



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
- RABAT -



Année 2022

MS109/22

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du Diplôme National de Spécialité en : « Rhumatologie »

**EFFICACITE ET TOLERANCE DU SECUKINUMAB
EN PREMIERE INTENTION DANS LA
SPONDYLOARTHRITE AXIALE A UN AN DE
TRAITEMENT :
ETUDE DE VRAIE VIE**

Présentée par :

Docteur Lamia OULKADI

Sous la direction du

Professeur Bouchra AMINE

**Que nos maîtres trouvent dans ce
modeste travail, le témoignage de
notre reconnaissance et de notre
grande estime.**

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	3
1. Design de l'étude et patients	3
2. Evaluation de l'efficacité et de la tolérance	4
3. Analyse statistique	5
RESULTATS	6
DISCUSSION	12
1. Caractéristiques et mécanismes d'action du Secukinumab	13
2. Evaluation de l'efficacité du secukinumab	14
3. Evaluation de la tolérance du secukinumab	15
4. Place du secukinumab dans la prise en charge de la SPA	12
CONCLUSION	17
BIBLIOGRAPHIE	18

Abréviations

axSpA: spondyloarthrite axiale

SpA: spondyloarthrite

anti- TNFa: anti TNF alpha

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

Anti IL-17A : anti interleukine 17

SECU: secukinumab

bDMAR: biological disease-modifying antirheumatic drugs

LDA: low disease activity

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

ASDAS (CRP): Ankylosing Spondylitis Disease Activity

BASFI:(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

Liste des tableaux et des figures

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et paracliniques de la population étudiée

Tableau 2 : Evaluation des patients à M0

Tableau 3-4 : Comparaison des scores : BASDAI, ASDAS CRP et BASFI entre M0, M3 et M6

Tableau 5-6 : Variation des scores BASDAI, ASDAS CRP et BASFI entre M0, M3 et M6

Figure 1 : Taux rémission/LDA à 3 et 6 mois de traitement

INTRODUCTION

La spondyloarthrite axiale (axSpA) est un rhumatisme inflammatoire chronique (RIC), appartenant au groupe des spondyloarthrites (SpA), qui affecte principalement le squelette axial [1].

Il s'agit d'un groupe d'affections hétérogène de RIC ayant un substratum anatomique commun (l'enthèse), des manifestations axiales (syndrome pelvi-rachidien caractérisé par une atteinte des sacro-iliaques et du rachis), et/ou périphériques (arthrites, enthésites, dactylites), des manifestations extra-articulaires (uvéite antérieure, psoriasis, maladie inflammatoire de l'intestin et du colon), et enfin un terrain génétique particulier (association à l'antigène HLA B27)[2]. Actuellement la prise en charge de la SpA au cours de la fenêtre d'opportunité permettrait un contrôle précoce de l'inflammation. Elle contribuerait à prévenir ou ralentir la progression structurale, limiter les comorbidités et ainsi réduire les coûts socio-économiques de la maladie [3,4]. L'objectif thérapeutique initial est l'obtention et le maintien de la rémission clinique ou à défaut d'un faible niveau d'activité. Pour atteindre cet objectif, une approche treat to target (T2T) doit être mise en place et adaptée à chaque patient [5]. Les AINS constituent le traitement de référence de première ligne de la SpA, en l'absence de contre-indication [6]. L'absence de réponse thérapeutique ou bien l'intolérance aux AINS justifie l'instauration d'un traitement biologique.

Les anti TNFa ont démontré leur efficacité sur les manifestations articulaires axiales et périphériques et sur certains signes extra-articulaires tels que le psoriasis, les uvéites et les entérocolopathies inflammatoires [7]. Néanmoins presque 10% à 40% des patients présentent une résistance primaire aux anti TNFa et près de 40% ayant obtenu une réponse initiale perdent la réponse au cours de la première année de traitement [8]. D'où le besoin d'élargir l'arsenal thérapeutique des SpA, les recherches ont permis la découverte de nouvelles molécules dont celles ciblant l'axe Th17/IL23, dont le sécukinumab qui a prouvé son efficacité et sa bonne tolérance dans les formes axiales à travers des essais cliniques [9]. Le sécukinumab a été le premier anticorps monoclonal entièrement humain ciblant l'interleukine 17A. Cette dernière joue un rôle important dans la pathogenèse de la SpA et le sécukinumab a été approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis et par l'Union européenne pour le traitement du psoriasis cutané, du rhumatisme psoriasique et de la spondyloarthrite [10,11].

Des données plus récentes ont démontré un effet comparable de l'anti interleukine 17 (anti IL-17A) ou le secukinumab (SECU) dans la axSpA par rapport à l'anti TNFa [9]. En revanche et vu le recul et la meilleure connaissance des anti-TNF par rapport à l'anti Il 17, le choix se penche vers un anti-TNF en première ligne. Les dernières recommandations ne favorisent pas l'anti TNFa par rapport à l'anti-17 comme premiers biologiques (bDMARD : biological disease-modifying antirheumatic drugs) [12]. Elles proposent en cas d'échec d'un anti TNFa, qu'il faut envisager de passer à un autre anti TNFa ou à un anti IL-17.

Des recherches ont prouvé qu'un deuxième anti TNFa peut être efficace dans la SpA, bien qu'à un niveau inférieur à celui du premier [13-14]. Pour l'anti IL-17 dans la vraie vie, on dispose de peu de données sur le recul de sécu comme 1^{er} biologique.

D'où ce travail ayant comme objectif primaire d'évaluer en vraie vie, à un an de traitement, l'efficacité du SECUKINUMAB dans la SpA axiale chez des patients naïfs de biologique par rapport à un groupe réfractaire ou intolérant à l'anti TNFa. Et comme objectif secondaire d'estimer le taux de LDA (Low disease activity) et de rémission chez les deux groupes et d'évaluer la tolérance.

MATERIELS ET METHODES

1. Design de l'étude et patients

Il s'agit d'une étude rétro-prospective bi centrique de vraie vie. Tous les patients répondant aux critères d'inclusion suivants ont été inclus dans l'étude : âge supérieur à 18 ans, avec un diagnostic établi de SpA axiale retenue selon les critères ASAS, considérés réfractaire aux AINS, et ayant démarré le SECU selon le schéma posologique suivant : une dose de charge de 150 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 suivie d'une dose d'entretien de 150 mg une fois toutes les 4 semaines. L'inclusion des patients ayant débuté en décembre 2021. La durée de suivi prévue est de 1 an. L'objectif primaire de ce travail était d'évaluer en vraie vie, à

un an de traitement, l'efficacité du SECUKINUMAB dans la SpA axiale chez des patients naïfs de biologique par rapport à un groupe réfractaire ou intolérant aux anti TNFa. Et notre objectif secondaire était d'estimer le taux de faible niveau d'activité (LDA : low disease activity) et de rémission chez les deux groupes et d'évaluer la tolérance. Les patients ont été divisés en deux groupes : un groupe naïf de biologique et un groupe réfractaire ou intolérant à au moins un anti TNFa. Les données disponibles à ce stade portent sur les observations à l'inclusion, à la visite à 3 mois et à la visite à 6 mois.

Les données sociodémographiques relatives aux patients ainsi que les données cliniques et para-cliniques relatives à la maladie ; notamment l'âge, le sexe, la durée de la maladie, les caractéristiques de la SpA ,les manifestations extra-articulaires et les résultats des bilans (biologie et radiographies) ; ont été analysées. Puis une comparaison a été effectuée entre les 2 groupes, naïfs (Gr-SECU) et réfractaires ou intolérants à un anti-TNF (Gr-RI).

2. Evaluation de l'efficacité et de la tolérance

L'efficacité a été évaluée dans les deux groupes de patients à l'aide des scores d'évaluation de l'activité le BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), l'ASDAS (CRP) (Ankylosing Spondylitis Disease Activity) et le BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) entre l'inclusion, la visite de 3 mois et la visite de 6mois. Puis une comparaison a été effectuée entre les deux groupes.

La tolérance a été évaluée, en termes de survenue d'effet secondaire (ES) entre l'inclusion et la visite de 6 mois. Les autres évaluations comprenaient la surveillance des signes vitaux, un examen physique, les bilans biologiques de tolérance.

3. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS, version 13.0. Les paramètres à distribution normale ont été présentés sous forme de moyenne \pm écart-type, et les paramètres asymétriques ont été exprimés sous forme de médiane \pm intervalle interquartile (IQR, défini comme les 25-75e percentiles). Les données qualitatives ont été présentées sous forme de fréquences (nombre et pourcentage). Les comparaisons en termes d'efficacité, ont été réalisées par le test de mann whitny et le chi2. Les valeurs p inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

RESULTATS

Patients

Trente-sept patients ont été inclus dans notre étude, 27(73%) avaient reçu le SECU en première intention et 10(27%) appartenaient au Gr réfractaire ou intolérant aux anti TNF a. Les données démographiques des patients et les caractéristiques de la maladie sont présentées dans le tableau 1. Chez L'ensemble des patients, la prédominance était masculine (70.3%). L'âge moyen était de 38.19 ± 11.99 ans, et la durée d'évolution de la maladie était de 10 [5-14.5] ans. La majorité (75.7 %) avait une forme axiale radiographique, et un seul patient avait une uvéite.

Dans le groupe naïf, l'âge moyen des patients était de 38.19 ± 12.53 ans, avec une prédominance masculine (74.1%), 81.5% des patients avaient une SpA radiographique.

Dans le groupe réfractaire ou intolérant deux patients avaient reçu 2 anti TNFa (le premier l'Etanercept et l'Infliximab et le deuxième l'adalimumab et l'Etanercept) et les autres avaient reçu un seul anti TNFa (6 l'Infliximab, 1 l'Etanercept et 1 l'Adalimumab).

A l'inclusion, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre les deux groupes concernant les paramètres d'activité [BASDAI : Gr-SECU : 4.37 ± 1.28 , Gr-RI : 4.68 ± 1.39 ($p = 0,57$)], [ASDAS CRP : Gr-SECU : 3.55 ± 0.79 , Gr-RI : 4.05 ± 0.72 ($p = 0,55$)], et [BASFI : Gr-SECU : 5.27 ± 2.40 , Gr-RI : 4.84 ± 2.33 ($p = 0,13$)] (Tableau2).

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et paracliniques de la population étudiée

	Total N = 37	Gr-Naïf N =27	Gr-R. I N = 10	P
Age¹	38.19±11.99	38.19±12.53	38.20±11.60	0.93
Sexe masculin²	26 (70.3)	20 (74.1)	6 (60)	0.40
Durée de la maladie³ (années)	10 [5-14.5]	12 [5-17]	9.5 [6-13]	0.57
Tabagisme en cours²	6 (16.2)	5 (18.5)	1 (10)	0.53
Tabagisme sevré²	5 (13.5)	4 (14.8)	1 (10)	0.70
SpA Axiale Radiographique²	28(75.7)	22 (81.5)	6 (60)	0.17
SpA Axiale non radiographique²	9(24.3)	5 (18.5)	4 (40)	0.17
Périphérique²	17(45.9)	14 (51.9)	3 (30)	0.23
Enthésitique²	5(13.5)	5 (18.5)	0	0.14
HLA B27^{2*}	3(8.1)	3 (11.1)	0	0.57
MEA²	1 (2.7)	1(3.7)	0	0.53
Tuberculose pulmonaire traitée²	6(16.2)	4 (14.8)	2 (20)	0.70
Tuberculose latente²	6(16.2)	3 (11.1)	3 (30)	0.16

¹ Moyenne ±écart type; ² Nombre et pourcentage; ³ Médiane inter-quartiles ,*Données disponibles

Tableau 2 : Evaluation des patients à l'inclusion

	Total N = 37	Gr-Naïf N =27	Gr-R. I N = 10	P
VS (mm/h)¹	49.08±21.99	49.07±19.82	49.10±28.29	0.96
CRP (mg/l)³	25 [15.5-37]	24[12.79-29.85]	37[17.34-105.5]	0.18

BASDAI¹	4.45±1.30	4.37±1.28	4.68±1.39	0.57
ASDAS CRP¹	3.70±0.80	3.55±0.79	4.05±0.72	0.13
BASFI¹	5.15±2.53	5.27±2.40	4.84±2.33	0.55

¹ Moyenne ±écart type; ² Nombre et pourcentage; ³ Médiane inter-quartiles

Efficacité

Une bonne réponse thérapeutique a été constatée dans le groupe Secu, dans les différents scores d'évaluation de l'activité entre M0 et M3 et M0 et M6.

Le taux de rémission/faible activité était comparable entre les deux groupes à 3mois et à 6 mois de suivi : 48% dans le Gr-SECU versus 41% dans le Gr-R. I (p = 0.59) à 3 mois et à 6 mois de suivi 53.8 % dans le Gr-SECU versus 42.9 % dans le Gr-R. I (p = 0.63) (Figure1).

Les scores ont baissé significativement entre l'inclusion et la visite de 6 mois ; Pour le BASDAI, le score moyen était de : 4.37±1.28 et de 1.83±1.45 à M0 et M6 respectivement (p <0.001). Concernant l'ASDAS CRP, il était de 3.55±0.79 à l'inclusion contre 1.93±1.02 à M6 (p :0.005).

L'efficacité était similaire entre les deux groupes de traitement, on se basant sur les paramètres d'évaluation à l'inclusion, à M3 et à M6 (tableaux 3-4 et tableau 5-6).

L'ASDAS-CRP à l'inclusion était de (3.55±0.79 et 4.05±0.72 dans les groupes SECU et RI respectivement p :0,13) et la variation moyenne

entre l'inclusion et la visite de 6 mois était similaire dans les deux groupes (-1.59 ± 1.49 et -1.86 ± 0.82 , $p : 0,48$).

Pour le BASDAI, le score moyen à l'inclusion était de : 4.37 ± 1.28 contre 4.68 ± 1.39 dans les groupes SECU et RI respectivement. Les variations moyennes du BASDAI entre l'inclusion et M6 étaient de : -2.62 ± 1.44 dans le Gr-SECU versus -2.31 ± 2.01 dans le groupe réfractaire ou intolérant.

Tableau 3-4 : Comparaison des scores : BASDAI, ASDAS CRP et BASFI entre M0, M3 et M6

Gr-SECU :

	M0	M3	P	M0	M6	P
BASDAI ¹	4.37±1.28	2.07±1.28	<0.001	4.37±1.28	1.83±1.45	<0.001
ASDAS CRP ¹	3.55±0.79	2.17±0.81	<0.001	3.55±0.79	1.93±1.02	0.005
BASFI ¹	5.27±2.40	2.76±2.33	<0.001	5.27±2.40	2.45±2.22	<0.001

Gr-Réfractaire :

	M0	M3	P	M0	M6	P
BASDAI ¹	4.68±1.39	2.59±1	0.007	4.68±1.39	2.27±1.1	0.028
ASDAS CRP ¹	4.05±0.72	2.58±0.81	0.018	4.05±0.72	2.23±0.6	0.018

BASFI ¹	4.84±2.33	3.25±1.7	0.035	4.84±2.33	2.45±1.49	0.033
--------------------	-----------	----------	-------	-----------	-----------	-------

Tableau 5-6 : Variation des scores BASDAI, ASDAS CRP et BASFI entre M0, M3 et M6

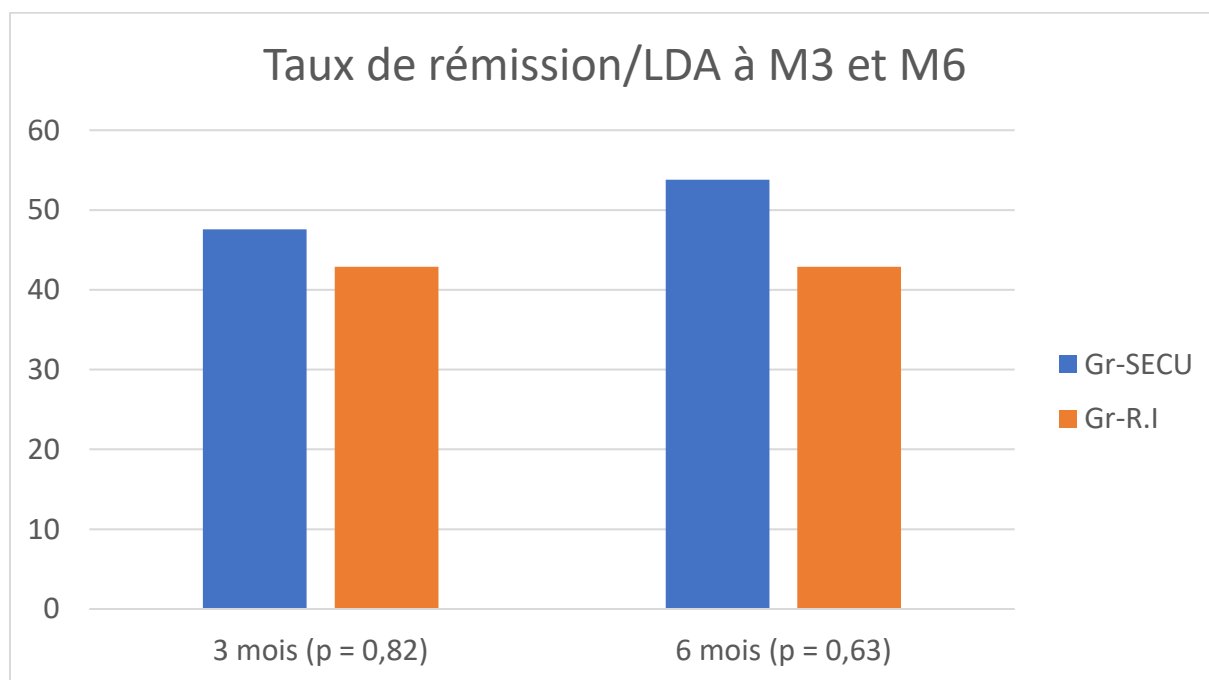
M0-M3

	Gr-SECU	Gr-R. I	P
ΔBASDAI	-2.3±1.1	-2.08±1.39	0.81
ΔASDAS-CRP	-1.38±0.80	-1.73±0.64	0.27
ΔBASFI	-2.34±1.43	-1.59±2.15	0.18

M0-M6

	Gr-SECU	Gr-R. I	P
ΔBASDAI	-2.62±1.44	-2.31±2.01	0.72
ΔASDAS-CRP	-1.59±1.49	-1.86±0.82	0.48
ΔBASFI	-2.5±2.15	-2.12±2.19	0.59

Figure 1 : Taux LDA/rémission à M3 et M6



Tolérance

Concernant la tolérance, on a constaté deux cas de bronchite aigue chez les deux groupes sans signes de gravité ayant évoluées favorablement, et un seul effet secondaire grave, dans le groupe réfractaire, a été signalé

à 5 mois de traitement. Il s'agit d'une spondylodiscite infectieuse au niveau du rachis cervical étage C1-2, chez une femme âgée de 20 ans, ayant comme antécédents une anémie ferriprive sévère (Hémoglobine à 6) ayant nécessité une perfusion de 2CG en février 2021. Elle est suivie pour une axSpA radiographique compliquée de coxite bilatérale. Il s'agit d'une SpA réfractaire aux AINS et à l'infliximab. Le secukinumab a été immédiatement arrêté avec une notification de cet effet secondaire au centre de pharmacovigilance. Une antibiothérapie intraveineuse a été démarrée avec une bonne évolution clinique et radiologique.

DISCUSSION

1. Caractéristiques et mécanismes d'action du Secukinumab

Le Secukinumab (Cosentyx) est un anticorps monoclonal IgG1 kappa entièrement humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine 17A (IL-17A) et la neutralise. Cette dernière est une cytokine pro-inflammatoire naturelle qui joue un rôle essentiel dans les réponses inflammatoires et immunitaires normales. Elle intervient dans la pathogenèse du psoriasis, du rhumatisme psoriasique et de la spondyloarthrite où elle est surexprimée. Le Secukinumab agit en ciblant cette cytokine et en inhibant son interaction avec le récepteur de l'IL-17A. le sécukinumab inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires, de chémokines et de médiateurs des lésions tissulaires, en empêchant l'interaction de l'IL-17A avec son récepteur, réduisant

ainsi les effets induits par l'IL-17A dans les maladies auto-immunes et inflammatoires [15].

Actuellement, les indications thérapeutiques concernent le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite. Le sécukinumab a obtenu l'AMM au Maroc en début 2017 dans le traitement de la spondyloarthrite active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. La dose recommandée est de 150mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines S0, S1, S2, S3, S4 puis tous les mois avec la possibilité d'augmenter la posologie à 300mg selon la réponse clinique

2. Evaluation de l'efficacité du secukinumab

Notre étude suggère une bonne réponse thérapeutique au Secu chez le groupe naïf avec un taux de rémission à 6 mois qui dépasse les 40%. Et qu'il n'y a pas de différence en termes d'efficacité de SECU entre le Gr naïf et celui réfractaire ou intolérant.

Dans les 2 ECR MEASURE et PREVENT [16,17] ayant évalué l'efficacité du sécu dans la SpA axiale radiographique et non radiographique, une amélioration statistiquement significative sur les scores ASAS 20 et ASAS 40 chez les patients naïfs et réfractaires comparativement au placebo a été objectivée, mais aucune comparaison n'a été effectuée entre ces 2 catégories de patients.

L'étude MEASURE 4 avait évalué l'efficacité et la sécurité du sécukinumab (150 mg avec et sans traitement) dans la SpA. Les taux de réponse ASAS 20, 40 étaient similaires dans les deux groupes. En effet,

le taux de rémission était élevé, 84 % des patients inscrits au départ sont restés en rémission jusqu'à 104 semaines. La réponse au traitement était maintenue ou améliorée de la semaine 16 à la semaine 104, indépendamment de l'utilisation d'un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF [18].

Concernant les données de vraie vie, le registre européen EUROSPA ayant inclus un total 941 patient SpA dont 19 % avaient reçu le SECU en 1^{ère} intention, les résultats à 1 an de traitement ont objectivé un taux de LDA comparable entre les patients naïfs et réfractaires, par contre le taux de rémission était statistiquement significatif chez les patients naïfs [19].

Une étude indienne menée sur 2 ans et incluant 27 patients SpA dont 19 étaient naïfs de biologiques, 15 patients avaient atteint la LDA et 5 la rémission à 24 mois de traitement avec un bon profil de tolérance, mais aucune comparaison entre les patients naïfs et réfractaires n'a été effectuée [20].

3. Evaluation de la tolérance du secukinumab

Concernant la tolérance, un seul effet secondaire grave a été signalé à 5 mois de traitement, il s'agit d'une spondylodiscite infectieuse ayant bien évolué sous antibiothérapie.

Dans la littérature, les études évaluant la tolérance de cette molécule en pratique courante sont rares. La tolérance à long terme a été évaluée par Deodhar et al , en regroupant les données des essais cliniques sur la SPA et le rhumatisme psoriasique et le psoriasis. Il y avait une

prédominance des infections des voies respiratoires, suivies de la candidose cutanée sans aucune infection systémique. Aucun cas de réactivation de la tuberculose. D'autres effets secondaires ont été notés notamment avec un faible pourcentage : maladie intestinale inflammatoire d'apparition récente, neutropénie, événements cardiovasculaires majeurs, et des anticorps anti-médicaments [21]. Dans une étude indienne, le traitement par sécukinumab n'a entraîné aucun effet secondaire grave [20].

4. Place du secukinumab dans la prise en charge de la SPA

Les anti TFNa ont démontré leur efficacité sur les manifestations articulaires axiales et périphériques des SpA et sur certains signes extra-articulaires tels que le psoriasis, les uvéites et les entérocolopathies inflammatoires où le choix se penche plutôt vers les anticorps monoclonaux pour les deux dernières manifestations [22]. Vu le recul important des anti-TNF par rapport à l'anti-IL17, le choix se dirige vers un anti-TNF en première ligne. Une méta-analyse ayant comparé les anti-TNF et les anti-IL17 sur le plan efficacité dans la spondyloarthrite axiale en utilisant les scores ASAS-PR (Spondyloarthritis International Society partial remission) et/ou ASDAS-ID (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score inactive disease), pour les inhibiteurs de l'IL-17A (vu le nombre limité des études disponibles) ont présenté des taux de rémission de 15 à 21% pour ASAS-PR et de 11 à 16% pour ASDAS-ID à la semaine 16. Tandis que les anti-TNF, 14/17 des ECR ont fourni des preuves de l'efficacité à atteindre la rémission à différents moments : 12, 16, 24 et 28 semaines (ASAS-PR

chez 16 à 62% des patients et ASDAS-ID chez 24 à 40% des patients) [23].

Dans l'extension de l'étude MEASURE-1 à 5 ans, le Secukinumab a démontré son efficacité sur les symptômes cliniques, la fonction et les marqueurs objectifs de l'inflammation avec un bon profil de tolérance sur 5 ans. Pour la forme axiale non radiographique, le secukinumab 150 mg a fourni une amélioration significative des symptômes cliniques jusqu'à la semaine 52 et également sur l'œdème osseux à l'IRM avec un bon profil de sécurité [18].

En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier biologique, la rotation d'un anti-TNF vers un second agent anti-TNF est possible avec une efficacité comparable ou un changement de classe (anti-TNF vers un anti-IL17 dans la forme axiale) peut être envisagé [24,25].

CONCLUSION

Notre étude suggère une bonne réponse à 6 mois de Sécukinumab en 1ère et en 2ème intention chez les patients atteints de SpA axiale. Il existe peu d'études similaires dans la littérature. Toutefois, nos données sont les résultats préliminaires d'une étude qui sera complétée sur un an. Une étude multicentrique avec un échantillon plus élargi est prévue afin d'affirmer ces résultats.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:399–405.
2. Les spondyloarthrites, collèges des rhumatologues enseignants marocains, société marocaine de rhumatologie. édition avril 2018.
3. Wendling D, Lukas C, Prati C, et al. Actualisation 2018 des recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite. *Revue du rhumatisme*. 2018;85:222-30.
4. E. Fragoulis G and Siebert S. Treatment strategies in axial spondyloarthritis: what, when and how? *Rheumatology*. 2020;59:iv79–iv897
5. Robinson and Brown . The window of opportunity: a relevant concept for axial spondyloarthritis *Arthritis Research & Therapy* 2014, 16:109
6. Masson Behar V, Dougados M, Etcheto A, Kreis S, Fabre S, Hudry C, Dadoun S, Rein C, Pertuiset E, Fautrel B, Gossec L. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: A cross-sectional study of 432 patients. *Joint Bone Spine*. 2017 Jul;84(4):467-471. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.06.005.
7. M. Dougados. Treat to target in axial spondyloarthritis: From its concept to its Implementation. *Journal of Autoimmunity* . (2020) .102398
8. Allez M, Karmiris K, Louis E, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Definitions, frequency and pharmacological aspects. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:355-66.

9. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534–48.
10. Blair HA. Secukinumab: A review in ankylosing spondylitis. *Drugs* 2019;79:433-43.
11. GarciaMontoya L, Marzo-Ortega H. The role of secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2018;10:169-80.
12. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:978–91.
13. Navarro-Compán V, Plasencia-Rodríguez C, de Miguel E, et al. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with axial spondyloarthritis: results from a systematic literature review. *RMD Open* 2017;3:e000524.
14. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF- naïve and anti-TNF- experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the measure 2 study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:571–92.
15. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, Baraliakos X, Reich K, Blauvelt A, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: Integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther* 2019;21:111.
16. Baraliakos X, Braun J, Deodhar, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study. *RMD Open*. 2019; 5(2): e001005.

17. Braun J, Blanco R, Dokoupilova E, et al. Secukinumab 150 mg significantly improved signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis: 52-week results from the phase III prevent study. *BMC arthritis research and therapy*. 2020;eular.598
18. Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, Supronik J, Martin R, Talloczy Z, et al. Efficacy and safety of secukinumab 150 mg with and without loading regimen in ankylosing spondylitis: 104-week results from MEASURE 4 study. *Rheumatol Ther* 2018;5:447-62.
19. Michelson B, Brahe CH, Askling J, et al. Pooled 6-month treatment outcomes and drug retention rates in 1556 patients with axial spondyloarthritis treated with secukinumab in routine clinical practice in 12 European countries in the EuroSpa research collaboration. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 888–889.
20. S. Santhanam et al. Effectiveness and safety of secukinumab in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis : a retrospective analysis of its real-world usage from India *Journal of Rheumatology*. 2020; 15(4): 261-266
21. Deodhar A, Yu D. Switching Tumor Necrosis Factor Inhibitors in the Treatment of Axial Spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(3):343-50.
22. E. Fragoulis G and Siebert S. Treatment strategies in axial spondyloarthritis: what, when and how? *Rheumatology*. 2020;59:iv79–iv897
23. Cruz-Machado AR, Rodrigues-Manica S, Silva JL, et al. Effect of biologic disease-modifying antirheumatic drugs targeting remission in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3158-71.
24. Corbett M, Soares M, Jhuti G et al. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and nonradiographic axial

spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation.
Health Technol Assess 2016; 20:1–334. 1-vi

25. Céline Labadie. Maintien thérapeutique de l’Ustekinumab et du Secukinumab dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite axiale comparativement aux anti-TNF, en vie réelle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02510797

RESUMES

Résumé

Titre : Efficacité et tolérance du SECUKINUMAB en 1^{ère} intention dans la spondyloarthrite axiale à 1 an de traitement : étude de vraie vie

Docteur : OULKADI Lamia

Mots clés : Spondyloarthrite axiale – Secukinumab – Efficacité – Tolérance.

Introduction :

L'objectif de notre étude était d'évaluer en vie réelle, à un an de traitement, l'efficacité du SECUKINUMAB dans la Spondyloarthrite axiale chez des patients naïfs de biologique par rapport à un groupe réfractaire ou intolérant aux anti TNFa et d'estimer le taux de LDA (Low disease activity) et de rémission chez les deux groupes et d'évaluer la tolérance.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétro-prospective bicentrique de vraie vie incluant tous les patients atteints de spondyloarthrite axiale, réfractaires aux AINS et ayant démarré le SECUKINUMAB. Une évaluation de l'efficacité à l'aide des scores BASDAI, ASDAS-CRP , a été effectuée dans les 2 groupes, naïf (Gr-SECU) et réfractaire ou intolérant à un anti-TNF (Gr-RI) puis une comparaison entre les 2 groupes a été réalisée. La tolérance a été évaluée par la survenue d'effets secondaires. Le seuil de significativité est fixé à un $p < 0.05$. Nous disposons actuellement des données à l'inclusion, 3 mois et à 6 mois.

Résultats :

Nous avons inclus 37 patients. 73% avaient reçu le SECUKINUMAB comme premier biologique et 27 % après échec ou intolérance à un anti-TNF. L'âge, le sexe et les caractéristiques de la maladie étaient similaires entre les deux groupes. L'efficacité était similaire entre les deux groupes, on se basant sur les paramètres d'évaluation. Une amélioration statistiquement significative des scores d'évaluation entre l'inclusion M3 et M6 était constatée chez les deux groupes de patients naïfs et RI. Concernant la tolérance, un seul effet secondaire grave, dans le groupe réfractaire a été signalé à 5 mois de traitement. Il s'agit d'une spondylodiscite cervicale infectieuse avec bonne évolution sous antibiotique.

Conclusion :

Notre étude suggère une bonne réponse à 6 mois de Sécukinumab en 1^{ère} et en 2^{ème} intention chez les patients atteints de SpA axiale.

Abstract

Title: Effectiveness and Safety of Secukinumab in Axial Spondyloarthritis at one year of treatment: the real-life study

Docteur : OULKADI Lamia

Keywords : Axial spondyloarthritis - Secukinumab - Efficacy - Tolerance

Introduction: The objective of our study was to evaluate in the real-life, the efficacy of SECUKINUMAB for axial spondyloarthritis, in biologically naive patients compared to an anti TNFa refractory group at one year of treatment and to estimate the rate of LDA (low disease activity) and remission in both groups and to assess tolerance.

Patients and Methods :

This is a retro-prospective real-life study including all patients with axial spondyloarthritis, NSAID refractory and started SECUKINUMAB. A comparison was made between 2 groups, naïve (Gr-SECU) and anti-TNF refractory (Gr-Refractory). Effectiveness was assessed through the evolution of BASDAI, ASDAS-CRP. Tolerance was assessed by the occurrence of side effects. Data are currently available at baseline, 3 months and 6 months. *p* values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results:

We included 37 patients. 73% had received SECUKINUMAB as first biologic and 27% after failure or intolerance of an anti-TNF agent. Age, gender and disease characteristics were similar between the two groups. Efficacy was similar between the two groups, based on assessment parameters. A statistically significant improvement in assessment scores between inclusion M3 and M6 was observed in both naive and refractory groups. Regarding tolerance, only one serious side effect, in the refractory group, was reported at 5 months of treatment. It was an infectious spondylodiscitis with good evolution under antibiotic.

Conclusion :

Our study suggests a good response at 6 months to Secukinumab in 1st and 2nd line in patients with axial SpA.

ملخص

العنوان: التقييم في الحياة الواقعية ، في عام واحد من العلاج فعال سيكيوكينيوماب في علاج التهاب المفاصل الفقاري المحوري

الدكتورة : لمياء القاضي

الكلمات المفتاحية: التهاب المفاصل الفقاري المحوري- سيكيوكينيوماب-
الفعالية- التحمل.

مقدمة :

كان الهدف من دراستنا هو التقييم في الحياة الواقعية ، في عام واحد من العلاج ، فعال سيكيوكينيوماب في التهاب المفاصل الفقاري المحوري في المرضى الساذجين بيولوجيًا مقارنة بمجموعة مقاومة لمضاد عامل نخر الورم

المواد والأساليب :

هذه دراسة واقعية رجعية تشمل جميع المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الفقاري المحوري ، الذين لم يستجيبوا لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وبعد أن أخذوا سيكيوكينيوماب. تم إجراء مقارنة بين مجموعتين: ساذجة ومقاومة لمضاد تم تقييم الفعالية من خلال تطور BASDAI و ASDAS-CRP . تم تقييم التسامح من خلال حدوث آثار جانبية . تم تعيين عتبة الأهمية عند $p < 0.05$. لدينا حاليًا بيانات أساسية ل 3 أشهر و 6 أشهر.

نتائج :

قمنا بتضمين 37 مريضاً . 73% تلقوا سيكيوكينيوماب كأول بيولوجي و 27% بعد فشل مضاد عامل نخر الورم . كانت خصائص العمر والجنس والمرض متشابهة . كانت الفعالية متشابهة بين المجموعتين بناءً على نقاط النهاية . لوحظ تحسن معتد به إحصائياً في درجات التقييم بين التضمينين 3 أشهر و 6 أشهر في مجموعتي المرضى الساذجين و المقاومين . فيما يتعلق بالتسامح ، تم الإبلاغ عن تآثي جانبي خطير واحد فقط ، في المجموعة المقاومة ، في 5 أشهر من العلاج . وهو التهاب فقاري مع تطور جيد باستخدام المضادات الحيوية .

استنتاج :

تشير دراستنا إلى استجابة جيدة بعد 6 أشهر من استخدام سيكيوكينيوماب في النية الأولى والثانية لدى المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الفقاري المحوري