



Facteurs associés aux spondyloarthrites axiales difficiles à traiter : résultats d'une étude rétrospective mono centrique sur 134 patients.

Factors associated with difficult-to-treat axial spondyloarthritis: results of a single-center retrospective study of 134 patients

Gorby Ndaie^{1,2}, Pierrot Lebughe¹, Mavinga Nzita¹, Mbuyi Muamba¹, Kennedy Lobukulu³, Jacques Kanku³, Farid Kemiche², Meriam Chammakhi², Sabira Rezki², Christophe Mulumba¹, Mbuyi Jenny¹, Malemba Kabesele Jean-Jacques¹

¹Service de Rhumatologie, Cliniques Universitaires de Kinshasa, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa RD Congo

²Service de Rhumatologie Hôpital NOVO, Site de Pontoise, France.

³Ecole de Santé Publique, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa RD Congo

* Auteur correspondant : Gorby Ndaie Email : gorbyndaie@gmail.com

Reçu le 24 Octobre 2024, accepté le 10 Janvier 2025 et mise en ligne le 26 Janvier 2025

Cet article est distribué suivant les termes et les conditions de la licence CC-BY

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr>)

RESUME

Objectif : Il n'existe actuellement aucune définition de la spondyloarthrite axiale difficile à traiter (D2TaxSpA) contrairement à la polyarthrite rhumatoïde qui a été proposée par l'EULAR, l'objectif de ce travail était de décrire les caractéristiques épidémiocliniques des patients dit difficiles à traiter (D2T), et d'identifier les facteurs associés à ce groupe.

Patients et méthodes : Il s'est agi d'une étude monocentrique transversale à visée descriptive et analytique menée sur les patients suivis pour spondyloarthrite dans le service de rhumatologie de l'Hôpital NOVO (site de Pontoise, région Ile de France) de juillet à novembre 2023. La D2T AxSpA a été définie comme définie de la manière suivante : prescriptions successives d'au moins trois traitements ciblés, sans limite de temps entre les rotations de traitement, ou prescriptions successives d'au moins deux traitements ciblés de mécanismes d'actions différents (anti-TNF, anti-IL17, JAKi). Nous avons comparé les patients D2T aux patients non D2T.

Résultats : Sur les 134 patients ont été inclus dans l'étude, 47 (35%) étaient D2T et 87 (65%) ND2T. Une CRP > 5mg/l (63% vs 42%, p=0,026), la présence d'enthésites (79%vs 61%, p=0,036) et la fibromyalgie et/ou dépression (40% vs 12%, p<0,001) étaient associées à la D2T AxSpA. La Sacroiliite radiographique était associée à la nD2T AxSpA (70% vs 53%). En analyse multivariée seule la CRP > 5mg/l OR ajusté 8,8 (IC 95% [2,1-37,7] et p = 0,003) était associée à la D2T AxSpA. Il n'y avait pas de différence quant à l'âge moyen des patients, aux comorbidités comme l'HTA et le diabète sucré et l'ancienneté de l'AxSpA.

Conclusion : D2T AxSpA a concerné 35% des patients de notre étude, elle a été associée à l'inflammation biologique, à la présence d'enthésites et à la fibromyalgie/dépression.

Mots-clés : Spondyloarthrite axiale, Traitement ciblé, Biothérapie, RD Congo..

ABSTRACT

Objective: There is currently no definition of difficult-to-treat axial spondyloarthritis (D2TaxSpA) unlike rheumatoid arthritis, which has been proposed by EULAR. The aim of this study was to describe the epidemioclinical characteristics of so-called D2TaxSpA patients, and to identify the factors associated with this group.

Patients and methods: This was a single-center, cross-sectional, analytical study. D2T AxSpA was defined as follows: successive prescriptions of at least 3 targeted therapies, with no time limit between treatment rotations, or successive prescriptions of at least 2 targeted therapies with different mechanisms of action (anti-TNF, anti-IL17, JAKi). D2T patients were compared with non-D2T patients.

Results: One hundred and thirty-four patients were included in the study, 47(35%) were D2T and 87 (65%) ND2T, in univariate analysis, CRP > 5mg/l (63% vs 42%, $p=0.026$), presence of enthesitis (79%vs 61%, $p=0.036$) and fibromyalgia and/or depression (40% vs 12%, $p<0.001$) were associated with AxSpA D2T, radiographic Sacroiliitis was associated with AxSpA nD2T (70% vs 53%). In multivariate analysis only CRP > 5mg/l adjusted OR 8.8 (95% CI, 2.1-37.7) $p = 0.003$ was associated with AxSpA D2T. There were no differences in mean patient age, comorbidities such as hypertension and diabetes mellitus and AxSpA age.

Conclusion: D2T AxSpA affected 35% of patients in our study, and was associated with inflammation, the presence of enthesitis and fibromyalgia/depression.

Keywords: Axial spondyloarthritis, Biological, Targeted treatment, DR Congo.

1. Introduction

La spondyloarthrite axiale (axSpA) est un rhumatisme inflammatoire chronique caractérisé par une atteinte axiale exclusive ou prédominante [1]. Cette axSpA se subdivise en axSpA radiographique et non radiographique [2]. Il y a une association fréquente avec des manifestations extra-articulaires comme les uvéites, le psoriasis, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [3].

L'axSpA entraîne de nombreuses conséquences altérant la qualité de vie, notamment par la présence des douleurs invalidantes et la fatigue [4,5], de même qu'un surrisque cardio-vasculaire [6].

La base du traitement reste les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'apparition des anti-TNF a révolutionné la prise en charge de cette pathologie, cependant dans la deuxième moitié des années 2010 les anti-IL17 et les inhibiteurs de JAK se sont ajoutés dans l'arsenal thérapeutique [7].

Malgré cet arsenal thérapeutique plutôt large, détaillé dans les dernières recommandations [7] [8], il n'est pas rare en clinique de faire face à des patients dont l'obtention de la rémission est difficile avec un besoin de rotation de traitement biologique [9,10], d'où le concept de maladie difficile à traiter, ou difficult to treat (D2T) en anglais, a été développé pour la polyarthrite rhumatoïde (PR) par une task-force de l'EULAR en 2021 [11].

Pour les spondyloarthrites il n'existe pas encore à ce jour de définition de la D2T, pourtant nécessaire dans le but d'essayer d'établir une stratégie thérapeutique spécifique ce groupe de patients [12].

Notre étude a donc eu pour objectifs de décrire les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques des patients atteints d'axSpA, de déterminer la proportion de ces patients difficiles à traiter et d'identifier les facteurs associés à la spondyloarthrite axiale difficile à traiter (D2TaxSpA).

2. Patients et méthodes

Cette étude transversale à collecte rétrospective et à visée descriptive et analytique a été réalisée dans le service de rhumatologie de l'Hôpital NOVO, site de Pontoise, localisé dans la région Ile de France. Les dossiers informatisés ont été revus, et les données récoltées sur un logiciel informatique Excel 2013, pendant une période de cinq mois allant de juillet à novembre 2023. Les patients ont été sélectionnés sur une base de données axSpA du service.

Le diagnostic d'axSpA selon les critères ASAS 2009 [2].

Les critères d'inclusion dans notre étude étaient les suivants :

- Diagnostic d'axSpA,
- Age ≥ 18 ans,
- Patient ayant reçu au moins un traitement ciblé, soit par biothérapie, soit par inhibiteur de JAK, débuté avant le 01 janvier 2021 donc un suivi minimum d'au moins 30 mois dans le service.

La D2TaxSpA a été définie de la manière suivante : prescriptions successives d'au moins trois traitements ciblés, sans limite de temps entre les rotations de traitement, ou prescriptions successives d'au moins deux traitements ciblés de mécanisme d'action différent (anti-TNF, anti-IL17, JAKi).

Pour chaque patient, les caractéristiques suivantes, cliniques, biologiques, d'imagerie, ont été recueillies au moment de la mise en route du premier traitement ciblé.

Les données ont été exportées sur SPSS 28.0 pour les analyses statistiques. En analyse univariée, les variables catégorielles ont été présentées en pourcentage ou proportion et les variables quantitatives avec les mesures de tendances centrales (moyenne ou médiane) et de dispersion (écart-type ou intervalle interquartile) selon la distribution de la variable. Les patients ont été classés en deux groupes : D2TaxSpA et ND2TaxSpA. Le test du chi carré a été effectué pour comparer les variables qualitatives. Nous avons effectué un test de régression logistique binaire pour identifier les déterminants de la D2T axSpA. Une valeur de p inférieur à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

Les données ont été collectées de façon anonyme et confidentielle dans le respect de la vie privée et la personnalité des patients. Les règles de confidentialité et d'éthique ont été respectées conformément au protocole d'Helsinki. Nous avons veillé au respect des trois principes fondamentaux de l'éthique au moment du déroulement de l'étude à savoir le principe du respect de la personne, celui de la bienfaisance et celui de la justice.

3. Résultats

Parmi les 231 patients atteints d'axSpA de la base de données du service, 134 répondaient aux critères d'inclusion (Figure 1). Parmi ces 134 patients, 113 (84%) répondaient aux critères ASAS imagerie (Sacroiliite radiographique ou IRM) et 21 (16%) patients répondaient aux critères ASAS clinique [2].

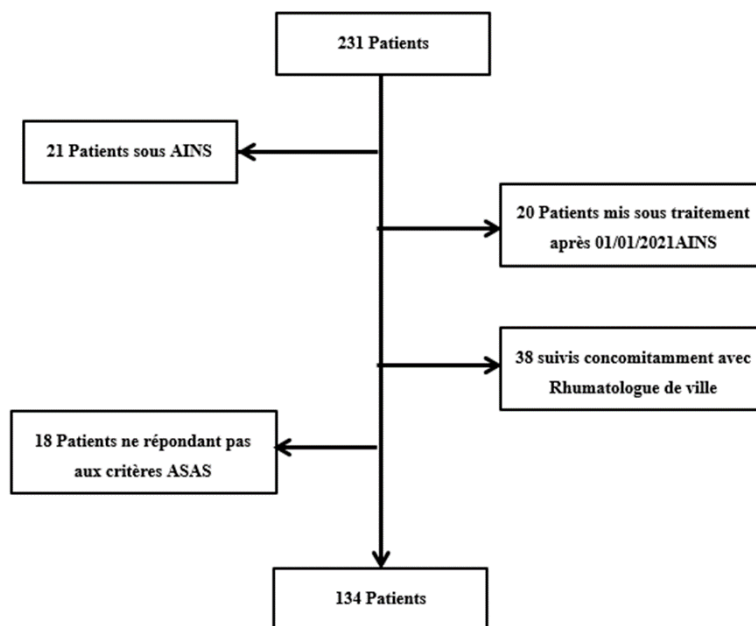


Figure 1: Diagramme de flux des patients

Sur la base de notre définition, 47 patients (35%) répondaient aux critères de D2T axSpA et 87 patients (65%) étaient ND2T axSpA. Les caractéristiques démographiques et diagnostiques de la population de l'étude et des deux groupes D2T ax SpA et ND2T ax SpA sont présentées au tableau 1 et à la figure 2.

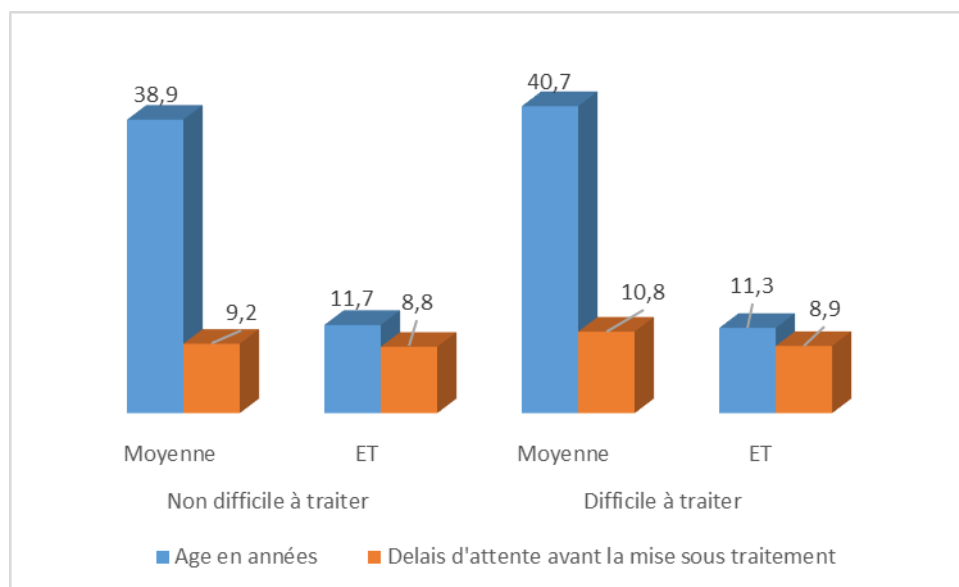


Figure 2: Moyenne d'âge et ancienneté de la SPA des patients D2TaxSpa (en années)

L'âge moyen était de 39,6 ans et 69 patients (51.5%) étaient des hommes. L'ancienneté de la maladie était en moyenne de neuf ans. Le HLAB27 était présent chez 108 patients (81%) et 86 patients (64%) avaient une axSpA radiographique. Une inflammation sacro-iliaque à l'IRM était présente chez 71% des 110 patients ayant eu cet examen et une inflammation biologique (CRP > 5 mg/l) chez 50% des patients. Dans la majorité des cas nos patients n'avaient reçu qu'un seul traitement ciblé soit 56,5%, le plus grand nombre de rotation de traitement était neuf traitements différents. Figure 3.

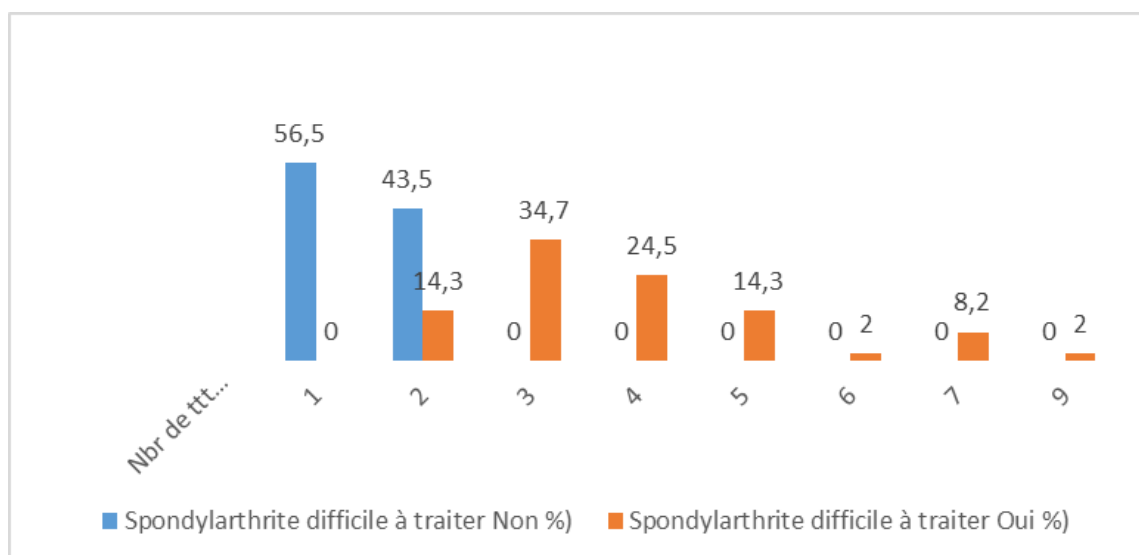


Figure 3: Nombre de traitements ciblés utilisés

Tableau 1: Caractéristiques paracliniques des patients

Caractéristique	Population étude, N = 134	D2T N = 47	ND2T N = 87	P
ASAS imagerie	113 (84,3)	37 (78,7)	76(87,4)	
ASAS clinique	21 (15,7)	10 (21,3)	11 (12,6)	0,190
Age (moyenne, ET) en année	39,58 (11,5)	41,8 (11,3)	38,4 (11,52)	0,100
Sexe masculin	69 (51,5)	20 (42,6)	49 (56,3)	0,128

HLA B27 positif	108 (80,6)	41 (87,2)	67 (77,0)	0,153
Sacroiliite radiographique	86 (64,2)	25 (53,2)	61 (70,1)	0,047
Sacroiliite IRM (sur n=110)	79 (71,8)	31 (70,5)	48 (72,7)	0,795
CRP > 5 mg/l (sur n=113)	56 (49,6)	26 (63,4)	30 (41,7)	0,026

ASAS : Assessment of spondyloarthritis international society ; ET : écarte type ; HLA : Human leucocyte antigène ; IRM : imagerie par résonnance magnétique ; CRP : protéine c réactive

Les autres caractéristiques de notre population sont exposées au tableau 2. Une atteinte radiographique faite de syndesmophytes était présente chez 44 (33%) patients et 22 (16%) avaient une coxite radiographique. Les douleurs périphériques étaient appréciées de la manière suivante : 67% avaient une ou des enthésites, et 61% avaient des arthralgies périphériques. Une activité élevée de la maladie appréciée par un BASDAI supérieur ou égal à 4, était objectivée dans 91% des cas où cette variable était notifiée. La fréquence des manifestations extra-articulaires était la suivante : uvéite 25% ; psoriasis cutané 31% ; MICI 8%. Sur les 79 patients où la donnée était disponible, 60% avaient un IMC supérieur ou égal à 25kg/m² (surpoids ou obésité). Parmi les facteurs de risque cardiovasculaire, il y avait un tabagisme passé et/ou présent dans 49% des cas, une HTA dans 23% des cas et un diabète dans 4% des cas. Une fibromyalgie et/ou une dépression était retrouvée chez 29 patients, soit 22% des cas.

Tableau 2: caractéristiques cliniques des patients

Caractéristique	Population étude N = 134	D2T N = 47	ND2T N = 87	P	
Caractéristiques cliniques de l'axSpA					
Atteinte axiale	134 (100)	47 (100)	87 (100)	1	
Enthésites	90 (67,2)	37 (78,7)	53 (60,9)	0,036	
Coxite	22 (16,4)	11 (23,4)	11 (12,6)	0,109	
Arthralgies périphériques	82 (61,2)	34 (72,3)	48 (55,2)	0,061	
Syndesmophyte	44 (32,8)	14 (29,8)	30 (34,5)	0,581	
Dactylite	6 (4,5)	2 (4,3)	4 (4,6)	0,927	
BASDAI ≥ 40/100 (Sur n= 99 testés)	90 (90,9)	36 (97,3)	54 (87,1)	0,147	
Traitement par csDMARD associé (n= 128)	27 (21,1)	14 (30,4)	13 (15,9)	0,052	
Manifestations extra-articulaires					
Uvéite	34 (25,4)	14 (29,8)	20 (23,0)	0,388	
Psoriasis cutané	41 (30,6)	15 (31,9)	26 (29,9)	0,808	
MICI	11 (8,2)	3 (6,4)	8 (9,2)	0,746	
Caractéristiques du patient					
IMC ≥ 25 (n=79)	47 (59,5)	19 (61,3)	28 (58,3)	0,794	
Fibromyalgie/Dépression	29 (21,6)	19 (40,4)	10 (11,5)	< 0,001	La
Tabagisme (passé ou présent ou les 2) n=117	57 (48,7)	23 (52,3)	34 (48,6)	0,550	
Diabète	5 (3,7)	3 (6,4)	2 (2,3)	0,343	
HTA	31 (23,1)	7 (14,9)	24 (27,6)	0,096	

comparaison des caractéristiques entre la population D2TaxSpA et ND2TaxSpA, a trouvé les différences statistiquement significatives suivantes :

En analyse bivariable, il ressort que les variables suivantes sont associées à la D2T axSpA : la présence d'une enthésite périphérique p= 0,039, d'une fibromyalgie/dépression avec une, p=0,001 et d'une CRP > 5mg/l avec p= 0,028.

En analyse multivarié seul la CRP>5mg/l est associé à D2T axSpA avec OR ajusté 8.8 (IC 95%, 2,1-37,7) p = 0,003. (Tableau 3)

Facteurs	Analyse bivariée			Analyse multivariée		
	ND2T	D2T	P	OR ajusté	IC95%	P
Enthésites						
Non	34	10	0,036	1	0,34 - 4,77	0,726
Oui	53	37		1,3		
Arthralgies périphériques						
Non	39	13	0,052	1	0,45 - 8,16	0,376
Oui	48	34		1,9		
Syndesmophytes						

Non	57	33		1		
Oui	30	14	0,581	0,3	0,06 - 1,54	0,290
csDMARD associé						
Non	69	32		1		
Oui	13	14	0,052	1,5	0,3 - 7,74	0,620
Fibromyalgie/Dépression						
Non	77	28		1		
Oui	10	19	< 0,001	2	0,5 - 8,1	0,353
Tabagisme						
Non	39	21		1		
Oui	34	23	0,550	1,1	0,3 - 3,9	0,895
Sacroiliite Rx						
Non	26	22		1		
Oui	61	25	0,051	0,6	0,1 - 2,9	0,531
CRP						
≤ 5 mg/l	42	15		1		
> 5 mg/l	30	26	0,026	8,8	2,1 - 37,7	0,003
HTA						
Non	63	40		1		
Oui	24	7	0,96	0,4	0,1 - 1,8	0,220

ND2T : non difficult to treat ; D2T : difficult to treat; OR : odd ratio ; IC : interval de confiance; CRP :proteine c reactive ; HTA : hypertension

4. Discussion

Notre étude peut être comparée à deux autres études françaises récentes, également rétrospectives, qui sont les seules études publiées à ce jour ayant pour objectif l'identification de facteurs associés à la D2TaxSpA. La première, publiée en 2023 [13], est une étude réalisée à partir de la base médico-administrative du Système National des Données de Santé (SNDS) et ayant porté sur 10.798 patients atteints d'axSpA et ayant débuté une première biothérapie par anti-TNF dans les années 2010 à 2013. La population D2T représente 20% des patients axSpA dans cette étude. La seconde étude, publiée en 2024 [14], est une étude rétrospective réalisée à partir de 311 patients de 3 services de rhumatologie du Nord de la France (NDF), de janvier 2018 à janvier 2021. La population D2T axSpA a été définie par l'utilisation d'au moins 2 traitements biologiques ou JAKi de mécanisme différent. Avec ce critère, 28% des patients appartenaient au groupe D2T. 35% de nos 134 patients étaient D2TaxSpA, ce qui est supérieur aux deux études précédentes.

Par rapport aux caractéristiques démographiques, le sex ratio à 1,06 correspond aux études épidémiologiques des spondyloarthrites pris comme groupe notamment dans spondyloarthrite axiale non radiographique. [15] [16]. L'âge moyen autour de 40 ans dans les deux groupes, avec une ancienneté de la maladie d'environ 10,8 ans pour le groupe D2T et 9,2 dans le groupe nD2T, cette différence n'était pas statistiquement significative.

Nous avons trouvé en analyse bivariée une association significative entre une CRP supérieur à 5mg/l, couple dépression/fibromyalgie et la présence d'une enthésite avec la D2T axSpA, c'est qui corrobore une partie des résultats de Philippoteaux [14]. Dans cette étude, une activité élevée de la maladie, atteinte périphérique, les manifestations extra rhumatologique et la fibromyalgie était associés à une utilisation d'au moins 2 b/tsDMARDs. Dans notre étude une histoire d'uvéite n'est pas associée à la D2TaxSpA, comme l'ont également rapporté un registre scandinave et le SNDS français [10] [13], serait probablement lié à biais d'indication des anti-TNF monoclonaux [17] [18].

Une étude scandinave avait montré que la présence des comorbidités notamment cardiovasculaire était associés négativement au maintien du premier anti-TNF chez des patients bionafs [19]. Nous n'avons pas trouvé d'association entre des facteurs de risque cardiovasculaire comme HTA, diabète et obésité à D2TaxSpA dans notre étude au contraire de l'étude du SNDS nous pensons que ceci est probablement liés à la faible puissance de notre effectif. Ces comorbidités sont également associés à la Rhumatisme psoriasique difficile à traiter [20] [21].

Nous avons également trouvé que l'atteinte périphérique avait tendance à s'associer à la D2TaxSpA, mais l'association n'était pas statistiquement significative probablement lié à la faible puissance de notre population d'étude, l'étude du SNDS et NDF ont rapporté cette association. L'atteinte périphérique dans la axSpA était associé à la une maladie plus active et à une pauvre qualité de vie [22] [23].

La couple fibromyalgie-dépression était significativement associé à la D2TaxSpA dans notre étude, il a été rapporté que la dépression sévère à modéré est fréquemment associés la SpA dans environ 15% des cas spondyloarthrites axiale et rhumatisme psoriasique, et monte jusqu'à 40% des patients avec dépression légère, elle est associé l'activité élevé de la

maladie, une mauvaise qualité de vie, la fatigue et les troubles du sommeil [24]. La fibromyalgie par contre présente une prévalence de 16,4% dans les spondyloarthrites selon une méta-analyse britanniques [25] ce qui correspondait avec les résultats trouvés par une équipe tunisienne d'environ 20% [26]. Il existe une corrélation en forte entre les trouble anxio-dépressif et la fibromyalgie. [27].

5. Conclusion

Trente-cinq pourcent de nos patients étaient D2TaxSpA, notre étude met en avant les facteurs liés au patient que sont la dépression, la fibromyalgie et l'inflammation comme associés à la D2TaxSpA. Il y a une nécessité de prendre en compte ces facteurs dans l'évaluation de l'axSpA avant et sous traitement, et d'éviter une escalade thérapeutique sans intérêt.

Conflits d'intérêt : Aucun

Références

1. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, et al Axial spondyloarthritis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:1511-21.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):e59. doi: 10.1136/ard.2009.108233corr1]. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83. doi:10.1136/ard.2009.108233
3. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016 30;374(26):2563-74. doi: 10.1056/NEJMra1406182.
4. Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, Spoorenberg A, Schouten H, Rutten-van Mölken M, Guillemin F, Dougados M, Mielants H, de Vlam K, van der Tempel H, van der Linden S. Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: comparison of three European countries. *Ann Rheum Dis*. 2002 May;61(5):429-37. doi: 10.1136/ard.61.5.429.
5. Cohen N, Pham T. Pronostic et retentissement fonctionnel des spondyloarthrites [Prognosis and functional outcomes in patients with spondyloarthritis]. *Rev Prat*. 2018;68(9):991-4.
6. Kim JH, Choi IA. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with spondyloarthritis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(4):477-486. doi: 10.1111/1756-185X.13970. Epub 2020 24. PMID: 32969177.
7. Wendling D, Hecquet S, Fogel O, Letarouilly JG, Verhoeven F, Pham T, Prati C, Molto A, Goupille P, Dernis E, Saraux A, Ruyssen-Witrand A, Lukas C, Miceli-Richard C, Hudry C, Richette P, Breban M, Gossec L, Dougados M, Claudepierre P. 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2022;89(3):105344. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105344.
8. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:19-34.
9. Benavent, D., Franco-Gómez, K., Plasencia-Rodríguez, C., Novella-Navarro, M., Bogas, P., Nieto, R., Monjo, I., Nuño, L., Villalba, A., Peiteado, D., Balsa, A., & Navarro-Compán, V. (2022). Achievement rate and predictive factors of the recommended therapeutical target in patients with axial spondyloarthritis who remain on biological therapy: a prospective cohort study in Spain. *BMJ open*, 12(4), e057850. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057850>
10. Di Giuseppe, D., Lindström, U., Aaltonen, K., Relas, H., Provan, S., Gudbjornsson, B., Hetland, M. L., Askling, J., Kauppi, M., Geirsson, A. J., Chatzidionysiou, K., Jørgensen, T. S., Dreyer, L., Michelsen, B., Jacobsson, L., & Glinborg, B. (2022). The occurrence of multiple treatment switches in axial spondyloarthritis. Results from five Nordic rheumatology registries. *Rheumatology (Oxford, England)*, 61(9): 3647–56. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab946>
11. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):20-33. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220973
12. Wendling D, Verhoeven F, Prati C. Is the Difficult-to-Treat (D2T) concept applicable to axial spondyloarthritis? *Joint Bone Spine*. 2023 ;90(3):105512. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105512.
13. Fakih O, Desmarests M, Martin B, et al. Difficult-to-treat axial spondyloarthritis is associated with psoriasis, peripheral involvement and comorbidities: results of an observational nationwide study. *RMD Open*. 2023;9(4):e003461. doi:10.1136/rmdopen-2023-003461

14. Philippoteaux C, Marty-Ane A, Cailliau E, et al. Characteristics Of Difficult-To-Treat Psoriatic Arthritis: A Comparative Analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;63:152275. doi:10.1016/j.semarthrit.2023.152275
15. Baumberger HK. SAT0417 Gradual progressive change to equal prevalence of ankylosing spondylitis among males and females in Switzerland: data from the Swiss ankylosing spondylitis society (SVMB). *Ann Rheum Dis* 2017;76:929.
16. Cunha RN, Vieira-Sousa E, Khmelinskii N, Ávila-Ribeiro P, Couto M, Seixas MI, Martins N, Bernardes M, Martins A, da Silva AB, Lourenço MH, Miguel C, Tavares V, Valente P, Costa J, Rovisco J, Aguiar R, Afreixo V, Barcelos A. Sex differences in axial spondyloarthritis: data from a Portuguese spondyloarthritis cohort. *ARP Rheumatol*. 2022 ;1(1):42-8.
17. Burek-Michalska A, Turno-Kręcicka A. Adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(10):1231-36. doi: 10.17219/acem/125431.
18. Fabiani C, Vitale A, Lopalco G, Iannone F, Frediani B, Cantarini L. Different roles of TNF inhibitors in acute anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis: state of the art. *Clin Rheumatol*. 2016 ;35(11):2631-8. doi: 10.1007/s10067-016-3426-3.
19. Lindström U, Olofsson T, Wedrén S, Qirjazo I, Askling J. Impact of extra-articular spondyloarthritis manifestations and comorbidities on drug retention of a first TNF-inhibitor in ankylosing spondylitis: a population-based nationwide study. *RMD Open*. 2018 15;4(2):e000762. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000762.
20. Perrotta FM, Sciffignano S, Ciccio F, et al.. “Clinical characteristics of potential “difficult-to-treat” patients with Psoriatic arthritis: A retrospective analysis of a longitudinal cohort”. *Rheumatol Ther* 2022;9:1193–201. doi:10.1007/s40744-022-00461-w
21. Philippoteaux C, Marty-Ane A, Cailliau E, Labreuche J, Philippe P, Cortet B, Paccou J, Flipo RM, Letarouilly JG. Characteristics Of Difficult-To-Treat Psoriatic Arthritis: A Comparative Analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2023 ;63:152275. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152275.
22. Yılmaz O, Tutoğlu A, Garip Y, Ozcan E, Bodur H. Health-related quality of life in Turkish patients with ankylosing spondylitis: impact of peripheral involvement on quality of life in terms of disease activity, functional status, severity of pain, and social and emotional functioning. *Rheumatol Int*. 2013;33(5):1159-63. doi: 10.1007/s00296-012-2510-5.
23. de Winter JJ, Paramarta JE, de Jong HM, van de Sande MG, Baeten DL. Peripheral disease contributes significantly to the level of disease activity in axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2019 11;5(1):e000802. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000802.
24. Parkinson JT, Foley ÉM, Jadon DR, Khandaker GM. Depression in patients with spondyloarthritis: prevalence, incidence, risk factors, mechanisms and management. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 2;12:1759720X20970028. doi: 10.1177/1759720X20970028.
25. Jones GT, Mallawaarachchi B, Shim J, Lock J, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in axial spondyloarthritis. *Rheumatol Int*. 2020;40(10):1581-91. doi: 10.1007/s00296-020-04621-5.
26. Olfa S, Bouden S, Sahli M, Tekaya AB, Rouached L, Rawdha T, Mahmoud I, Abdelmoula L. Fibromyalgia in Spondyloarthritis: Prevalence and Effect on Disease Activity and Treatment. *Curr Rheumatol Rev*. 2023;19(2):214. doi: 10.2174/1573397118666220902100151.
27. Fonseca Das Neves J, Serra E, Kosinski T, Maréchal V, Rollin N, Richard O, Jehel L, Rusinek S. Catastrophizing and rumination mediate the link between functional disabilities and anxiety/depression in fibromyalgia. A double-mediation model. *Encephale*. 2024;50(2):162-9. doi: 10.1016/j.encep.2023.04.004.