



Faculté de médecine

Année 2018

## **Thèse**

Pour le

**DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'État  
par

**Sophie DEROLEZ**

Née le 11 avril 1990 à Roubaix (59)

---

**Analyse de l'hétérogénéité de la réponse aux anti-TNF dans la polyarthrite  
rhumatoïde et de l'influence des facteurs démographiques et liés à la  
maladie.**

---

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2018 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Philippe GOUPILLE, Rhumatologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Théodora BEJAN-ANGOULVANT, Pharmacologie Clinique, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Denis MULLEMAN, Rhumatologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Luca SEMERANO, Rhumatologie, Faculté de Médecine – Bobigny

**UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

Pr. Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Pr. Henri MARRET

**ASSESSEURS**

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*

Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr. Patrick VOUREC'H, *Recherche*

**SECRETAIRE GENERALE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr. André GOUAZE - 1972-1994

Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr. Daniel ALISON

Pr. Catherine BARTHELEMY

Pr. Philippe BOUGNOUX

Pr. Pierre COSNAY

Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN

Pr. Noël HUTEN

Pr. Olivier LE FLOCH

Pr. Yvon LEBRANCHU

Pr. Elisabeth LECA

Pr. Gérard LORETTE

Pr. Roland QUENTIN

Pr. Alain ROBIER

Pr. Elie SALIBA

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

ANDRES Christian .....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
ARBEILLE Philippe .....	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BALLON Nicolas .....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles .....	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian .....	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BRILHAULT Jean .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent .....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck .....	Urologie
BUCHLER Matthias .....	Néphrologie
CALAIS Gilles .....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent .....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques .....	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain .....	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe .....	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry .....	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe .....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François .....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice .....	Pneumologie

DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri .....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick .....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves .....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel .....	Thérapeutique
HANKARD Régis .....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd .....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel .....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie
MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel .....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent .....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain .....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
ODENT Thierry .....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna .....	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe .....	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique .....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean .....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent .....	Physiologie
QUENTIN Roland .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe .....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline .....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique .....	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick .....	Génétique
VAILLANT Loïc .....	Dermato-vénéréologie

VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

---

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

LEBEAU Jean-Pierre  
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

---

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

MALLET Donatien.....	Soins palliatifs
POTIER Alain.....	Médecine Générale
ROBERT Jean.....	Médecine Générale

---

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

BAKHOS David.....	Physiologie
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BERHOUET Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe.....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BRUNAULT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
IVANES Fabrice.....	Physiologie

LE GUELLEC Chantal .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric .....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille .....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
TERNANT David .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia .....	Neurosciences
BOREL Stéphanie .....	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse .....	Médecine Générale
LEMOINE Maël .....	Philosophie
MONJAUZE Cécile .....	Sciences du langage – orthophonie
PATIENT Romuald .....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe .....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930

LE PAPE Alain ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100

MAZURIER Frédéric ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292

MEUNIER Jean-Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966

PAGET Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

RAOUL William..... Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292

SI TAHAR Mustapha ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

WARDAK Claire..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire ..... Orthophoniste

GOUIN Jean-Marie..... Praticien Hospitalier

PERRIER Danièle..... Orthophoniste

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

LALA Emmanuelle..... Praticien Hospitalier

MAJZOUB Samuel..... Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice..... Praticien Hospitalier

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

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

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

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

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

## **Résumé :**

### **ANALYSE DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ DE LA REPONSE AUX ANTI-TNF DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET DE L'INFLUENCE DES FACTEURS DÉMOGRAPHIQUES ET LIÉS À LA MALADIE.**

**INTRODUCTION :** Un tiers des patients atteint de polyarthrite rhumatoïde (PR) ne répondent pas aux anti-TNF. Nos objectifs étaient 1) d'analyser l'influence des facteurs démographiques et liés à la maladie sur la réponse aux anti-TNF 2) d'analyser l'hétérogénéité de la réponse aux anti-TNF rapportée dans les méta-analyses.

**METHODE :** 1) Le protocole de la revue systématique et méta-analyse a été enregistré sous le numéro CRD42018071079 (PROSPERO). Nous avons sélectionné les facteurs suivants : âge, sexe, indice de masse corporelle, tabagisme, activité physique, durée et activité de la maladie, protéine C-réactive, présence d'auto-anticorps. Tous les essais cliniques randomisés (ECR) ayant évalué un anti-TNF versus placebo ou autre traitement de référence non biologique et rapportant des résultats d'efficacité selon ces facteurs ont été inclus. 2) Nous avons réalisé une revue des méta-analyses publiées et analysé l'hétérogénéité de la réponse aux anti-TNF, en considérant les statistiques  $I^2$  et la valeur p du test d'hétérogénéité (p-het).

**RESULTATS :** 1) Nous avons trouvé 496 articles, dont 79 ECR. Aucun de ces ECR ne rapportait de donnée de réponse selon les caractéristiques sélectionnées. En janvier 2018 nous avons donc demandé un accès aux données par sous-groupes aux promoteurs de ces ECR. 2) Nous avons trouvé 68 articles dont 25 rapportant 256 méta-analyses : 102 méta-analyses (53%) rapportaient une hétérogénéité substantielle ( $I^2 > 50\%$ ) et 99 méta-analyses (51%) retrouvaient une hétérogénéité significative (p-het  $< 0,10$ ). Cependant, seulement 13 (52%) articles tentaient de l'expliquer.

**CONCLUSION :** La réponse aux anti-TNF dans la PR est hétérogène. Ceci peut être en partie expliqué par les différences démographiques ou liées à la maladie. L'accès facilité aux données des ECR permettrait de quantifier l'influence de ces facteurs sur la réponse aux anti-TNF.

**Mots clés :** polyarthrite rhumatoïde – activité de la maladie – anti-TNF – hétérogénéité – facteurs démographiques – facteurs liés à la maladie.

**Abstract :**

**ANALYSIS OF ANTI-TNF'S RESPONSE HETEROGENEITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND INFLUENCE OF DEMOGRAPHIC AND DISEASE-RELATED FACTORS.**

**INTRODUCTION:** One third of patients with rheumatoid arthritis (RA) do not respond to anti-TNF drugs. Our objectives were 1) to analyze the influence of demographic and disease-related factors on anti-TNF response and 2) to analyze the heterogeneity of anti-TNF response reported in the meta-analyses.

**METHOD:** 1) The protocol for the systematic review and meta-analysis was registered as CRD42018071079 (PROSPERO). We selected the following factors: age, sex, body mass index, smoking, physical activity, disease duration and activity, C-reactive protein, presence of autoantibodies. All randomized clinical trials (RCT) that evaluated an anti-TNF versus placebo or other non-biologic reference treatment and reported efficacy results based on these factors were included. 2) We reviewed the published meta-analyses and analyzed the heterogeneity of the anti-TNF response, considering the measure of the  $I^2$  and the p-value of heterogeneity (p-het).

**RESULTS:** 1) We found 496 articles, including 79 RCT. None of these RCT reported response data by selected factors. In January 2018, we therefore requested access to the data by subgroups from the sponsors of these RCT. 2) We found 68 articles of which 25 reported 256 meta-analyses: 102 meta-analyses (53%) reported substantial heterogeneity ( $I^2 > 50\%$ ) and 99 meta-analyses (51%) reported significant heterogeneity (p-het  $< 0.10$ ). However, only 12 (52%) articles tried to explain it.

**CONCLUSION:** The response to anti-TNF in RA is heterogeneous. This may be partly explained by demographic or disease-related differences. Facilitated access to RCT data would help quantify the influence of these factors on anti-TNF response.

**Keywords:** rheumatoid arthritis - disease activity - anti-TNF - heterogeneity - demographic factors - disease-related factors.

## Liste d'abréviations

cvDMARD = *conventional disease modifying antirhumatic drug* = traitements non-biologiques

bDMARD = *biologic disease modifying antirhumatic drug*

anti-TNF = *anti-Tumor Necrosis Factor*

PR = polyarthrite rhumatoïde

DAS28 = *Disease Activity Score* = score d'activité de la PR reposant sur 28 articulations

CRP = C-reactive protéine

FR = facteur rhumatoïde

ACPA = anticorps anti peptides citrullinés

Indice de Masse Corporelle (IMC)

MIDRA = Méta-analyse sur l'Influence des données Démographiques dans la PR sur l'effet des anti-TNF.

ACR = *American College of Rheumatology*

EULAR = *European League Against Rheumatism*

CDAI = *clinical disease activity index*

SDAI = *simplified disease activity index*

IFX = infliximab

ADA = adalimumab

ETN = etanercept

GOL = golimumab

CTZ = certolizumab

SHS = Sharp modifié par van der Heijde

HAQ = *Health Assessment Questionnaire*

## **Table des matières**

<b>I. INTRODUCTION</b>	15
1. Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde	15
2. Efficacité des anti-TNF	17
3. Variabilité de la réponse thérapeutique	17
4. Hypothèses et objectifs du travail	19
<b>II. PREMIERE PARTIE : Méta-Analyse sur Influence données Démographiques et liés à la maladie sur l'effet des anti-TNF dans la PR (Meta-analysis on the Influence of Demographic factors on anti-TNF treatment in RA, MIDRA)</b>	21
1. METHODE	21
2. RESULTATS ET PERSPECTIVES	24
<b>III. SECONDE PARTIE : Approche méta-épidémiologique de l'hétérogénéité de l'efficacité des anti-TNF dans la PR (Meta-epidemiological approach of heterogeneity of TNF efficacy in RA, MAHRA)</b>	29
1. METHODE	29
2. RESULTATS	32
<b>IV. DISCUSSION</b>	42
<b>V. CONCLUSION</b>	46
<b>VI. ANNEXES</b>	47
<b>VII. BIBLIOGRAPHIE</b>	53

## **Tables des illustrations**

<b>Figure 1 : Frise chronologique du travail de thèse</b>	20
<b>Figure 2 : Flow chart du processus de sélection des essais cliniques randomisés du projet MIDRA</b>	26
<b>Figure 3 : Flow chart du processus de sélection des revues systématiques et méta-analyses du projet MAHRA</b>	33
<b>Figure 4 : Diagramme de l'hétérogénéité exprimée en <math>I^2</math> dans les 194 méta-analyses qui la rapportaient</b>	40
<b>Figure 5 : Diagramme de l'hétérogénéité exprimée par la p-value du test d'hétérogénéité dans les 194 méta-analyses qui la rapportaient</b>	40

<b>Figure 6</b> : Relation entre $I^2$ et le nombre d'études ou le nombre de patients inclus dans les 194 méta-analyses ayant rapporté le $I^2$ .....	41
---	----

## I. INTRODUCTION

### 1. Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques avec une prévalence de 0,3 à 1% (1); elle est associée à un handicap fonctionnel, des complications systémiques, une mort prématurée et des coûts socio-économiques importants. La PR peut survenir à tout âge mais on observe son début surtout entre 40 et 60 ans. Elle est, à cet âge, quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Cette différence de sexe ratio s'atténue progressivement avec l'âge au-delà de 70 ans. Le diagnostic est posé grâce aux critères élaborés en 2010 par l'ACR et l'EULAR (2) devant un tableau de polyarthrite chronique bilatérale et symétrique des petites articulations évoluant par poussées de rythme inflammatoire avec la présence d'anticorps anti peptides citrullinés (ACPA) et/ou de facteur rhumatoïde (FR).

D'importants progrès au cours des 15 dernières années ont eu lieu à la fois sur le plan physiopathologique, diagnostique et thérapeutique, conduisant à une amélioration du pronostic de cette maladie.

Alors que la physiopathologie à la phase d'inflammation de la membrane synoviale faisant appel à l'immunité adaptative, avec entre autres le TNF, est bien connue dans la PR, la phase de déclenchement de la maladie est moins bien comprise. Plusieurs facteurs (génétiques, environnementaux et microbiote) sont impliqués dans la phase de déclenchement de la maladie. Plus particulièrement, parmi les facteurs environnementaux, le tabac et certains agents infectieux comme la bactérie *Porphyromonas gingivalis*, possédant une enzyme impliquée dans la glycolyse (énolase), peuvent induire une citrullination des peptides (3,4). Les peptides citrullinés seraient alors anormalement présentés par des cellules (macrophage, lymphocyte B, cellules dendritiques) exprimant une molécule HLA de classe II aux lymphocytes T CD4. Cette interaction induit une cascade cytokinique pro-inflammatoire (TNF, IL1, IL6...) via les synoviocytes et macrophages. C'est cette inflammation qui active les ostéoclastes sous l'effet de RANKL, induisant la destruction articulaire.

Le traitement médicamenteux de la PR comporte d'une part des thérapeutiques à visée symptomatique (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes), et d'autre part

des traitements de fond susceptibles de freiner l'évolution de la maladie (*Disease Modifying AntiRheumatic Drug* = *DMARD*). Parmi ces traitements de fonds, on distingue les traitements dits non-biologiques (*conventional DMARD*, *cvDMARD* : méthotrexate, leflunomide, salazopyrine) et les biomédicaments (*biologic DMARD*, Tableau 1). Enfin, les premiers biomédicaments développés à la fin des années 90 ont été les anti-TNF (*anti Tumor Necrosis Factor*). A ce jour, il existe 5 molécules anti-TNF : infliximab (IFX), adalimumab (ADA), etanercept (ETN), golimumab (GOL) et certolizumab pegol (CTZ).

**Tableau 1.** Biomédicaments dans la polyarthrite rhumatoïde

<b>Biomédicaments</b>	<b>Cibles</b>	<b>Molécules</b>
Anticorps monoclonaux	<b>Tumor Necrosis Factor (TNF)</b>	<b>infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol</b>
	Récepteur CD20 des lymphocytes B	rituximab
	Récepteur de l'interleukine 6 (IL-6-R)	tocilizumab
Protéines de fusion	<b>Tumor Necrosis Factor (TNF)</b>	<b>etanercept</b>
	Voies de costimulation (CD80/CD86-CD28)	abatacept
Inhibiteur de tyrosine kinase	Janus kinase JAK1 et 3 +/- JAK2	tofacitinib
	Inhibiteur de Janus kinase JAK1 et 2	baricitinib
Protéine recombinante	Récepteur de l'interleukine 1 (IL-1-R)	anakinra

Ces différents traitements ont pour but d'induire une faible activité de la maladie voire une rémission mesurée par les score d'activité clinico-biologiques : DAS28 (*Disease Activity Score*, Annexe 2 et 3), ACR (*American College of Rheumatology*, Annexe 1), SDAI (*Simplified Disease Activity Index*, Annexe 4), CDAI (*Clinical Disease Activity Index*, Annexe 4). De plus, afin d'étudier la progression structurale, on utilise le score SHS (Sharp modifié par van der Heijde) ou encore le retentissement fonctionnel avec l'HAQ (*Health Assessment Questionnaire*).

## 2. Efficacité des anti-TNF

Les anti-TNF comparés aux *cvDMARD* chez les patients naïfs de méthotrexate ont montré une efficacité avec une augmentation significative du nombre de patients atteignant l'ACR50 de 44% (RR = 1.44, IC 95% : 1.34 à 1.54), de la progression structurale (MD = -3.18, IC 95% : -6.80 à 0.43) et du score fonctionnel (MD= -0.09, IC 95% -0.26 à -0.07) (5). Cependant, malgré l'immense progrès apporté par ces traitements de fond, près d'un patient sur 3 ne va pas en bénéficier soit en raison d'un échec primaire ou secondaire des anti-TNF (6–8). Il existe donc une variabilité de la réponse clinique aux anti-TNF. Une partie de cette variabilité de réponse peut être expliquée par une immunisation (9,10) ou encore une cible thérapeutique insuffisante. Cependant, il reste des zones d'ombre sur les échecs de traitements, ce pourquoi nous nous sommes intéressés à différents facteurs démographiques, liés à la maladie et environnementaux qui pourraient modifier la réponse aux anti-TNF.

## 3. Variabilité de la réponse thérapeutique

D'un individu à l'autre la réponse clinique ou biologique après prise d'une même dose de médicament peut être très variable : c'est ce qu'on appelle la variabilité inter-individuelle. Pour les anticorps thérapeutiques, cette variabilité paraît être aussi importante si ce n'est plus comparativement aux médicaments classiques. La variabilité inter-individuelle explique pourquoi certains individus sont en échec du traitement, ou alors pourquoi certains individus vont présenter des effets indésirables.

Cette variabilité peut avoir de nombreuses sources : pharmacocinétiques, à savoir la variabilité de la concentration du médicament, ou pharmacodynamiques, à savoir la variabilité liée aux cibles du médicament (récepteurs, enzymes, ...).

Pour étudier la variabilité de la réponse thérapeutique la méthode la plus adaptée est celle de l'étude de la relation dose – concentration – effet au niveau individuel (l'unité de mesure est le patient). Cette méthode est particulièrement adaptée lorsque la réponse est évaluée sur un critère intermédiaire, comme par exemple les marqueurs biologiques (par exemple la CRP lorsqu'il s'agit d'une maladie inflammatoire ou le cholestérol lorsqu'il s'agit d'une maladie cardiovasculaire) ou un paramètre clinique facilement mesurable (comme la pression artérielle). Cependant, lorsque la réponse thérapeutique est la survenue d'un événement (comme par exemple un événement cardiovasculaire ou le décès) ou une réponse mesurée par un score (comme par exemple le score ACR ou DAS) l'étude de la variabilité inter-individuelle peut être également étudiée au niveau des différentes études réalisées (l'unité étant l'étude). Pour cela, il est nécessaire de connaître la réponse thérapeutique dans le/les sous-groupes de patients déterminés par la variable d'intérêt (par exemple chez les femmes et les hommes, si la variable d'intérêt est le sexe) dans les différents essais cliniques réalisées et de comparer ensuite la réponse moyenne obtenue par méta-analyse entre les différents sous-groupes. Le test utilisé est un test d'interaction et il permet de déterminer si la réponse thérapeutique varie significativement selon la variable d'intérêt.

Pour notre étude et après analyse bibliographique, nous avons sélectionné les variables d'intérêt suivantes :

- Démographiques et environnementaux : l'âge et le sexe, le tabagisme, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et l'activité physique
- Liées à la maladie : la durée d'évolution, activité de la maladie mesurée par le DAS28, taux de C-reactive protéine (CRP), présence du facteur rhumatoïde (FR) et/ou de l'anticorps anti peptides citrullinés (ACPA).

En effet, le sexe féminin semble associé à un taux de rémission plus bas (11,12) et à une moins bonne réponse aux anti-TNF (13), cette différence de réponse étant retrouvée dans la PR traitée par cvDMARD (14), ainsi que dans la maladie de Crohn avec l'ADA (15). De plus, les patients âgés ont un risque augmenté d'infection (16) et une moins bonne réponse aux anti-TNF (17). Une longue durée de la maladie est associée à une moins bonne réponse aux anti-TNF (12,18–21). L'activité initiale de la maladie semble corrélée à une bonne réponse thérapeutique (22,23), cependant il existe encore des résultats contradictoires dans la littérature (24,25). La présence d'ACPA et de FR est associée à une réponse moindre au traitement (8,26). Le tabagisme serait lié à des formes de PR sévères avec plus de handicap et

de manifestations extra-articulaires (11,27–31). L'IMC serait proportionnellement corrélé à l'activité de la maladie (32) et inversement corrélé à la réponse aux anti-TNF (33) en général et à l'IFX (32,34). De plus, l'obésité serait liée à des formes moins érosives (35). Enfin, l'activité physique améliorerait la qualité de vie chez les patients atteints de PR (36–38).

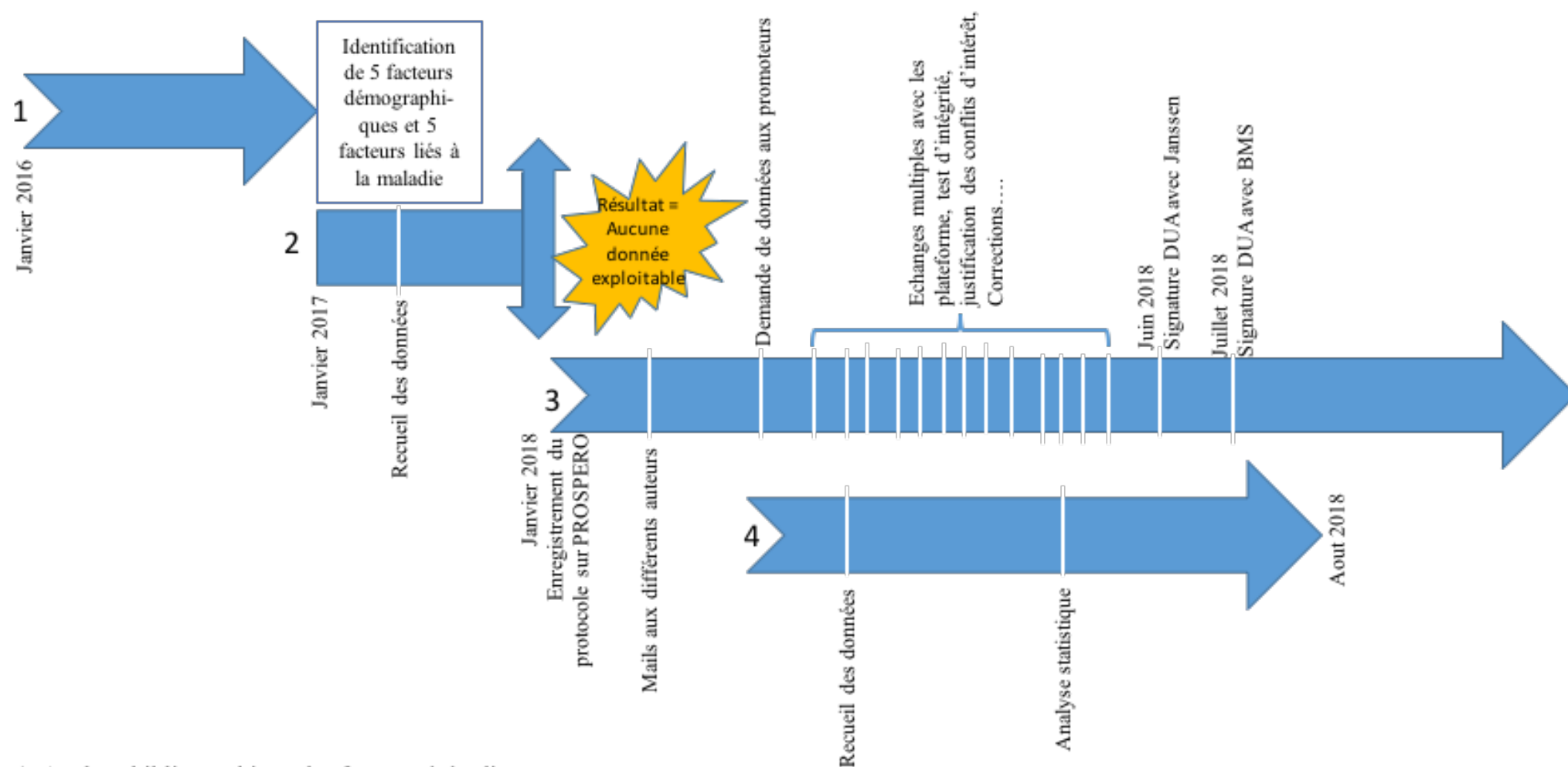
#### 4. Hypothèses et objectifs du travail

Nous avons donc fait l'hypothèse que certains facteurs démographiques et liés à la maladie pouvaient influencer l'effet du traitement par anti-TNF sur les scores clinico-biologiques. Pour cela nous avons choisi d'étudier la relation entre ces différents facteurs et l'effet du traitement grâce à l'étude des différents essais cliniques ayant évalué ces traitements anti-TNF.

Le premier objectif de ce travail était de rechercher les facteurs influençant la réponse aux anti-TNF chez les patients atteints de PR grâce à une revue systématique et méta-analyse d'essais cliniques randomisés (*Meta-analysis on the Influence of Demographic factors on anti-TNF treatment in RA, MIDRA*).

Le second objectif était de présenter et expliquer l'hétérogénéité retrouvée dans les différentes méta-analyses publiées et s'intéressant à l'efficacité des anti-TNF dans la PR (*Meta-epidemiological Approach of Heterogeneity of TNF efficacy in RA, MAHRA*).

**Figure 1** : Frise chronologique du travail de thèse



1: Analyse bibliographique des facteurs à étudier.

2: Revue systématique des études cliniques randomisées (ECR) sur l'efficacité des antiTNF dans la polyarthrite rhumatoïde.

3: Demande de données pour méta-analyse des ECR.

4: Revue systématique des méta-analyses afin de quantifier l'hétérogénéité de l'efficacité des antiTNF.

## II. **PREMIERE PARTIE** : Méta-Analyse sur l’Influence des données Démographiques et liés à la maladie sur l’effet des anti-TNF dans la PR (*Meta-analysis on the Influence of Demographic factors on anti-TNF treatment in RA, MIDRA*)

Il s’agit d’une revue systématique et méta-analyse des essais cliniques contrôlés et randomisés ayant rapporté l’effet du traitement anti-TNF dans des sous-groupes de patients selon les variables d’intérêt. Cette méta-analyse est réalisée selon les recommandations PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (39) et enregistrée dans la base de données PROSPERO sous le numéro CRD42018071079 en janvier 2018 (Annexe 5).

### 1. METHODE

#### 1.1. Critères PICOS

##### a) Patients (*Patients*)

Nous nous sommes intéressés aux patients adultes ayant une PR selon la définition de chaque étude (généralement, selon les critères American College of Rheumatology (ACR) 1987 (40) ou selon les critères ACR/EULAR 2010 (2)).

##### b) Intervention (*Intervention*)

Nous nous sommes intéressés aux études ayant évalué un ou plusieurs anti-TNF : infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), etanercept (Enbrel), golimumab (Simponi), certolizumab (Cimzia), en monothérapie ou associé à des cvDMARD.

##### c) Comparateur (*Comparator*)

Nous nous sommes intéressés aux études ayant comparé un anti-TNF à un groupe ne contenant pas de biomédicament : placebo ou des cvDMARD, incluant le methotrexate, la salazopyrine ou le leflunomide.

##### d) Critère de jugement (*Outcome*)

Le critère de jugement principal était l’activité de la maladie mesurée par le score composite clinico-biologique ACR20 (correspondant à l’amélioration de  $\geq 20\%$  des différents critères du

score clinico-biologique ACR). Les critères secondaires comportaient les autres scores d'activité de la maladie : ACR50 (correspondant à l'amélioration de  $\geq 50\%$  des différents critères du score ACR), ACR70 (correspondant à l'amélioration de  $\geq 70\%$  des différents critères du score ACR), DAS28-CRP (*Disease Activity Score* avec la CRP), DAS28-VS (*Disease Activity Score* avec la Vitesse de Sédimentation), CDAI (*Clinical Disease Activity Index*), SDAI (*Simplified Disease Activity Index*).

#### e) Etudes (*Studies*)

Les essais cliniques randomisés étant les moins biaisés pour estimer l'effet d'une thérapeutique, nous avons décidé d'inclure seulement des essais cliniques randomisés qui rapportaient l'efficacité du traitement par anti-TNF dans des sous-groupes de patients constitués sur la base des facteurs d'intérêt démographiques et liés à la maladie considérés.

#### 1.2. Variables démographiques et liés à la maladie d'intérêt

Les variables d'intérêt ont été définies avec les seuils les plus fréquents retrouvés dans la littérature. Les variables démographiques étaient définies comme tel : âge  $< 50$  ans ou  $\geq 50$  ans, sexe (homme ou femme), IMC  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup> ou  $> 25$  kg/m<sup>2</sup>, fumeur ou non fumeur, activité physique  $< 30$  minutes/semaine ou  $\geq 30$  minutes/semaine. Et pour les variables liées à la maladie : CRP  $< 10$  mg/L ou  $\geq 10$  mg/L, DAS28  $\leq 3,2$ , entre 3,2 et 5,1 ou  $\geq 5,1$ , présence ou non du FR et de l'ACPA, durée de la maladie : récente  $\leq 2$  ou 3 ans (avec possibilité de choix par l'auteur dans un menu déroulant sur le tableau d'extraction de donnée) ou longue  $> 2$  ou 3 ans.

Au total, les critères d'inclusion des études considérées pour cette revue sont rappelés ci-dessous :

- essai clinique randomisé
- comparant un (ou plusieurs) anti-TNF à un placebo ou traitement conventionnel
- ayant inclus des patients adultes ayant une PR
- rapportant l'efficacité du traitement anti-TNF sur un (ou plusieurs) scores d'activité de la maladie (ACR20, ACR50, ACR70, DAS28, CDAI, SDAI)
- par sous-groupes de facteurs d'intérêts (âge, sexe, IMC, tabagisme et activité physique, durée de la maladie, DAS28, taux de CRP, positivité des ACPA et du FR).

Nous avons exclu :

- les essais cliniques non randomisés
- les études observationnelles
- les essais cliniques randomisés comparant 2 traitements par anti-TNF sans groupe contrôle placebo ou cvDMARD

### 1.3. Méthode de recherche

#### a) Sélection des études, sources

Afin d'évaluer rapidement la faisabilité de notre méta-analyse, nous avons décidé dans un premier temps de rechercher tous les essais cliniques randomisés répondant aux critères d'inclusion ci-dessus répertoriés dans la base de données de la Collaboration Cochrane, CENTRAL et rechercher les essais éligibles. En effet, la base de données CENTRAL de la collaboration Cochrane est une base de données d'essais cliniques, régulièrement tenue à jour à partir des bases de données électroniques PubMed et EMBASE, via des algorithmes de recherche spécifiquement conçus, ainsi qu'à partir d'une recherche manuelle des références.

Nous avons réalisé cette recherche en janvier 2017, en utilisant comme mots clefs « rhumatoid arthritis » et les noms des différents anti-TNF. Deux auteurs (SD, TBA) ont sélectionné dans un premier temps les essais éligibles sur le titre et le résumé. Puis, un auteur (SD) a relu le texte intégral des articles éligibles afin de rechercher les articles à inclure. A ce point, les raisons d'exclusions étaient relevées.

Nous avons observé que peu d'articles présentaient les résultats d'efficacité par sous-groupes d'intérêts. Nous avons donc décidé de demander ces données aux auteurs de chaque essai par courriel avec un tableau d'extraction de données (Annexe 5).

#### b) Extraction des données

Pour les études à inclure, nous avons extrait les données via un tableur Excel comportant les données d'efficacité selon l'âge, sexe, IMC, activité physique, tabagisme, durée de la maladie, DAS28, taux de CRP, statut ACPA et FR, ainsi que le premier auteur, date de publication, revue, acronyme de l'étude, numéro d'enregistrement (NCT), l'anti-TNF évalué et le type de comparateur, nombre de patient inclus, le critère principal et la période évaluée, la durée de l'étude, la présence d'une extension et le promoteur.

### c) Risque de biais

Nous avons prévu d'évaluer le risque de biais des essais inclus suivant l'outil Cochrane (*Cochrane tool of risk of bias for randomized controlled trials*). Cette évaluation devrait être réalisée par deux auteurs, avec discussion en cas de désaccord avec un troisième auteur.

### 1.4. Analyse statistique

Nous avons prévu de réaliser une méta-analyse sur les différents critères de jugement en utilisant les données agrégées des différentes études et en utilisant des statistiques appropriées pour chaque critère de jugement considéré (risques relatifs ou différence moyenne normalisée). Un modèle à effet fixe était d'abord réalisé, avec ajout d'un modèle à effet aléatoire en cas d'hétérogénéité significative. Les méthodes de Mantel-Haenszel ou de Peto ont été prévues d'être utilisées. Nous avons prévu de comparer les effets traitements entre les différents sous-groupes d'intérêt en utilisant un test d'interaction. Nous avons considéré que les valeurs de  $p$  inférieures à 0,10 et les intervalles de confiance (IC) à 95 % qui ne comprenaient pas 1 étaient statistiquement significatives. Nous avons utilisé le test  $Q$  de Cochrane et la statistique  $I^2$  pour quantifier l'hétérogénéité des résultats d'études individuelles (41), puisque l'hétérogénéité est un problème courant dans les méta-analyses (42,43). L'hétérogénéité est considérée comme significative si la valeur du test d'hétérogénéité est inférieure à 0,10 ou si  $I^2$  est supérieur à 50 %. Toutes les analyses statistiques seront réalisées sur les logiciels ReviewManager 5 (RevMan 5) et/ou R (R Core Team 2013).

## 2. RESULTATS ET PERSPECTIVES

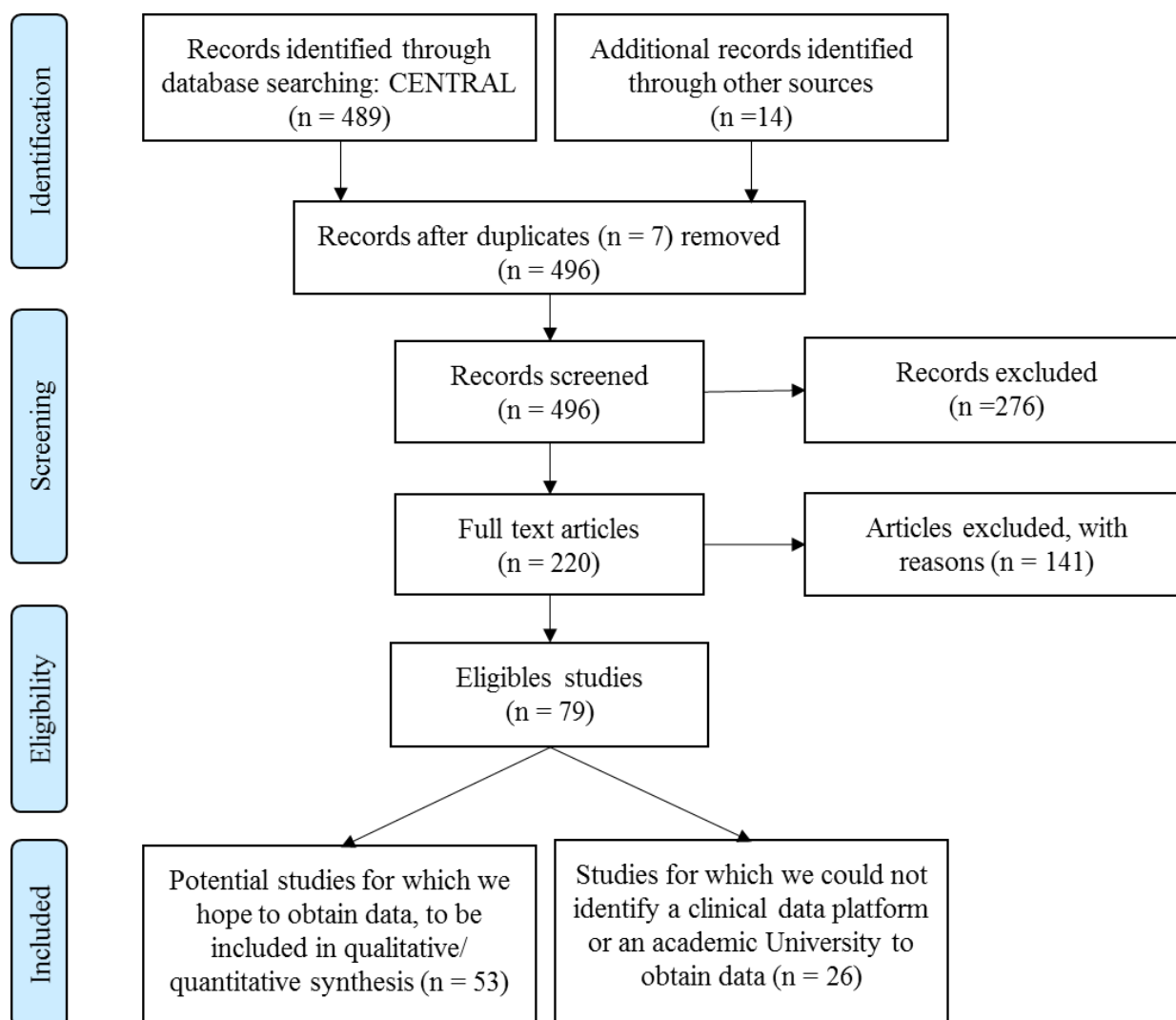
Nous avons retrouvé 496 articles (Figure 2) publiés entre 1994 et 2017. Après sélection sur le titre et le résumé, nous avons gardé 220 articles pour lequel nous avons recueilli : premier auteur, revue et année de publication, acronyme de l'étude, identification (numéro Pubmed et NCT), groupe intervention et contrôle, nombre de patients inclus, critère de jugement principal et délai de mesure ainsi que la durée de l'étude, la présence d'une extension, le promoteur et les variables rapportées. Après lecture des textes intégraux, nous avons finalement 79 articles à analyser et nous avons relevé les raisons d'exclusion des 141 articles exclus.

**Le premier résultat de cette recherche est que nous n'avons retrouvé aucun essai clinique qui ait publié des résultats concernant l'efficacité des anti-TNF dans les sous-groupes d'intérêt.**

Devant l'absence de résultat exploitable, nous avons décidé de contacter les auteurs des différents essais cliniques afin de demander les données agrégées concernant l'efficacité du traitement anti-TNF dans les sous-groupes d'intérêt. Pour cela nous avons conçu un email type et nous l'avons envoyé accompagné du tableau d'extraction de données pré-établi. Nous avons recueilli les adresses emails des auteurs en recherchant leurs coordonnées dans les articles qu'ils ont publiés et accessibles dans PubMed. Au total, nous avons envoyé 32 emails auprès des investigateurs des 79 articles afin de récupérer les données d'intérêt et reçu 10 réponses dont 8 renvoyaient vers les promoteurs pharmaceutiques et 2 (J.Detert et P.Emery) acceptaient de nous donner les données via le tableau d'extraction. Il y a eu 7 mauvaises adresses mails et aucune réponse pour les 15 restants.

Ainsi, nous avons poursuivi les demandes de données d'efficacité en sous-groupes en remplissant des formulaires sur des plateformes externalisées avec le protocole établi en amont et publié sur PROSPERO, les résultats et publications escomptées, accompagnés de nos curriculum vitae. Au final, 26 articles n'étaient pas disponibles sur les plateformes ou via les investigateurs, donc l'analyse pourrait finalement inclure 53 études, si leurs données nous seront rendues disponibles.

**Figure 2 :** Flow chart du processus de sélection des essais cliniques randomisés du projet MIDRA



**Tableau 2 :** Auteurs ou plateformes de données d’essais cliniques qui ont été contactés, avec pour chacune le nombre d’essais et leur promoteur.

<b>Plateforme/Investigateur</b>	<b>Promoteurs</b>	<b>Nombre d’essais par type d’anti-TNF évalué</b>
YODA	Janssen	4 IFX, 7 GOL
ISS	Amgen	5 ETN
CSDR/IRP	UCB	12 CTZ
INSPIIRE	Pfizer	4 ETN, 2 ADA
Fasttrack	BMS	1 IFX
Engage Zone	MSD	1 IFX
AbbVie	AbbVie	14 ADA
Jacqueline Detert	Charite University Hospital of Berlin	1 ADA
Paul Emery	University of Leeds – United Kingdom	1 ETN, 1 IFX
<b>Total :</b>		<b>53</b>

YODA= Yale Open Data Access, ISS=Investigator Sponsored Studies, CSDR= Clinical Study Data Request, IRP=Independent Review Panel, UCB=Union Chimique Belge, INSPIIRE=Integrated System for Pfizer Investigator Initiated Research, BMS=Bristol-Myers Squibb, MSD=Merck Sharp & Dohme, IFX=infliximab, GOL=golimumab, ETN=etanercept, CTZ=certolizumab, ADA=adalimumab.

Chaque plateforme possédait un type de formulaire différent pour évaluer le protocole, la question scientifique et son intérêt.

Sur la plateforme YODA, nous avons pu retrouver les études promues par Janssen et Centocor et nous avons rédigé une demande de données pour 7 études pour le golimumab et 4 études pour l’infliximab.

Sur la plateforme DSIRP (Data Sharing Independent Review Panel-Amgen), nous avons demandé 4 études sur l’etanercept.

Pour le CSDR (Clinical Study Data Request - UCB), nous avons sélectionné 5 études pour le certolizumab pegol initialement et réalisé 7 demandes d’ajout d’études sur la plateforme. Cette demande d’ajout a été acceptée en aout 2018 et sera effective début septembre 2018, pour ainsi avoir 12 études disponibles pour les demandes de données.

Pour Pfizer, la plateforme INSPIIRE a permis de demander 6 études pour l’etanercept et 2 études pour l’adalimumab.

Sur les plateformes Fasttrack (Bristol-Myers Squibb) et Engage Zone (Merck Sharp and Dohme), respectivement une étude pour l'infliximab chacune.

Enfin, sur la plateforme d'AbbVie, nous avons demandé les données pour 14 études sur l'adalimumab dont certaines n'avaient pas de résumés accessibles au préalable.

### **Etat d'avancement en juillet 2018 :**

Après de multiples échanges, une obtention du test d'intégrité de la plateforme le 15 mars 2018 (DUA training) et la signature d'un Conflict Of Interest (COI) Form, nous avons reçu le DUA (Data Use Agreement) que nous avons dû tous signer en tant qu'utilisateur des données (TBA, DM, SD) ainsi que le président de l'université et Yale Institute le 20 juin 2018.

De même nous avons récupéré toutes les signatures pour le DUA de BMS en juillet 2018.

Et nous sommes en cours d'acceptation de la part d'Amgen.

Actuellement, les demandes d'UCB, Pfizer, MSD et AbbVie sont en cours d'études.

Devant le délai et les difficultés pour obtenir ces données, nous n'avons pas pu réaliser à temps le protocole prévu pour cette thèse.

### III. **SECONDE PARTIE** : Approche méta-épidémiologique de l'hétérogénéité de l'efficacité des anti-TNF dans la PR (*Meta-epidemiological approach of heterogeneity of TNF efficacy in RA, MAHRA*)

Pour la seconde partie de notre travail nous nous sommes intéressés à l'hétérogénéité des résultats des méta-analyses portant sur l'efficacité des anti-TNF dans la PR. Pour cela, avons réalisé une revue systématique de la littérature permettant de retrouver toutes les méta-analyses rapportant un critère d'efficacité des anti-TNF dans la PR et nous avons recherché si une hétérogénéité des résultats était présente, si cette hétérogénéité était significative et, si oui, si les auteurs ont tenté d'expliquer cette hétérogénéité.

#### 1. METHODE

##### 1.1. Recherche et sélection des articles

Nous avons recherché toutes les méta-analyses publiées dans PubMed et Cochrane jusqu'au 30/11/2017. Pour cela nous avons utilisé comme mots clefs : « rheumatoid arthritis », les noms des différents anti-TNF et « meta-analysis ».

Nous avons ensuite recherché les articles éligibles sur titre et abstract avec les critères suivants : 1) les articles devaient être des revues systématiques et méta-analyses, 2) ayant inclus des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, 3) ayant évalué au moins un traitement anti-TNF versus un contrôle non-anti-TNF (placebo ou *cvDMARD*), 4) les articles devaient être une recherche originale (pas de revue narrative, de commentaire, de lettre à l'éditeur...).

Nous avons ensuite lu l'intégralité des articles éligibles et sélectionné les articles qui : 1) comportait une comparaison directe entre un anti-TNF et le comparateur non-anti-TNF (pour les méta-analyses plus complexes incluant des comparaisons indirectes ou méta-analyses en réseau), 2) rapportaient au moins un résultat de méta-analyse portant sur un des critères d'intérêt : ACR, DAS, SDAI, CDAI ou arrêt du traitement pour inefficacité.

Nous avons donc exclu les articles suivants : 1) revues générales, avis d'expert, 2) revues portant sur les effets liés à la discontinuation du traitement ou sur d'autres critères (immunogénicité, fatigue, profil lipidique, paramètres insuliniques, critères radiologiques, pharmacocinétique...), 3) revue portant uniquement sur les effets indésirables ou sur la

pharmacogénétique ou sur des évaluations sur le système de santé ou économique, et enfin, 4) revue étant une version ancienne d'une revue plus récente et portant sur la même question. La sélection des articles a été faite par 2 auteurs (SD et TBA).

### 1.2. Extraction des données

Nous avons extrait, via un tableur Excel, les données suivantes : auteur, journal et année de publication, titre, maladie, intervention et comparateur, critères principal et secondaires, type d'études incluses dans la méta-analyse, statistique de mesure de l'hétérogénéité, type de modèle (fixe ou aléatoire), méthode de gestion de l'hétérogénéité, recherche de biais prévue dans la méthode, nombre d'essais inclus, nombre de comparaisons/critères étudiés/méta-analyses, paramètres des résultats RR ou OR et présence dans la discussion de l'hétérogénéité et l'explication de celle-ci. Et de plus, pour les études incluses nous avons extrait les variables suivantes : le nombre de patient, d'évènement et d'articles inclus, le résultat d'efficacité avec son intervalle de confiance et la valeur de  $p$  et enfin la valeur du  $I^2$  et du  $p$  d'hétérogénéité. L'extraction des données a été faite par un auteur (SD) et vérifiée par un deuxième (TBA).

### 1.3. Hétérogénéité

Inévitablement, lorsqu'on s'intéresse à estimer l'effet commun d'une intervention à travers différents essais cliniques ayant évalué cette intervention, on peut supposer que cet effet sera variable d'une étude à une autre. L'hypothèse sous-jacente à une méta-analyse est celle d'une homogénéité des effets de l'intervention, donc que les effets de l'intervention sont similaires d'une étude à une autre et qu'il n'y a pas de variabilité significative inter-étude. L'effet du traitement est le même d'une étude à une autre est l'hypothèse qui sous-tend le modèle à effet fixe d'une méta-analyse :  $\theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_i = \theta$ , où  $\theta_i$ , où  $\theta_i$  est l'effet de l'intervention dans l'étude  $i$ ,  $\theta$  est l'effet commun estimé par la méta-analyse.

Comme toute hypothèse sous-jacente, celle-ci doit être vérifiée, par une estimation de l'hétérogénéité de l'effet du traitement, donc l'estimation de l'écart entre les différentes estimations des effets du traitement et la valeur commune. Cette hétérogénéité s'estime grâce à la statistique  $Q$  de Cochran (ci-dessous), où  $w_i$  est le poids de l'étude  $i$  :

$$Q = \sum w_i (\hat{\theta}_i - \hat{\theta})^2$$

La statistique  $Q$  suit une loi de  $\chi^2$  à  $k-1$  degrés de libertés (df),  $k$  étant le nombre d'études incluses dans la méta-analyse. En absence d'hétérogénéité, la statistique  $Q$  vaut zéro en moyenne, et le test d'hétérogénéité comparant  $Q$  à la valeur du  $\chi^2$  à  $k-1$  df est non significatif.

En cas d'hétérogénéité statistique significative (on considère que le test d'hétérogénéité est significatif si  $p\text{-value} < 0.10$ ), l'hypothèse du modèle fixe est remise en question. Un modèle à effet aléatoire peut alors être proposé. Ce modèle, admet qu'une certaine variabilité de l'effet du traitement est possible d'une étude à une autre (variabilité inter-étude), et est donc capable d'en tenir compte et de l'estimer.

La limite de la statistique  $Q$  de Cochran est qu'elle est très sensible au nombre d'études. Pour un faible nombre d'études ( $<30$ ) ce qui est le cas de la plupart de méta-analyses, le test n'est pas très puissant (c'est la raison pour laquelle on considère que sa significative commence à 0.10). Pour un grand nombre d'études ( $>30$ ) il est au contraire, trop puissant, rendant de faibles variations entre les études comme significatives. Pour pallier à ces défauts, une autre statistique, le  $I^2$  (« *inconsistency* ») a été proposée (cf ci-dessous), où  $Q$  est la statistique de Cochran,  $df = k-1$  étant les degrés de liberté, les valeurs négatives étant mises à zéro (41,42).  $I^2$  peut être interprété comme le pourcentage de la variabilité totale non explicable par le hasard, due à une vraie variabilité de l'effet dans les essais.

$$I^2 = \left( \frac{Q - df}{Q} \right) \times 100\%$$

Le  $I^2$  permet donc d'estimer quantitativement et aussi qualitativement l'hétérogénéité entre les effets de l'intervention. Selon le manuel Cochran, si le  $I^2$  est entre 0% à 40% l'hétérogénéité ne paraît pas importante, entre 30% à 60% elle pourrait être modérée, entre 50% à 90% elle pourrait être importante et  $>70\%$  elle pourrait être forte.

Pour conclure, toute variabilité entre des études incluses dans une méta-analyse porte le nom d'hétérogénéité. Cette hétérogénéité peut être clinique (patients, interventions, critères d'évaluation), méthodologique (design ou risque de biais des différentes études) et statistique (variabilité des effets d'une intervention entre les différentes études) (44). L'hétérogénéité statistique peut être une conséquence de l'hétérogénéité clinique ou méthodologique ou les deux. L'hétérogénéité statistique se manifeste par le fait que les effets d'intervention observés

sont plus différents les uns des autres que ce à quoi on pourrait s'attendre en raison de la seule erreur aléatoire (hasard).

La variabilité clinique mènera à l'hétérogénéité si l'effet de l'intervention est affecté par des facteurs cliniques qui varient d'une étude à l'autre, comme par exemple les différents types d'interventions ou les caractéristiques des patients ou de la pathologie. Des recommandations existent sur la façon d'analyser et prendre en compte l'hétérogénéité statistique ou méthodologique (42,44) et clinique dans une revue systématique et méta-analyse (45).

#### 1.4. Analyse statistique

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'hétérogénéité présente dans les différentes méta-analyses, estimée par deux statistiques, la p-value du test Q de Cochrane et le  $I^2$ , que nous avons décrite avec des statistiques descriptives.

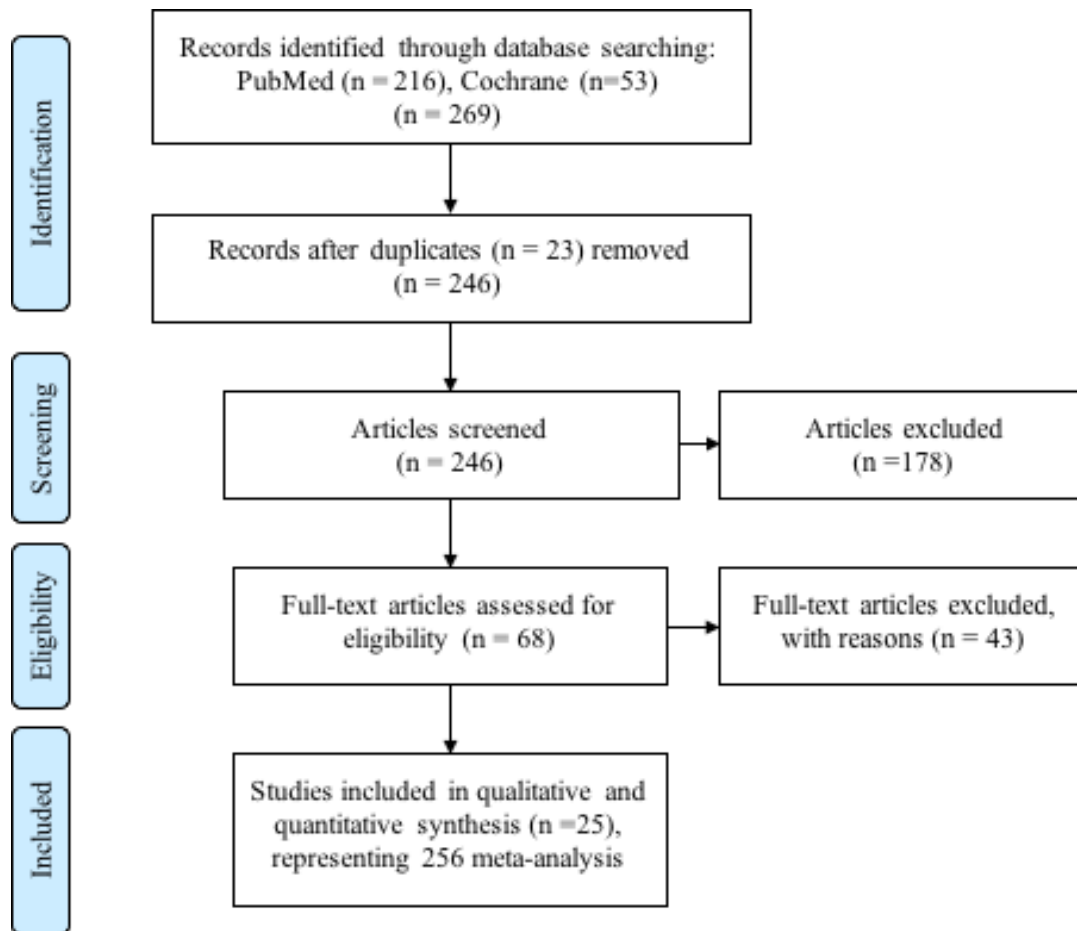
## 2. RESULTATS

La recherche des revues systématiques et méta-analyses, réalisée en novembre 2017, a permis de retrouver 269 résultats. Après tri sur titre et résumé, nous avons sélectionné 68 articles dont 25 ont été inclus, soit 256 méta-analyses.

#### 1.1. Caractéristiques des revues incluses

Les caractéristiques des 25 revues sont rapportées dans le Tableau 3. Ces 25 revues ont été publiées de 2002 à 2017. La population étudiée variait : 1 revue avait inclus des patients ayant une PR récente, 3 revues des patients naïfs de DMARD (cvDMARD ou bDMARD), 8 revues des patients insuffisamment répondeurs aux DMARD (5 aux cvDMARD et 3 aux cv et/ou b DMARD). Les 13 autres revues avaient inclus des patients avec une PR sans précision (dont 3 « PR active »).

**Figure 3** : Flow chart du processus de sélection des revues systématiques et méta-analyses du projet MAHRA.



**Tableau 3** : Caractéristiques des revues systématiques incluses, dont 9 revues Cochrane.

Auteur / journal / année	Pathologie	Actif	Comparateur	Critère principal	Types d'études
Aaltonen (2012) Plos One	PR	antiTNF	Placebo +/- MTX	ACR50 à 6 mois	ECR
Albert (2015) J Clin Rheumatol	PR, cvDMARD-naïf	bDMARD +cvDMARD	cvDMARD	ACR	ECR
Blumenauer (2002) CDSR	PR	IFX +/- MTX	Placebo et/ou MTX	ACR, EULAR, HAQ, RX	ECR et non randomisés
Chen (2016) Int J Rheum Dis	PR active	ETN	Placebo et/ou MTX	ACR	ECT
Choy (2005) Rheumatology	PR	bDMARD	cvDMARD	Arrêt pour inefficacité	ECR et non randomisés
Emamikia (2016) RMD Open	PR, (cv/b) DMARD naïfs	antiTNF + MTX	MTX	EULAR	ECR
Graudal (2015) Arthritis Care & Res	PR	bDMARD + MTX	cvDMARD	RX	ECR
Kuriya (2010) ARD	PR récente, MTX < 4 sem	bDMARD	MTX	Non précisé	ECR
Lee (2008) Rheumatol Int	PR active	antiTNF + MTX	MTX	Non précisé	ECR
Lethaby (2013) CDSR	PR	ETN +/- cvDMARD	Placebo +/- cvDMARD	ACR, HAQ, RX	ECR et non randomisés
Navarro-Sarabia (2006) CDSR	PR	ADA +/- cvDMARD	Placebo +/- cvDMARD	ACR, EULAR, RX, EI	ECR et non randomisés
Orme (2012) Biologics	PR, cvDMARD insuf	bDMARD	cvDMARD ou placebo	ACR	ECR
Pierresnard (2013) Joint Bone Spine	PR, MTX insuf ou naïfs	bDMARD, tofacitinib	MTX	ACR50, RX	ECR
Ruiz Garcia (2017) CDSR	PR, cvDMARD insuf	CTZ +/- MTX	Placebo +/- MTX	ACR50, HAQ, SF36, RX, EI	ECR
Salliot (201) ARD	PR, MTX / antiTNF insuf	bDMARD	Placebo + cvDMARD	ACR50	ECR
Singh (2010) CDSR	PR	GOL +/- cvDMARD	Placebo +/- cvDMARD	ACR50, HAQ, EI	ECR et non randomisés
Singh (a) (2017) CDSR	PR, bDMARD insuf	bDMARD, tofacitinib	cvDMARD ou placebo	ACR50, HAQ, EULAR, RX, EI	ECR
Singh (a) (2016) CDSR	PR, cvDMARD insuf	bDMARD, tofacitinib	cvDMARD ou placebo	ACR50, HAQ, EULAR, RX, EI	ECR
Singh (b) (2017) CDSR	PR naïf de MTX	bDMARD, tofacitinib	cvDMARD	ACR50, HAQ, EULAR, RX, EI	ECR
Singh (b) (2016) CDSR	PR, cvDMARD insuf	bDMARD, tofacitinib	cvDMARD ou placebo	ACR50, HAQ, EULAR, RX, EI	ECR
Tarp (2017) Semin Arthritis Rheum	PR	bDMARD, tofacitinib +/- cvDMARD	Placebo +/- cvDMARD	ACR50, EI	ECR
Venkateshan (2009) Pharmacology	PR, (cv/b)DMARD insuf >12 sem	bDMARD +/- cvDMARD	Placebo +/- cvDMARD	ACR	ECR
Wiens (2010) Pharmacotherapy	PR	ADA, IFX, ETN +/- MTX	Placebo +/- MTX	ACR	ECR
Zhou (2014) Int J Clin Exp Med	PR	CTZ	Contrôle	Non précisé	ECR
Zintzaras (2008) Clinical Therapeutics	PR active	IFX + MTX	Placebo + MTX	ACR	ECR + prolongation

ACR : American College of Rheumatology; ADA : adalimumab ; ARD : Annals of the Rheumatic Diseases; CDSR : Cochrane Database Systematic Reviews ; CTZ : certolizumab ; ECR: essais cliniques randomisés; EI: effets indésirables; ETN : etanercept ; GOL : golimumab ; IFX : infliximab ; RX: score radiographique;

## 1.2. Résultats concernant les méthodes de gestion de l'hétérogénéité dans les revues

La méthode statistique la plus utilisée (88%) était celle du modèle à effet aléatoire soit directement (16 revues, 64%) soit après un modèle à effet fixe (6 revues, 24%) (Tableau 4). Sur les deux revues ayant utilisé seulement un modèle à effet fixe, seule celle de Blumenauer (46) paraissait appropriée car s'intéressant à l'effet de l'infliximab seulement ; la revue de Pierreisnard (47) avait prévu d'utiliser un modèle à effet fixe alors que son objectif était de comparer tous les biomédicaments au placebo et elle a d'ailleurs rapporté un résultat sur un modèle à effet aléatoire.

La méthode de mesure de l'hétérogénéité était principalement la statistique Q de Cochrane (et son test) et le  $I^2$  : 11 revues (44%) avaient prévu de mesurer les 2 statistiques et 8 revues avaient prévu de mesurer l'un ou l'autre (4 chacune). Malgré la prédominance du modèle à effet aléatoire, seules 3 revues ont prévu de rapporter la statistique  $\tau^2$ , liée au modèle à effet aléatoire. Enfin, 3 études (12%) ne précisaient aucune méthode d'estimation de l'hétérogénéité. Dix-sept revues (68%) présentaient au moins une méthode de gestion de l'hétérogénéité lorsqu'elle était présente (dont l'ensemble des 9 revues Cochrane) : pas de méta-analyse réalisée (2 revues Cochrane (46,48)), analyses en sous-groupes (10 revues), analyses de sensibilité (9 revues), modèle à effet aléatoire (1 revue), méta-régression (1 revue) ; 8 revues ne présentaient aucune méthode de gestion de l'hétérogénéité (toutes des méta-analyses non Cochrane). Parmi les 10 revues ayant prévu des analyses en sous-groupes seules 7 en avaient rapportées ; parmi les 15 études n'ayant pas prévu d'analyses en sous-groupe, 6 en avaient néanmoins rapportées.

Toutes les études présentent l'hétérogénéité dans les résultats et principalement dans les graphiques. Mais dans la discussion, on ne retrouve que 13 (52%) des auteurs qui cherchent des explications à cette hétérogénéité. Les facteurs d'explication étaient les suivants : durée de la maladie, traitement précédent (*cvDMARD* ou *bDMARD*), utilisation concomitante de glucocorticoïdes, réponse inadaptée à un traitement antérieur, ethnie, utilisation et dose de méthotrexate, sévérité de la maladie, âge, tabagisme, éthylisme, activité physique et critères liés aux études (niveaux de données, nombre d'études, suivi, moment d'évaluation).

**Tableau 4 :** Résultats moyens concernant la gestion de l'hétérogénéité dans les revues incluses

	N = 25
Années de publication, médiane (range)	2013 (2002 à 2017)
Nombre d'études incluses, médiane (range)	12 (3 à 90)
Modèle prévu, N (%)	
fixe	2 (8)
random	16 (64)
fixe et/ou random	6 (24)
non précisé	1 (4)
Statistique d'hétérogénéité utilisée, N (%)	
Q/test Q	4 (16)
I <sup>2</sup>	4 (16)
Q/test Q, I <sup>2</sup>	11 (44)
tau <sup>2</sup>	1 (4)
I <sup>2</sup> , tau <sup>2</sup>	2 (8)
Au moins une méthode de gestion de l'hétérogénéité prévue, N (%)	17 (68)
Méthode de gestion de l'hétérogénéité, N (%)	
modèle à effet aléatoire	1 (4)
analyses en sous-groupes	10 (40)*
analyses de sensibilité	10 (40)
méta-régression	1 (4)
ne pas faire de méta-analyse	2 (8)
non précisé	8 (32)**
Rapportaient au moins une méta-analyse comportant un résultat hétérogène, N (%)	18 (72)
Ne rapportaient aucun indicateur d'hétérogénéité, N (%)	4 (16)
Hétérogénéité discutée, N (%)	13 (52)

\* : dont 4 seulement pré-spécifiant les sous-groupes (toutes Cochrane) ; \*\* toutes des méta-analyses non-Cochrane

### 1.3. Caractéristiques des méta-analyses réalisées dans les revues (Tableau 5)

Nous avons retrouvé 256 méta-analyses au sens statistique rapportées dans ces 25 revues, dont les caractéristiques sont rapportées dans le Tableau 5. Le nombre médian d'essais inclus était de 4 (range de 2 à 50, écart interquartile de 2 à 6) et le nombre médian de patients dans ces méta-analyses était de 1218 (range de 145 à 18 628, écart interquartile de 814 à 1813), soit un nombre médian estimé par essai de 304 patients (avec un écart interquartile estimé de 203 à 609).

Dans les méta-analyses retrouvées, le CTZ représentait 25% des interventions, puis dans l'ordre de fréquence : ETN (18%), IFX (15%), GOL (12%) puis ADA (10%). Les anti-TNF étaient associés avec des cvDMARD dans 74% des cas. Le comparateur était dans 88% des cas un cvDMARD et un placebo seulement dans 10% des cas. Les 2% restant correspondent à un comparateur nommé « control » non expliqué dans l'article.

Le principal critère de jugement utilisé était dans 79% des cas l'ACR. L'ACR50 était le plus fréquent (34%) puis l'ACR20 (24%) et l'ACR70 (21%). Les autres critères d'efficacité rapportés étaient : le DAS, la réponse EULAR, les arrêts dus à une inefficacité. L'indice d'efficacité le plus fréquent était un indice relatif (RR ou OR dans 96% des cas) avec une valeur médiane de l'estimation ponctuelle de 2,76 (range : 0,1 à 25,7) pour les indices relatifs et -0,77 (range : -1,59 à 0,43) pour les indices absolus (variation du DAS).

Concernant l'hétérogénéité, un modèle à effet aléatoire était utilisé dans 219 méta-analyses (86%). La valeur de  $I^2$  ainsi que celle du test d'hétérogénéité (p test de Cochran) étaient rapportés dans 194 méta-analyses (76%) ; 102 méta-analyses (53%) comportaient une significativité substantielle ( $I^2 > 50\%$ ) (Figure 4) et 51 (26%) une hétérogénéité importante ( $I^2 > 75\%$ ) ; 99 méta-analyses (51%) avaient une hétérogénéité significative (p test de Cochran  $< 0,10$ ) (Figure 5) et 33 (17%) avaient une hétérogénéité très significative (p test de Cochran  $< 0,01$ ). Il ne semblait pas y avoir de relation entre l'hétérogénéité et le nombre d'études ou le nombre de patients inclus dans ces méta-analyses (Figure 6).

Parmi les 51 méta-analyses ayant une hétérogénéité importante ( $I^2 > 75\%$ ) : 39 (76%) avaient inclus 5 études ou moins, 11 (22%) avaient inclus entre 6 et 10 études et une seule avait inclus 14 études ; le nombre médian d'études étant de 3 (rang 2 à 14) et 4 (8%) avaient choisi un modèle à effet fixe et les autres 47 avaient choisi un modèle à effet aléatoire et correctement rapporté la variabilité inter-études ( $\tau^2$ , 41/47 soit 87%).

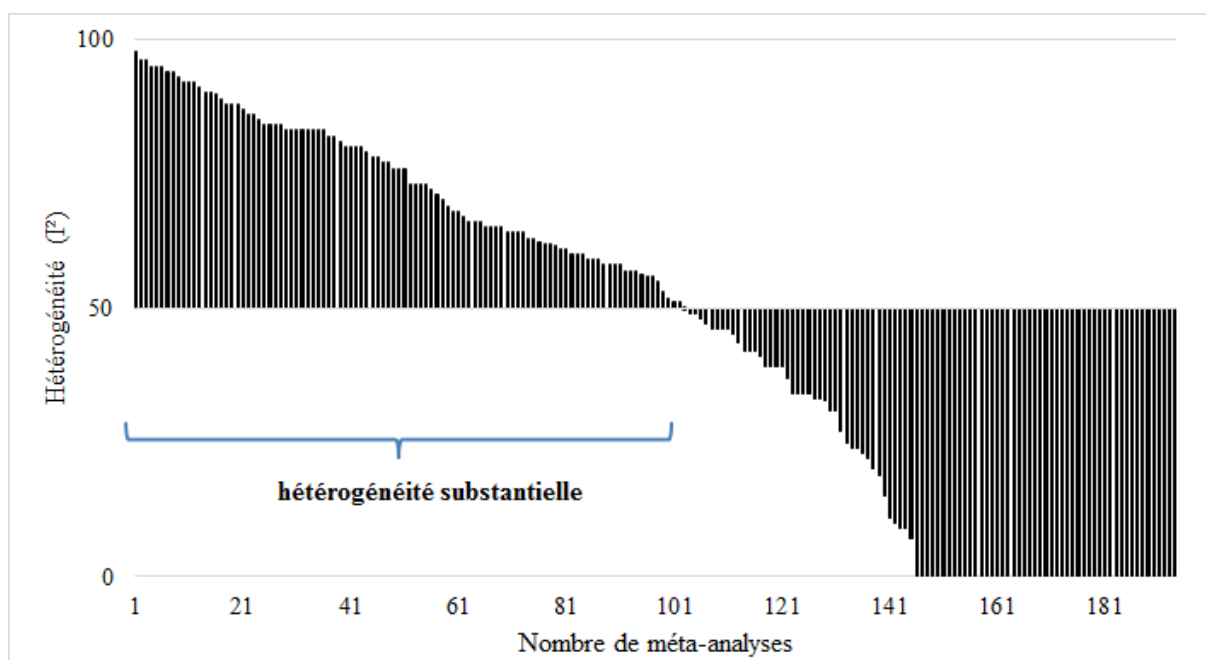
Parmi les 51 méta-analyses ayant une hétérogénéité substantielle ( $I^2$  entre 50 et 75%) : 33 (65%) avaient inclus 5 études ou moins, 14 (35%) avaient inclus entre 6 et 10 études et 4 avaient inclus plus de 10 études, le nombre médian d'études étant de 4 (range 2 à 50) ; 6 avaient choisi un modèle à effet fixe (12%), les 45 autres ayant choisi un modèle à effet aléatoire et correctement rapporté la variabilité inter-études estimée ( $\tau^2$ , 39/45 soit 87%).

**Tableau 5 :** Caractéristiques des méta-analyses retrouvées dans les revues incluses

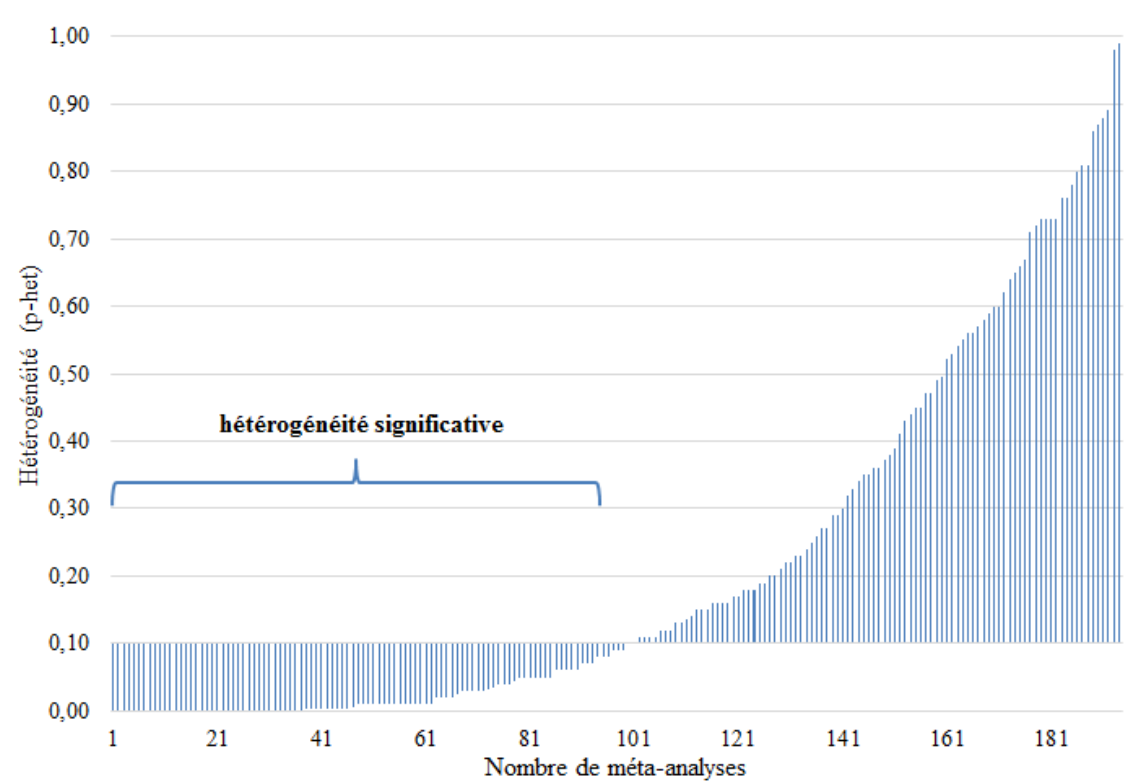
	N = 256
Critères d'efficacités rapportés, N (%)	
ACR	203 (79)
ACR20	61
ACR50	86
ACR70	55
ACR90	1
EULAR	33 (13)
DAS remission	25
LDAS	4
bonne réponse	4
rémission (clinique) / arrêt pour manque d'efficacité	10 (4)
rémission	3
arrêt	7
DAS	10 (4)
DAS changement	8
DAS (fin traitement)	2
Indice d'efficacité rapporté, N (%)	
RR	161 (63)
OR	85 (33)
MD/WMD	10 (4)
Indice d'efficacité relatif (RR, OR)	N = 246
Valeur de l'indice d'efficacité relatif rapporté, médiane de l'estimation ponctuelle (range)	2,76 (0,1 à 25,7)
P-value du test d'association, N (%)	
<0.01	149 (61)
<0.001	122 (46)
Indice d'efficacité absolu (MD, WMD)	N = 10
Valeur de l'indice d'efficacité absolu rapporté, médiane de l'estimation ponctuelle (range)	-0,77 (-1,59 à 0,43)
P-value du test d'association, N (%)	
<0.01	6 (60)
<0.001	4 (40)
Nombre d'essais inclus dans les méta-analyses*, médiane (range)	4 (2 à 50)
Nombre de patients inclus dans les méta-analyses**, médiane (range)	1218 (145 à 18,628)
Rapportaient au moins une statistique d'hétérogénéité, N (%)	194 (76)
Présence d'une hétérogénéité, N (%)***	
substantielle, $I^2 > 50$	102 (53)
importante, $I^2 > 75$	51 (26)
significative, $p < 0,10$	99 (51)
très significative, $p < 0,01$	33 (17)
$I^2 > 75$ ET $p < 0,01$	31 (16)

\* 45 données manquantes ; \*\* 70 données manquantes ; \*\*\* rapporté à N=194

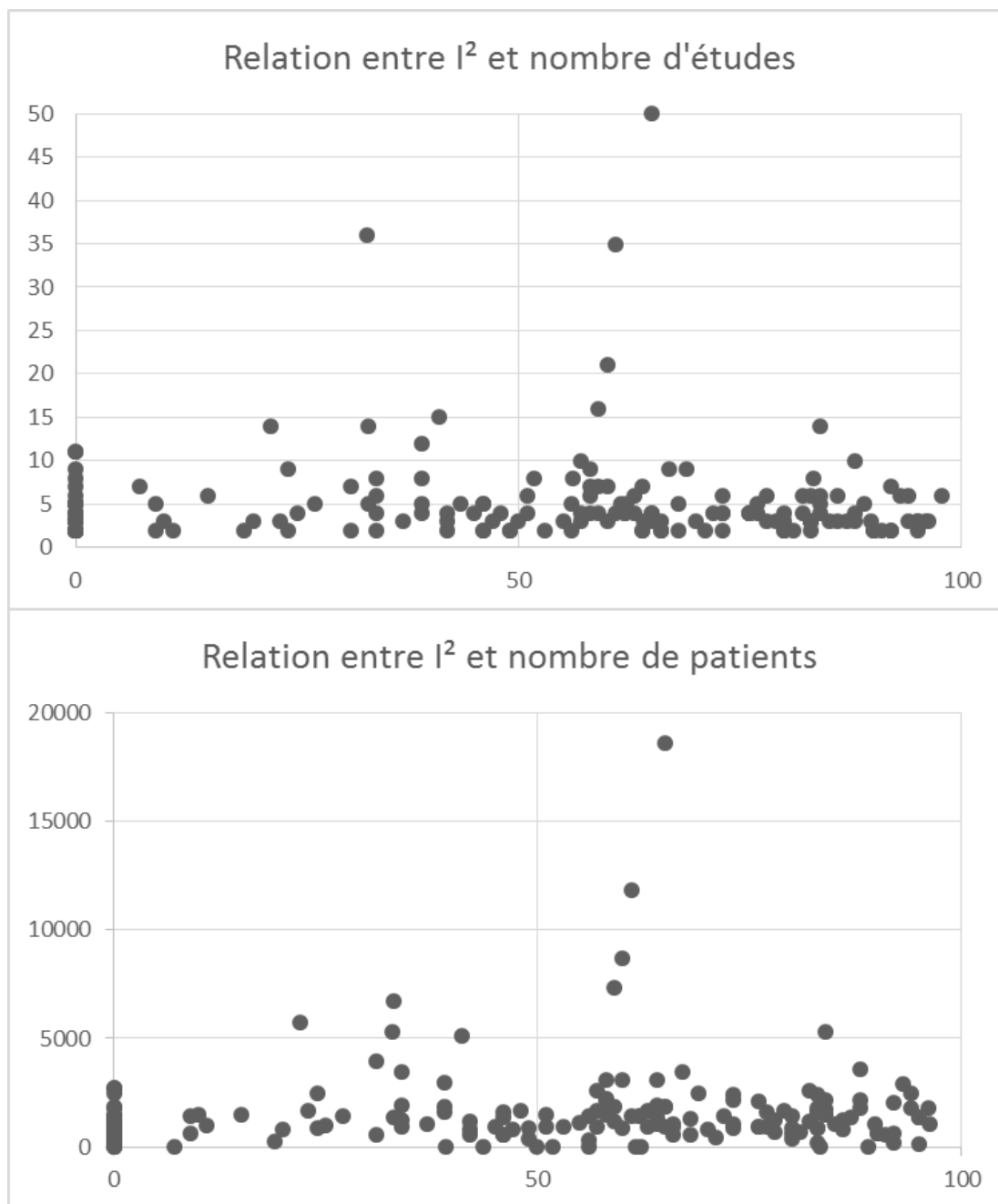
**Figure 4 :** Diagramme de l'hétérogénéité exprimée en  $I^2$  dans les 194 méta-analyses qui la rapportaient.



**Figure 5 :** Diagramme de l'hétérogénéité exprimée par la p-value du test d'hétérogénéité dans les 194 méta-analyses qui la rapportaient.



**Figure 6 :** Relation entre  $I^2$  et le nombre d'études ou le nombre de patients inclus dans les 194 méta-analyses ayant rapporté le  $I^2$ .



## IV. DISCUSSION

L'efficacité des traitements est un prérequis indispensable à leur prescription : c'est la première étape de l'évaluation de la balance bénéfice/risques. Mais, il existe une grande variabilité dans la façon d'évaluer l'efficacité des traitements :

- selon le domaine médical considéré : maladies fréquentes, comme l'hypertension artérielle, ou plus rares, comme la PR;
- selon le critère utilisé pour évaluer le traitement : critère cliniquement pertinent, comme l'insuffisance cardiaque pour un patient hypertendu ou l'asthénie pour la PR, ou critères moins pertinents (appelés aussi critères intermédiaires) comme la pression artérielle pour un patient hypertendu ou le score d'activité de la maladie pour la PR ;
- selon le type de patients inclus (population très large ou au contraire des patients précis), la durée de traitement, le design de l'étude (essai randomisé/non, en double-insu/ouvert, contre un placebo/non, ...).

L'évaluation de l'efficacité du traitement se fait grâce à des indices d'efficacité relatifs (RR, OR) qui reflètent la « valeur intrinsèque » du traitement, ou mieux, sur des critères absolus (réduction absolue du risque, nombre de patients à traiter pour éviter un événement...) qui reflètent plus la « pertinence » du traitement dans un système de santé global.

Il est important dans notre pratique de médecins d'utiliser des traitements efficaces idéalement sur des critères cliniquement pertinents et ayant démontré un bénéfice pertinent (en termes de taille d'effet). Cependant, ces bénéfices sont toujours estimés « en moyenne », avec une variabilité dans leur efficacité qui est finalement assez rarement explorée.

Explorer la variabilité de l'efficacité des traitements permet finalement de personnaliser ces traitements, d'optimiser la balance bénéfice/risques au mieux individuellement, au pire dans des sous-groupes de patients « répondeurs » ou non à ces traitements. Notre travail se situe dans cette perspective d'exploration de la variabilité du traitement, appliqué aux anti-TNF dans la PR.

Pour cela nous avons voulu dans un premier temps explorer l'efficacité des anti-TNF en fonction d'un certain nombre de facteurs démographiques ou liés à la maladie. Ce premier travail a consisté en un protocole original, enregistré dans PROSPERO, une base de données de protocoles de revues systématiques et méta-analyses, hébergée par l'Université de York, UK. Ce travail est en cours ; il a été retardé par l'absence de données disponibles dans la

littérature, ce qui nous a amenés à entamer les (longues et difficiles) demandes de données d'essais cliniques auprès des auteurs et différentes plateformes de données d'essais cliniques.

Nous avons dans un deuxième temps voulu décrire comment les résultats des méta-analyses portant sur l'efficacité des anti-TNF étaient rapportés dans la littérature, et notamment comment leur hétérogénéité était rapportée et prise en compte. En effet, mettre en commun des résultats d'essais cliniques mène inévitablement à une hétérogénéité (49) ; cependant, celle-ci ne devrait pas être trop importante, si l'on veut extrapoler les résultats à l'ensemble des malades porteurs d'une PR (41). Pour cela nous avons donc réalisé une revue systématique de toutes les méta-analyses publiées et nous avons décrit les résultats qu'elles rapportaient et la gestion de l'hétérogénéité.

Ce type d'approche méta-épidémiologique de l'hétérogénéité dans l'efficacité des traitements de la PR n'a jamais été réalisé à notre connaissance. Nous avons retrouvé une hétérogénéité statistique fréquente, car plus de la moitié des méta-analyses portant sur l'efficacité des anti-TNF dans la PR rapportaient un test d'hétérogénéité significatif ou une mesure du  $I^2 > 50\%$ . Plusieurs stratégies sont recommandées pour explorer une hétérogénéité statistique et/ou méthodologique (44). La première est de vérifier la justesse des données ; notre travail ne permettait pas de répondre à cette question, puisque nous n'avons pas eu pour objectif de ré-analyser les données des différentes études. La deuxième est de ne pas réaliser de méta-analyse ; seules 2 revues Cochrane (46,48) avaient prévu cette stratégie mais une seule n'a rapporté que des méta-analyses avec absence d'hétérogénéité (46). La troisième stratégie est d'explorer l'hétérogénéité par des analyses en sous-groupes ou méta-régressions, analyses qui devront être pré-spécifiées, sachant que ces explorations sont d'une valeur incertaine en cas de faible nombre d'études incluses. Dans notre analyse, nous avons observé que seules 10 (40%) revues avaient prévu de réaliser ces analyses en sous-groupes mais parmi celles-ci 6 étaient des revues Cochrane ; si l'on s'en réfère aux revues Cochrane, 67% d'entre elles avaient prévu une analyse en sous-groupes, dont 4 étaient pré-spécifiées dans la section méthode, et 1 avait prévu de réaliser aussi une méta-régression ; cependant moins de revues ont réellement réalisées et/ou rapporté ces analyses en sous-groupes, possiblement en raison du faible nombre d'études incluses (médiane de 3 études pour les méta-analyses ayant la plus forte hétérogénéité). Ceci est en accord avec un travail de Higgins et al (42) qui avaient analysé 39 revues Cochrane, dont 28 avaient publié leur protocole ; parmi ces 28 revues, 15 (53%) avaient prévu de réaliser des analyses en sous-groupes (analyse pré-spécifiées) mais

seulement 2 revues avaient tout réalisé et 3 revues avaient réalisé une partie de ces analyses en sous-groupes.

Peu de méta-analyses (10/102) ont fait le choix d'ignorer cette hétérogénéité ( $I^2 > 50\%$ ) en réalisant seulement un modèle à effet fixe (4<sup>ème</sup> stratégie, non recommandé) la plupart ayant réalisé un modèle à effet aléatoire et avaient correctement rapporté la variabilité inter-étude estimée par le modèle ( $\tau^2$ , 87% des méta-analyses). Une 5<sup>ème</sup> façon d'explorer l'hétérogénéité statistique est celle du changement de la statistique utilisée, surtout si les études ont utilisé des échelles variées ; dans ce travail nous n'avons pas pu explorer cette piste qui aurait nécessité de voir pour chaque revue systématique si elle avait prévu cette stratégie dans son protocole. Or, le travail de Higgins montre que peu de revues publient leur protocole (28/39 revues Cochrane, soit 72%). Cependant, dans la mesure où la plupart des études ont utilisé les mêmes critères d'évaluation (score ACR principalement), une explication de l'hétérogénéité par cette voie reste peu probable. Enfin, la 6<sup>ème</sup> et dernière façon d'explorer l'hétérogénéité statistique est par une analyse de sensibilité, en excluant par exemple les études ayant montré des effets extrêmes (*outliers*) ; mais cette méthode est peu satisfaisante, même si on peut trouver toujours une « raison » d'exclure ces études. Dans notre travail, moins de la moitié (40%) des revues avaient prévu une analyse de sensibilité, et probablement peu l'ont réellement réalisé, là aussi, en raison du faible nombre d'études incluses. Globalement dans notre travail, cette hétérogénéité statistique n'était explorée par des méthodes statistiques que dans la moitié des cas, alors que dans ce type d'analyse la recherche d'hétérogénéité et son exploration est nécessaire (44).

L'hétérogénéité statistique peut être une conséquence d'une hétérogénéité méthodologique ou clinique. Pour explorer la première, les revues auraient dû prévoir d'explorer l'hétérogénéité présente par une analyse de sensibilité en fonction des caractéristiques méthodologiques des études (par exemple en fonction du risque de biais des études) ; la revue de Zintzaras et al (50) a clairement assumé ne pas l'avoir fait en raison du faible impact que cela pourrait avoir. Pour explorer la seconde, les études auraient dû prévoir de tenter d'expliquer ou de prendre en compte l'hétérogénéité clinique des études comme par exemple les caractéristiques démographiques ou liés à la maladie ; or seulement 7 revues avaient planifié et rapporté des analyses en sous-groupes selon les caractéristiques cliniques (type de traitement, durée de traitement, dose, traitement antérieur) et seulement la moitié des revues avaient discuté de l'influence des caractéristiques dans la discussion. Les facteurs les plus souvent cités pour expliquer la variabilité étaient principalement des facteurs liés au traitement, et plus rarement

des facteurs liés à la maladie (durée d'évolution) ou au patient (âge, ethnicité, activité physique, alcool, tabac). Notre projet de revue systématique et méta-analyse portant sur l'influence des facteurs individuels sur l'effet des anti-TNF (MIDRA) pourrait apporter des réponses supplémentaires.

Il y a des limites à notre travail. Nous nous sommes intéressés essentiellement à la façon dont l'hétérogénéité statistique était rapportée grâce aux différents tests ou indicateurs statistiques. Or comme disait Ioannidis (51) « Il n'y a pas de repas gratuit pour les tests d'hétérogénéité lorsque peu d'études et/ou de petites études ne sont disponibles et c'est le cas de la majorité des méta-analyses d'interventions médicales ». En effet, notre recueil de méta-analyses incluait pour trois quarts 6 essais ou moins, avec un nombre médian estimé de patients par essai de 304. D'autre part, nous n'avons pas particulièrement souhaité recueillir l'intervalle de confiance du  $I^2$  d'une part car il est très rarement calculé (une revue sur 6 dans une petite analyse publiée en 2007 dans le BMJ par Ioannidis (52)) et que le logiciel de méta-analyse de la Collaboration Cochrane ne le calcule pas. Or, il a été montré que l'intervalle de confiance du  $I^2$  était large et même pour des  $I^2$  à 0%, habituellement interprété comme absence d'hétérogénéité, la borne supérieure de son intervalle de confiance était supérieure à 50% pour 81% des méta-analyses considérées (52).

Mais la principale limite de ce travail dérive du fait qu'on ne connaît pas la concordance/discordance qui existe entre l'hétérogénéité statistique et celle clinique, seule cette dernière ayant un intérêt lorsque l'on souhaite faire une inférence à partir des résultats d'une méta-analyse (51). De plus, nous ne savons pas avec précision (pas de gold standard) comment étudier l'homogénéité de l'effet d'une thérapeutique. L'analyse de l'effet dans différents sous-groupes est aujourd'hui la façon dont cette homogénéité est explorée dans un essai clinique, mais elle expose à de nombreuses limites, bien connues : limites statistiques avec inflation du risque alpha (différences trouvées par hasard) et du risque bêta (manque de puissance), limites d'interprétation (sous-groupes non pré-spécifiées, avec une direction de l'effet non pré-spécifiée...). La méta-analyse permet, au moins théoriquement, de pallier à un faible nombre de ces limites, principalement celle liée au manque de puissance. Mais beaucoup de limites ont été décrites principalement l'absence de publication de ces sous-groupes ou leur publication d'une façon qui ne permet pas de réaliser une méta-analyse. L'idéal (gold standard) serait de pouvoir bénéficier des données individuelles de tous les essais cliniques (méta-analyses sur données individuelles) pour pouvoir étudier avec un maximum de

puissance, sans risque de biais écologique, l'influence de l'hétérogénéité clinique, à travers les caractéristiques des patients, de la maladie, des traitements sur l'effet d'une thérapeutique. Malheureusement, notre expérience sur la méta-analyse MIDRA montre d'une part que la méta-analyse utilisant les sous-groupes de patients était non faisable et que la demande des données, qu'elles soient agrégées ou individuelles, était un long chemin parcouru d'embûches.

Dans les pathologies rhumatismales, quelques revues ont pointé l'existence de questions non résolues. Notamment dans une revue au titre provoquant « Agents biologiques en rhumatologie : problèmes non résolus après 200 essais cliniques et un chiffre d'affaires de 200 milliards de dollars », Ioannidis et al (53) pointent plusieurs de ces problèmes dont : 1) l'absence de publication de tous les essais cliniques concernant les anti-TNF, et surtout dans la PR (35% seulement publiés), 2) une constante évolution des critères de jugement qui rendent la réalisation de méta-analyses et synthèse de l'évidence de plus en plus difficiles à réaliser, 3) une absence de représentativité des patients inclus dans les essais des patients ayant une PR, ce qui limite l'inférence sur l'efficacité du traitement sur les patients « de la vraie vie ».

Enfin, notre travail pointe une autre limite : des recommandations existent sur le contrôle optimal de la maladie avec la méthode du *treat-to-target* (54) et du *tight control* (55) mais il n'y a que peu d'adaptation en pratique de la variabilité importante d'efficacité des traitements anti-TNF dans la PR. Or cette adaptation paraît essentielle pour l'optimisation voire la personnalisation du traitement au patient sur ses caractéristiques démographiques, environnementales et liées à la maladie. Mais cette médecine personnalisée ne sera possible que lorsque nous serons capables de comprendre les raisons des différences d'efficacité des anti-TNF ainsi que des autres biomédicaments.

## V. CONCLUSION

La réponse aux anti-TNF dans la PR est hétérogène. Afin de mieux comprendre cette hétérogénéité, sa recherche systématique et son exploration est nécessaire dans toute méta-analyse. Elle pourrait être en partie expliquée par les différences démographiques ou liées à la maladie pour lesquels, l'accès facilité aux données des ECR permettrait de quantifier l'influence de ces facteurs sur la réponse aux anti-TNF.

## VI. ANNEXES

### 1. Annexe 1: Critère ACR 1987

Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde par l'American College of Rheumatology (ACR)

Critères	Définition
Dérouillage matinal	Dérouillage matinal péri articulaire et articulaire durant au moins une heure avant l'amélioration maximale.
Arthrite d'au moins trois régions articulaires	Au moins 3 régions doivent avoir présenté simultanément une tuméfaction des tissus mous ou la présence de liquide (pas uniquement d'excroissance osseuse) observée par un médecin. Les 14 régions concernées sont les IPP, MCP, MTP, poignets, coudes, genoux, chevilles gauche et droite.
Arthrite des articulations de la main	Au moins une région tuméfiée (définie ci-dessus) au niveau des IPP, MCP ou poignets.
Arthrite symétrique	Atteinte simultanée de la même région articulaire (voir ci-dessus) bilatérale (l'atteinte bilatérale des IPP, MCP ou MTP est acceptable sans symétrie absolue).
Nodules rhumatoïdes	Nodules sous-cutanés sur excroissance osseuse ou sur de larges surfaces ou juxta-articulaires, observés par un médecin.
Facteur rhumatoïde sérique	Démonstration du taux sérique de facteur rhumatoïde anormal par toute méthode dont les résultats se sont avérés positifs chez moins de 5% de témoins normaux.
Signes radiographiques	Signes radiographiques caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde (en postéro-antérieure de la main et du poignet) qui doivent révéler des érosions ou une décalcification osseuse non équivoque au niveau ou au voisinage des articulations atteintes (les seuls signes d'arthrose ne sont pas pris en compte).

Un malade est considéré comme souffrant de polyarthrite rhumatoïde s'il répond à 4 des 7 critères. Les critères 2, 3 et 4 doivent être présents depuis au moins six semaines pour être retenus.

*Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31: 315-24.*

## 2. Annexe 2 : Score DAS 28

### DISEASE ACTIVITY SCORE 28

#### Formule du DAS 28 :

DAS= 055

$\times \ddot{O}$  (Indice articulaire : 28) + 0284  $\times \ddot{O}$  (synovites : 28) + 033  $\times \log VS$  + 00142  $\times$  appréciation globale du patient

Le DAS 28 tient compte de l'évaluation de la douleur et du nombre de synovites sur les 28 sites articulaires proposés par l'EULAR.

28 sites articulaires sont évalués par mobilisation (M) ou par pression (P). L'indice articulaire est égal à la somme de l'ensemble des scores obtenus pour les 28 sites articulaires. Pour chacun des sites articulaires l'intensité de la douleur est évaluée sur une échelle allant de 0 à 3:

0=absence de douleur

1=douleur à la pression

2= douleur et grimace

3= douleur grimace et retrait du membre

	<input type="text"/>	Épaule (M)	<input type="text"/>							
	<input type="text"/>	Coude (M + P)	<input type="text"/>							
	<input type="text"/>	Poignet (M)	<input type="text"/>							
<input type="text"/>	<input type="text"/>	Métacarpo-phalangiennes (P)	<input type="text"/>							
<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>							
<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>							
<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>							
<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>							
V	IV	III	II	I		I	II	III	IV	V
<input type="text"/>	<input type="text"/>	Interphalangiennes proximales (P)	<input type="text"/>							
<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>							
<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>							
<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>							
<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>							
V	IV	III	II	I		I	II	III	IV	V
	<input type="text"/>	Genou (M)	<input type="text"/>							

#### Référence:

Van der Heijde DMFM van't Hof MA van Riel PLCM et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. Ann Rheum Dis 1990;49:916–20

### 3. Annexe 3 : Réponse EULAR

Le DAS28 prend en compte différents paramètres : l'indice articulaire et l'indice des synovites des 28 articulations de l'EULAR, la vitesse de sédimentation, l'évaluation de l'état global du malade sur une échelle visuelle analogique.

Le DAS est calculé de la manière suivante :

$$\text{DAS} = 0,55 \times \sqrt{\text{Indice articulaire}} + 0,284 \times \sqrt{\text{indice synovites}} + 0,37 \log \text{VS} + 0,0142 \times \text{Appréciation globale du malade (en mm)}.$$

Critères de réponse :

- Malade bon répondeur : DAS28 à la mesure finale  $< 3,2$  et amélioration du DAS28  $> 1,2$  par rapport à la valeur de base.
- Malade répondeur modéré : DAS28 à la mesure finale  $> 3,2$  et  $< 5,1$  et amélioration du DAS28  $> 0,6$  et  $< 1,2$  par rapport à la valeur de base.
- Malade non répondeur : DAS28 à la mesure finale  $> 5,1$  et amélioration du DAS28  $< 0,6$  par rapport à la valeur de base.

*Van Gestel AM, Prevoo MLL, Van't Hof MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LBA, Van Riel PLCM. Development and validation of the european league against rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39: 34-40.*

### 4. Annexe 4 : Scores SDAI et CDAI

**Le SDAI (Simplified Disease Activity Index)** est un indice composite d'activité de la PR. Le calcul se fait selon la formule suivante :

SDAI = Nombre de synovites (sur 28)  
+ Nombre d'articulations douloureuses à la pression (sur 28)  
+ Appréciation globale de l'activité par le patient (EVA 0-10, en cm)  
+ Appréciation globale de l'activité par le médecin (EVA 0-10, en cm)  
+ CRP (mg/dl)

La rémission est définie par un score de SDAI  $\leq 26$

Un faible niveau d'activité est défini par un score de SDAI  $\leq 11$

Un niveau moyen d'activité est défini par un score de SDAI  $\leq 26$

Un fort niveau d'activité est défini par un score de SDAI  $> 26$

**Le CDAI (Clinical Disease Activity Index)** est un indice composite d'activité de la PR. Le calcul se fait selon la formule suivante :

CDAI = Nombre de synovites (sur 28)  
+ Nombre d'articulations douloureuses à la pression (sur 28)  
+ Appréciation globale de l'activité par le patient (EVA 0-10, en cm)  
+ Appréciation globale de l'activité par le médecin (EVA 0-10, en cm)

La rémission est définie par un score de CDAI  $\leq 2,8$

Un faible niveau d'activité est défini par un score de CDAI  $\leq 10$

Un niveau moyen d'activité est défini par un score de CDAI  $> 10$

## 5. Annexe 5 : Protocole PROSPERO

### PROSPERO International prospective register of systematic reviews



Influence of demographic and environmental factors on anti-TNF efficacy in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

*Sophie Derolez, Theodora Bejan-Angoulvant, Denis Mulleman*

#### Citation

Sophie Derolez, Theodora Bejan-Angoulvant, Denis Mulleman. Influence of demographic and environmental factors on anti-TNF efficacy in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PROSPERO 2018 CRD42018071079 Available from:

[http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?ID=CRD42018071079](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018071079)

#### Review question

Patients: Adults (>18 years of age) with RA according to ACR 1987 or ACR/EULAR 2010 criteria.

Interventions: all anti-TNF drugs (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab), either alone or in combination with conventional DMARD.

Comparator: placebo or conventional DMARD, including corticosteroids, methotrexate, salazopyrine or leflunomide.

Outcomes:

- primary: ACR20

- secondary: ACR50, ACR70, DAS28-CRP, DAS28-ESR, CDAI, SDAI

#### Searches

Search strategy:

For the first step, we searched CENTRAL and selected eligible studies. After review of full-text articles, we observed that data of interest were very rarely reported. We therefore decided to ask the data from the authors. We will complete the search in two other electronic databases: PubMed and EMBASE, and perform hand searches of references list of included studies or relevant reviews and meta-analyses. We will also search clinical trial registries in search of unpublished clinical trials.

Selection of articles

We will select potential articles on title and abstract, then assess the full eligibility criteria on the full-text articles.

Data collection and analysis

Study selection

- First step: eligible studies selected by title and abstract: randomized controlled trial evaluating the efficacy of an anti-TNF compared to placebo or DMARD in RA.

- Second step: review of the full text of eligible studies and inclusion of studies that reported data of efficacy by subgroups of interest. At this step, reasons for exclusion will be registered.

We will extract the following data: age, sex, BMI, physical activity, smoking status, disease duration, DAS28, CRP, ACPA status, RF status, author, year of publication, study acronym, journal, PMID, NCT or clinical trial registry number, anti-TNF evaluated and type of control, number of patients included, main outcome, time for main outcome, duration, extension, sponsor.

Assessment of risk of bias following the Cochrane Risk of Bias Tool for randomized controlled trials will be evaluated in duplicate.

#### Types of study to be included

Randomized controlled trials.

#### Condition or domain being studied

Clinical trials being the less prone to bias, we decided to consider the randomized controlled trials which reported the effect of factors that modify treatment effects (interaction factors).

- Inclusion criteria: randomized controlled trials comparing an anti-TNF drug (infliximab, adalimumab,

## 6. Annexe 5: Tableau d'extraction des données

		TNF inhibitor group		Control group	
		number of patients in subgroup	number of patient achieving ACR20	number of patients in subgroup	number of patient achieving ACR20
number of randomized patients					
Age	< 50 years				
	≥ 50 years				
Gender	Woman				
	Man				
BMI	≤ 25 kg/m <sup>2</sup>				
	> 25 kg/m <sup>2</sup>				
CRP	< 10 mg/dL				
	≥ 10 mg/dL				
DAS28	≤ 3,2				
	3,2 - 5,1				
	≥ 5,1				
Disease duration	early disease ( please choose option)				
	longer disease duration (please choose option)				
Rheumatoid factor (RF)	positivity				
	negativity				
anti-citrullinated protein antibody (ACPA)	positivity				
	negativity				
Smoking status	current smoker				
	non current smoker				
Physical activity	no or minor physical activity (<30 min/week)				
	physical activity (≥= 30 min/week)				



## VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005 Oct;64(10):1427–30.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580–8.
3. Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Wegner N, Wait R, Charles P, et al. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):3009–19.
4. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205–19.
5. Singh JA, Hossain A, Mudano AS, Tanjong Ghogomu E, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 8;5:CD012657.
6. Krintel SB, Grunert VP, Hetland ML, Johansen JS, Rothfuss M, Palermo G, et al. The frequency of anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care and the associations with adverse drug reactions and treatment failure. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013 Jul;52(7):1245–53.
7. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):22–32.
8. Gibbons LJ, Hyrich KL. Biologic therapy for rheumatoid arthritis: clinical efficacy and predictors of response. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 2009;23(2):111–24.
9. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, Larsson L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12):3782–9.
10. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):921–6.
11. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DPM, British Society for Rheumatology Biologics Register. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients

- with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatol Oxf Engl*. 2006 Dec;45(12):1558–65.
12. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):22–9.
  13. Jawaheer D, Olsen J, Hetland ML. Sex differences in response to anti-tumor necrosis factor therapy in early and established rheumatoid arthritis -- results from the DANBIO registry. *J Rheumatol*. 2012 Jan;39(1):46–53.
  14. Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ, van de Laar M a. FJ, Huizinga TWJ, Kruijsen MWM, et al. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 May;62(5):423–6.
  15. Lie MRKL, Kreijne JE, van der Woude CJ. Sex Is Associated with Adalimumab Side Effects and Drug Survival in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):75–81.
  16. Sugihara T, Harigai M. Targeting Low Disease Activity in Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: Current and Future Roles of Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):97–107.
  17. Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, Falappone PC, Ferrante A, Malesci D, et al. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study. *J Rheumatol*. 2007 Aug;34(8):1670–3.
  18. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):16–22.
  19. Duclos M, Gossec L, Ruysen-Witrand A, Salliot C, Luc M, Guignard S, et al. Retention rates of tumor necrosis factor blockers in daily practice in 770 rheumatic patients. *J Rheumatol*. 2006 Dec;33(12):2433–8.
  20. Weaver AL, Lautzenheiser RL, Schiff MH, Gibofsky A, Perruquet JL, Luetkemeyer J, et al. Real-world effectiveness of select biologic and DMARD monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: results from the RADIUS observational registry. *Curr Med Res Opin*. 2006 Jan;22(1):185–98.
  21. Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis*. 1995 Dec;54(12):944–7.
  22. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gülfe A, Söderlin M, Saxne T, Geborek P. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatol Oxf Engl*. 2008 Apr;47(4):495–9.
  23. Atzeni F, Antivall M, Pallavicini FB, Caporali R, Bazzani C, Gorla R, et al. Predicting response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev*. 2009 Mar;8(5):431–7.

24. Iannone F, Gremese E, Gallo G, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Trotta F, et al. High rate of disease remission in moderate rheumatoid arthritis on etanercept therapy: data from GISEA, the Italian biologics register. *Clin Rheumatol*. 2014 Jan;33(1):31–7.
25. Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kekow J, Gromnica-Ihle E, Klopsch T, et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low--results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R66.
26. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, Lunt M, Plant D, Symmons DPM, et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):69–74.
27. Matthey DL, Brownfield A, Dawes PT. Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1180–7.
28. Söderlin MK, Petersson IF, Geborek P. The effect of smoking on response and drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with their first anti-TNF drug. *Scand J Rheumatol*. 2012 Feb;41(1):1–9.
29. Hamilton JD, Thomson EA, Porter D, Hunter JA, Madhok R, Capell HA. Lifestyle influences on outcome in rheumatoid arthritis. *Scott Med J*. 2000 Oct;45(5):137–9.
30. Harrison BJ, Silman AJ, Wiles NJ, Scott DG, Symmons DP. The association of cigarette smoking with disease outcome in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2001 Feb;44(2):323–30.
31. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2000 Mar;27(3):630–7.
32. Klaasen R, Wijbrandts CA, Gerlag DM, Tak PP. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011 Feb;63(2):359–64.
33. Shan J, Zhang J. Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2018 Apr 7;
34. Ottaviani S, Gardette A, Tubach F, Roy C, Palazzo E, Gill G, et al. Body mass index and response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Aug;33(4):478–83.
35. Clavel G, Sigaux J, Semerano L. Is fat that bad in rheumatoid arthritis? *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2018 Jul 16;
36. Eurenus E, Stenström CH. Physical activity, physical fitness, and general health perception among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 15;53(1):48–55.
37. Stenström CH, Minor MA. Evidence for the benefit of aerobic and strengthening exercise in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jun 15;49(3):428–34.

38. Rausch Osthoff A-K, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jul 11;
39. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct;62(10):1006–12.
40. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315–24.
41. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557–60.
42. Higgins J, Thompson S, Deeks J, Altman D. Statistical heterogeneity in systematic reviews of clinical trials: a critical appraisal of guidelines and practice. *J Health Serv Res Policy*. 2002 Jan;7(1):51–61.
43. Thompson SG, Sharp SJ. Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Stat Med*. 1999 Oct 30;18(20):2693–708.
44. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors) on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group. Chapter 9: Analysing data and undertaking metaanalyses. In: Higgins JPT, Churchill R, Chandler J, Cumpston MS (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.2.0 (updated June 2017), Cochrane, 2017. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
45. Gagnier JJ, Morgenstern H, Altman DG, Berlin J, Chang S, McCulloch P, et al. Consensus-based recommendations for investigating clinical heterogeneity in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2013 Aug 30;13:106.
46. Blumenauer BB, Judd M, Wells GA, Burls A, Cranney A, Hochberg MC, et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2002;(3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003785/abstract>
47. Pierreisnard A, Issa N, Barnette T, Richez C, Schaefferbeke T. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Joint Bone Spine*. 2013 Jul;80(4):386–92.
48. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2005;(3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005113.pub2/abstract>
49. Fletcher J. What is heterogeneity and is it important? *BMJ*. 2007 Jan 13;334(7584):94–6.
50. Zintzaras E, Dahabreh IJ, Giannouli S, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of dosage regimens. *Clin Ther*. 2008 Nov;30(11):1939–55.
51. Ioannidis JPA. Interpretation of tests of heterogeneity and bias in meta-analysis. *J Eval*

Clin Pract. 2008 Oct;14(5):951–7.

52. Ioannidis JPA, Patsopoulos NA, Evangelou E. Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ*. 2007 Nov 3;335(7626):914–6.
53. Ioannidis JPA, Karassa FB, Druyts E, Thorlund K, Mills EJ. Biologic agents in rheumatology: unmet issues after 200 trials and \$200 billion sales. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Nov;9(11):665–73.
54. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):3–15.
55. Bakker MF, Jacobs JWJ, Verstappen SMM, Bijlsma JWJ. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66 Suppl 3:iii56-60.

**DEROLEZ Sophie**

66 pages – 5 tableaux – 6 figures

**Résumé :**

**INTRODUCTION :** Un tiers des patients atteint de polyarthrite rhumatoïde (PR) ne répondent pas aux anti-TNF. Nos objectifs étaient 1) d'analyser l'influence des facteurs démographiques et liés à la maladie sur la réponse aux anti-TNF 2) d'analyser l'hétérogénéité de la réponse aux anti-TNF rapportée dans les méta-analyses.

**METHODE :** 1) Le protocole de la revue systématique et méta-analyse a été enregistré sous le numéro CRD42018071079 (PROSPERO). Nous avons sélectionné les facteurs suivants : âge, sexe, indice de masse corporelle, tabagisme, activité physique, durée et activité de la maladie, protéine C-réactive, présence d'auto-anticorps. Tous les essais cliniques randomisés (ECR) ayant évalué un anti-TNF versus placebo ou autre traitement de référence non biologique et rapportant des résultats d'efficacité selon ces facteurs ont été inclus. 2) Nous avons réalisé une revue des méta-analyses publiées et analysé l'hétérogénéité de la réponse aux anti-TNF, en considérant les statistiques  $I^2$  et la valeur p du test d'hétérogénéité (p-het).

**RESULTATS :** 1) Nous avons trouvé 496 articles, dont 79 ECR. Aucun de ces ECR ne rapportait de donnée de réponse selon les caractéristiques sélectionnées. En janvier 2018 nous avons donc demandé un accès aux données par sous-groupes aux promoteurs de ces ECR. 2) Nous avons trouvé 68 articles dont 25 rapportant 256 méta-analyses : 102 méta-analyses (53%) rapportaient une hétérogénéité substantielle ( $I^2 > 50\%$ ) et 99 méta-analyses (51%) retrouvaient une hétérogénéité significative (p-het  $< 0,10$ ). Cependant, seulement 13 (52%) articles tentaient de l'expliquer.

**CONCLUSION :** La réponse aux anti-TNF dans la PR est hétérogène. Ceci peut être en partie expliqué par les différences démographiques ou liées à la maladie. L'accès facilité aux données des ECR permettrait de quantifier l'influence de ces facteurs sur la réponse aux anti-TNF.

**Mots clés :** polyarthrite rhumatoïde – activité de la maladie – anti-TNF – hétérogénéité – facteurs démographiques – facteurs liés à la maladie.

**Jury :**

Président du Jury : Professeur Philippe GOUPILLE  
Directeurs de thèse : Professeur Theodora BEJAN-ANGOULVANT et  
Professeur Denis MULLEMAN  
Membres du Jury : Professeur Luca SEMERANO  
Date de soutenance : le 21 septembre 2018