interactions between NSAIDs, opioids and the gut microbiota - Future perspectives in the management of inflammation and pain.* 2023 Jan;241:108327.

22. Maseda D, Ricciotti E. *NSAID-Gut Microbiota Interactions.* *Front Pharmacol.* 2020;11:1153.

4. Discussion

4.1. Caractéristiques des patients

À notre connaissance, il s'agit de la première étude portant sur le maintien thérapeutique chez des patients atteints de SpA ayant reçu une antibiothérapie antituberculeuse avant de débiter un anti-TNF. Nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative entre les groupes IGRA- et IGRA+ concernant le maintien thérapeutique des anti-TNF. Cependant, les patients semblaient avoir une activité de la maladie plus importante dans le groupe IGRA +.

Nous savons que certains facteurs contribuent à un mauvais maintien thérapeutique, et notamment le sexe féminin, un IMC élevé, l'âge, le tabagisme actif, la présence d'une fibromyalgie associée, l'absence de signes positifs à l'IRM et un taux de CRP élevé au diagnostic (17). A l'inverse, le maintien thérapeutique est meilleur chez les patients naïfs de bDMARDs (18). Dans notre étude, certains de ces facteurs comme l'âge et le sexe n'ont pas eu d'influence du fait de l'appariement tout comme l'activité de la maladie qui était équivalente dans les deux groupes.

Aussi, une étude a mis en évidence que le niveau d'activité de la maladie est susceptible d'influencer la composition du microbiote intestinal des patients atteints de SpA (19) et donc la réponse inflammatoire systémique, tout comme l'utilisation d'antibiotique. Nous avons évalué les facteurs associés à un meilleur maintien de la maladie dans la cohorte complète (44 patients) et avons constaté qu'une CRP élevée et un ASDAS-CRP élevé étaient associés à un meilleur maintien thérapeutique.

En ce qui concerne les patients difficiles à traiter, un seul patient répondait à la définition dans le groupe sans antibiothérapie antérieure et, dans ce cas, la réponse thérapeutique n'a pas été obtenue à 2 ans malgré deux voies d'action différentes (anti TNF puis anti IL17). La principale cause d'arrêt était une inefficacité secondaire. Nous savons cependant que la réponse à une deuxième thérapie ciblée est meilleure lorsque la première a échoué en raison d'effets secondaires plutôt que d'une inefficacité (20).

4.2. Impact des traitements sur le microbiote

La tuberculose latente est en cause du fait de sa détection systématique par test de libération d'interféron gamma chez les patients atteints d'axSpA avec indication de traitement par bDMARD.

Ceux-ci nécessitent un traitement antibiotique, par rifampicine et isoniazide pendant 4 semaines avant de débiter un anti-TNF pour une durée totale de 3 mois de traitement (21).

Nous savons également que le microbiote est déjà différent chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire et notamment chez les personnes atteintes de SpA ou simplement porteuses du HLA-B27. Or, en cas de surabondance de bactéries, la dégradation trop importante du mucus pourrait engendrer une inflammation au niveau de l'épithélium intestinal (22, 23).

Par ailleurs, une étude a identifié que l'utilisation d'un antibiotique pendant seulement une semaine peut modifier le microbiote six mois à deux ans après le traitement, entraînant une altération de la diversité de la flore (24). Cela perturbe l'équilibre des populations commensales et conduit à une réduction ou une altération de la communication entre la flore intestinale et la muqueuse sous-jacente pouvant conduire à une réduction de l'efficacité des thérapies pharmacologiques (25). En effet, notre étude montre une baisse du maintien thérapeutique chez les patients ayant bénéficié de ce type d'antibiothérapie préalable mais de manière non significative. Ces résultats doivent être confirmés sur une cohorte plus large.

Une étude récente a également montré que le microbiote était modulé par les bDMARD, mais aussi que la composition du microbiote représentait un argument pronostique de bonne ou mauvaise réponse au traitement (26). Il aurait donc été intéressant d'évaluer la flore digestive après 3 semaines de traitement antibiotique et de la comparer à la population IGRA- afin d'évaluer son impact sur le maintien thérapeutique. Par exemple, une étude s'est intéressée à la composition du microbiote des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin et répondeurs au traitement anti-TNF- α , et un taux significativement plus élevé de *Firmicutes* (phylum), de *Clostridia* (classe) et de *Ruminococcaceae* (famille) était observé dans les selles. Ainsi, les changements du microbiote à plusieurs sites pourraient prédire l'efficacité du traitement anti-TNF- α (27).

4.3. Utilisation des AINS et maintien thérapeutique

L'utilisation d'AINS chez les patients atteints de SpA fait partie de l'arsenal thérapeutique. Leur utilisation en association avec un bDMARD ne semble pas permettre un meilleur maintien thérapeutique (28). La prise d'un traitement par AINS a déjà montré une perturbation de ce microbiote et donc une modification de la réponse inflammatoire chez les patients atteints de SpA (29, 30). Deux mécanismes différents peuvent expliquer la dysbiose induite par les AINS, soit par les modifications de

l'environnement bactérien intestinal induits par les AINS (telles que l'inflammation de la muqueuse, les modifications du pH intestinal, de la motilité et du métabolisme des acides biliaries), soit par les propriétés antibactériennes directes des AINS (29).

Certaines études ont quant à elles suggérées que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 n'induisaient pas de dysbiose intestinale et que le microbiote lui-même pouvait influencer la pharmacocinétique des AINS (30, 31). Par ailleurs, des interactions médicamenteuses entre la rifampicine et les AINS semblent avoir déjà été démontrées (32).

5. Conclusion

Nous ne retrouvons pas de différence significative sur le maintien thérapeutique en relation avec une antibiothérapie antituberculeuse avant le début d'un traitement anti-TNF dans la SpA.

Cependant, des études supplémentaires avec une cohorte plus large sont nécessaires.

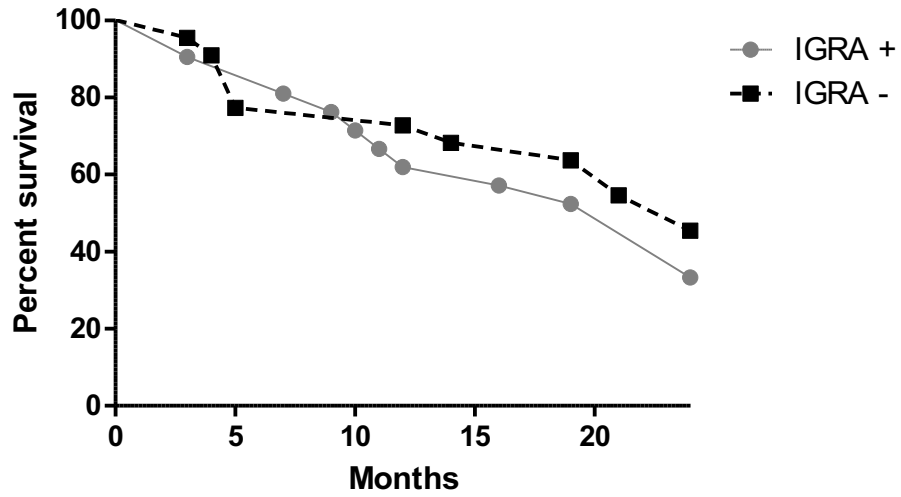
6. Annexes

Table 1. Comparison of patients with or without rifampicin and isoniazide treatment before biotherapy.

	IGRA+ (n = 22)	IGRA- (n = 22)	p
Age, years	51.5 (10.2)	52.1 (10.4)	0.84
Smoking	9 (45%)	3 (27%)	0.32
BMI (kg/m²)	27.9	27.3	0.8
ASDAS-CRP at diagnosis	3.94 (±1.14)	3.32 (±0.570)	0.22
CRP (mg/L)	17 [3.6-33.5]	3.6 [1.7-15]	0.01
NSAIDs treatment	20 (91%)	21 (100%)	0.49
Ongoing bDMARDS at 12 months	15 (68%)	14 (74%)	0.7
D2T	1 (4.5%)	0 (0%)	1
HLA B27 +	15 (68%)	13 (59%)	0.22
Dactylitis	6 (29%)	2 (9.1%)	0.13
Synovitis	4 (19%)	0 (0%)	0.048
Anterior chest pain	4 (18%)	2 (9.1%)	0.66
Enthesitis	5 (24%)	3 (14%)	0.46
Uveitis	3 (14%)	6 (27%)	0.46
IBD	6 (27%)	0 (0%)	<0.01
Psoriasis	2 (9.1%)	2 (9.1%)	1
Sacroiliitis (MRI)	13 (65%)	15 (68%)	0.83
Sacroiliitis (Rx)	11 (52%)	10 (45%)	0.65
Syndesmophytes,	4 (19%)	0 (0%)	0.048

IBD, inflammatory bowel disease; SpA, spondyloarthritis; bDMARDS, biological disease-modifying anti-rheumatic drugs; Rx, X-ray; ASDAS CRP, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with CRP ; D2T, Difficult to treat ; Interferon-gamma release assay (IGRA)

Figure 1. Therapeutic maintenance at one and two years in the IGRA+ group and in the IGRA- group.



IGRA, Interferon-gamma release assay

7. Bibliographie

1. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* oct 2005;64(10):1431-5.
2. Fakih O, Prati C, Wendling D, Verhoeven F. Differences in distribution by department of prevalence and incidence of spondyloarthritis and inflammatory bowel diseases declared to the French National Health Insurance and their evolution between 2008 and 2018. *Joint Bone Spine.* mars 2022;89(2):105289.
3. Cantini F, and al. Latent tuberculosis infection detection and active tuberculosis prevention in patients receiving anti-TNF therapy: an Italian nationwide survey. *Int J Rheum Dis.* 2016; 19:799–8054.
4. Wendling D. The gut in spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* juill 2016;83(4):401-5.
5. Hecquet S, Totoson P, Martin H, Prati C, Wendling D, Demougeot C, et al. Intestinal permeability in spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* août 2021;51(4):712-8.
6. Brakenhoff LKPM, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TWJ, Fidler HH. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* sept 2010;4(3):257-68.
7. Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Giardina A, Di Maggio P, Principato A, Bombardieri M, et al. Expansion of intestinal CD4+CD25(high) Treg cells in patients with ankylosing spondylitis: a putative role for interleukin-10 in preventing intestinal Th17 response. *Arthritis Rheum.* déc 2010;62(12):3625-34.
8. De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, Veys E, Barbier F, Elewaut A. Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy. *Gastroenterology.* févr 1989;96(2 Pt 1):339-44.
9. Asquith M and al. HLA Alleles Associated With Risk of Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis Influence the Gut Microbiome. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1642-1650
10. Park YE, and al. Microbial changes in stool, saliva, serum, and urine before and after anti-TNF- α therapy in patients with inflammatory bowel diseases. *Sci Rep.* 2022;12:6359.
11. Schierova D, and al . Fecal Microbiome Changes and Specific Anti-Bacterial Response in Patients with IBD during Anti-TNF Therapy. *Cells.* 2021;10:3188.
12. Sanchis-Artero L, and al. Evaluation of changes in intestinal microbiota in Crohn's disease patients after anti-TNF alpha treatment. *Sci Rep.* 2021;11:10016.
13. Busquets D, and al. Anti-tumour Necrosis Factor Treatment with Adalimumab Induces Changes in the Microbiota of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9:899-906.
14. Ditto MC, and al. Intestinal microbiota changes induced by TNF-inhibitors in IBD-related spondyloarthritis. *RMD Open.* 2021 Sep;7(3):e001755
15. Picchianti-Diamanti A, and al. Analysis of gut microbiota in rheumatoid arthritis patients: disease-related dysbiosis and modifications induced by Etanercept. *Sci* 2018; 19:2938.17.
16. Lin CT, Het al. Predictors of drug survival for biologic and targeted synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: Analysis from the TRA Clinical Electronic Registry. *PLoS One.* 2021 Apr 30;16(4):e0250877.

17. L E Kristensen, and al. Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. 2010 Oct;62(10):1362-9.
18. Gut-Microbiota-Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis, Juanjuan Wang : 10.3390/cells12050793
19. Magali Berland, and al, Both Disease Activity and HLA-B27 Status Are Associated With Gut Microbiome Dysbiosis in Spondyloarthritis Patients, *Arthritis Rheumatol.* 2023 Jan;75(1):41-52. doi: 10.1002/art.42289.
20. B. Michelsen, and al. Drug retention, inactive disease and response rates in 1860 patients with axial spondyloarthritis initiating secukinumab treatment: routine care data from 13 registries in the EuroSpA collaboration, *RMD Open*, 6 (2020)
21. WHO. Latent TB Infection : Updated and consolidated guidelines for programmatic management World Health Organization, Geneva; 2018
22. Maxime Breban, et al: Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis.* 2017 Sep
23. Mogan Essex, and al: Shared and Distinct Gut Microbiota in Spondyloarthritis, Acute Anterior Uveitis, and Crohn's Disease, *Arthritis Rheumatol.* 2024 Jan
24. Buffie CG, et al. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infection and immunity.* 2012;80:62–73.
25. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease, Simone Becattini, 10.1016/j.molmed.2016.04.003
26. Vallier M, and al. Characterisation of gut microbiota composition in patients with axial spondyloarthritis and its modulation by TNF inhibitor treatment. *RMD Open.* 2023 Mar;9(1):e002794..
27. Yong Eun Park and al, Microbial changes in stool, saliva, serum, and urine before and after anti-TNF- α therapy in patients with inflammatory bowel disease, *Sci Rep.* 2022 Apr 15;12(1):6359. doi: 10.1038/s41598-022-10450-2.
28. He-Xiang Zong , and al. Presence of subclinical inflammation in axial spondyloarthritis patients with NSAID/anti-TNF- α drug-induced clinical remission. 2022 May;41(5):1403-1412.
29. Zoltán S Zádori, and al. Interactions between NSAIDs, opioids and the gut microbiota - Future perspectives in the management of inflammation and pain. 2023 Jan;241:108327.
30. Maseda D, Ricciotti E. NSAID-Gut Microbiota Interactions. *Front Pharmacol.* 2020;11:1153.
31. Montrose DC, and al. Celecoxib Alters the Intestinal Microbiota and Metabolome in Association with Reducing Polyp Burden. *Cancer Prev Res Phila Pa.* sept 2016;9(9):721-31.
32. Neal M Davies, and al. Pharmacokinetics of rofecoxib: a specific cyclo-oxygenase-2 inhibitor. 2003;42(6):545-56.

Table des matières détaillée

1.	Contexte scientifique	1
	1.1. Généralités	1
	1.2. Physiopathologie	2
	1.3. Hypothèse	4
2.	Objectif	4
3.	Article	5
4.	Discussion	17
	4.1. Caractéristiques des patients	17
	4.2. Impact des traitements sur le microbiote	17
	4.3. Utilisation des AINS et maintien thérapeutique	18
5.	Conclusion	21
6.	Annexes	23
7.	Bibliographie	25

RÉSUMÉ

Nom – Prénom : HOEBEKE Claire

Thèse soutenue le : 17 octobre 2024

Titre de la thèse : Impact des antibiotiques antituberculeux avant la mise en place d'un bDMARD sur le maintien thérapeutique de la spondyloarthrite axiale : une étude rétrospective contrôlée

Résumé :

Objectif : Évaluer l'impact d'un traitement par rifampicine et isoniazide avant l'initiation d'un traitement par anti-TNF sur le maintien thérapeutique à un et deux ans.

Méthode : Cette étude rétrospective monocentrique a inclus des patients atteints d'axSpA ayant eu ou non un test de libération d'interféron gamma (IGRA) positif avant de débiter un traitement par anti-TNF. Ces patients ont reçu une cure de 3 semaines de rifampicine et d'isoniazide avant le début de l'anti-TNF et pendant 3 mois au total. Nous déterminons la proportion de patients toujours traités par anti-TNF à un et deux ans, et les facteurs associés au maintien thérapeutique. Enfin, nous avons évalué si la présence d'IGRA+ était associée à la définition de patients difficiles à traiter (D2T).

Résultats : Au total, 44 patients ont été inclus, 22 patients axSpA (IGRA+) et 22 témoins appariés (IGRA-) avec un âge moyen de 51,8 ($\pm 10,2$) ans. Il y avait significativement plus de syndesmophytes (19% VS 0%, $p=0,048$), plus de synovites (19% VS 0%, $p=0,048$), plus de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (27% VS 0%; $p < 0,01$) et la CRP était plus élevée dans le groupe IGRA+ (17 [3,6-33,5] VS 3,2 [1,7-15]; $p = 0,01$). Le maintien thérapeutique entre les groupes IGRA + et IGRA- n'était pas différent à un an (62% VS 73%; $p=0,5$) et deux ans (33% VS 45%; $p=0,5$). Un seul patient répondait à la définition de D2T dans le groupe IGRA +.

Conclusion : Il existe un maintien thérapeutique similaire des anti-TNF à un et deux ans après une antibiothérapie chez les patients atteints de SpA axiale. Ces résultats doivent être confirmés sur une cohorte plus large.

Mots clés : Spondyloarthrite, bDMARD, tuberculose, maintien thérapeutique

RÉSUMÉ

Nom – Prénom : HOEBEKE Claire

Thèse soutenue le : 17 octobre 2024

Titre de la thèse : Impact des antibiotiques antituberculeux avant la mise en place d'un bDMARD sur le maintien thérapeutique de la spondyloarthrite axiale : une étude rétrospective contrôlée

Résumé :

Objectif : Évaluer l'impact d'un traitement par rifampicine et isoniazide avant l'initiation d'un traitement par anti-TNF sur le maintien thérapeutique à un et deux ans.

Méthode : Cette étude rétrospective monocentrique a inclus des patients atteints d'axSpA ayant eu ou non un test de libération d'interféron gamma (IGRA) positif avant de débuter un traitement par anti-TNF. Ces patients ont reçu une cure de 3 semaines de rifampicine et d'isoniazide avant le début de l'anti-TNF et pendant 3 mois au total. Nous déterminons la proportion de patients toujours traités par anti-TNF à un et deux ans, et les facteurs associés au maintien thérapeutique. Enfin, nous avons évalué si la présence d'IGRA+ était associée à la définition de patients difficiles à traiter (D2T).

Résultats : Au total, 44 patients ont été inclus, 22 patients axSpA (IGRA+) et 22 témoins appariés (IGRA-) avec un âge moyen de 51,8 ($\pm 10,2$) ans. Il y avait significativement plus de syndesmophytes (19% VS 0%, $p=0,048$), plus de synovites (19% VS 0%, $p=0,048$), plus de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (27% VS 0%; $p < 0,01$) et la CRP était plus élevée dans le groupe IGRA+ (17 [3,6-33,5] VS 3,2 [1,7-15]; $p = 0,01$). Le maintien thérapeutique entre les groupes IGRA + et IGRA- n'était pas différent à un an (62% VS 73%; $p=0,5$) et deux ans (33% VS 45%; $p=0,5$). Un seul patient répondait à la définition de D2T dans le groupe IGRA +.

Conclusion : Il existe un maintien thérapeutique similaire des anti-TNF à un et deux ans après une antibiothérapie chez les patients atteints de SpA axiale. Ces résultats doivent être confirmés sur une cohorte plus large.

Mots clés : Spondyloarthrite, bDMARD, tuberculose, maintien thérapeutique