



Faculté de médecine

Année 2017/2018

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Faustine KRAJEWSKI

Née le 04 mai 1990 à Croix (59)

**MAINTIEN THERAPEUTIQUE DU SECOND ANTI-TNF α CHEZ LES
PATIENTS ATTEINTS DE SPONDYLOARTHRISES : ETUDE
MULTICENTRIQUE DE PRATIQUE COURANTE**

Présentée et soutenue publiquement le **16 octobre 2018** date devant un jury
composé de :

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

Membres du Jury :

Professeur Thierry SCHAEVERBEKE, Rhumatologie, Faculté de Médecine – Bordeaux

Professeur Denis MULLEMAN, Rhumatologie, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de Thèse : Docteur Carine SALLIOT, Rhumatologie, Praticien hospitalier–CHR Orléans

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

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 VOURC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

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 Philippe ARBEILLE

Pr Catherine BARTHELEMY

Pr Christian BONNARD

Pr Philippe BOUGNOUX

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Pierre COSNAY

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Loïc DE LA LANDE DE CALAN

Pr Alain GOUDEAU

Pr Noël HUTEN

Pr Olivier LE FLOCH

Pr Yvon LEBRANCHU

Pr Elisabeth LECA

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ

Pr Gérard LORETTE

Pr Roland QUENTIN

Pr Alain ROBIER

Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD –

P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – 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 – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis Cardiologie
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
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles Gynécologie et obstétrique
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
COLOMBAT Philippe Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe Neurologie
COTTIER Jean-Philippe Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand Neurologie
DEQUIN Pierre-François..... Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume..... Parasitologie et mycologie
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
FOUGERE Bertrand Gériatrie
FOUQUET Bernard Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
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
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
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

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
BERHOUEZ Julien Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe Biostat, informatique médical et technologies de communication
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe Néphrologie
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
MOREL Baptiste Radiologie pédiatrique
PIVER Éric Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille Médecine légale
ROUMY Jérôme Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte Néphrologie
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
MONJAUZE Cécile Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald..... Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe Médecine Générale
SAMKO Boris Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282

GOUILLEUX Fabrice Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
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 1253
LE PAPE Alain Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

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.

REMERCIEMENTS

A Mesdames et Messieurs les membres du jury

Monsieur le Professeur Philippe GOUPILLE,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury et merci pour votre investissement dans ce travail et vos (multiples) relectures. Vous prêtez beaucoup d'attention à vos internes et votre investissement pour nous aider pour le post-internat est remarquable.

Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE,

Je vous remercie d'avoir accepté de prendre part à ce jury et d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde considération.

Monsieur le Professeur Denis MULLEMAN,

Merci d'avoir accepté d'être membre du jury du Président de cette thèse. Et merci pour toutes ces visites pendant lesquelles j'ai beaucoup appris auprès de vous.

Madame le Docteur Carine SALLIOT,

Sans qui ce projet n'aurait pas vu le jour, merci pour ton encadrement, ton aide, ta patience et tes relectures de mon anglais qui nécessitent une attention particulière ! Merci également pour ce semestre passé à Orléans pendant laquelle j'ai beaucoup appris.

A tous ceux avec qui j'ai pu travailler pendant ces 4 années d'internat

Au service de Rhumatologie de Tours,

Dr Delphine CHU MIOU LIN, Dr Isabelle GRIFFOUL, Dr Saloua MAMMOU : merci pour tout ce que vous m'avez appris et ceux que vous m'apprendrez encore.

Dr Céline PEREIRA (copie right ;) et Dr Elsa CATTELAINE LOPEZ pour m'avoir prêté leur bureau pendant la rédaction de cette thèse et pour avoir répondu à toutes mes questions sur Excel et Zotero !

A mes autres chefs et collègues de travail,

Le service de rhumatologie d'Orléans où j'ai été encadré dans mes débuts d'apprentissage.

Le cabinet de l'ISOA 18 pour leur accueil, la qualité de la formation et ces bons moments passés ensemble.

Le service de rhumatologie de Dreux.

Le service de diabète/médecine interne de Blois, où j'ai enfin appris les bases de l'endocrinologie!

A mes co-internes : Sophie (avec qui j'aurais dû partager ce futur bureau), Guigui, Chloé tourangelle d'adoption, Jessica, Romain, Guillaume, Thomas, Caroline, Marc Antoine, Marie.

Pour ces bons moments passés en stage (et en dehors) à travailler, à prendre des cafés, à rire et râler aussi parfois.

A ma famille et mes amis,

A ma Maman,

Je sais que tu aurais été très fière.

A Marion, Mathilde et Victor,

A nos moments partagés depuis toutes ces années : à nos rires, à notre complicité, à nos disputes, à nos larmes.

Je vous aime.

A mon Père,

Qui m'a probablement transmis sa fibre médicale et son humour parfois douteux.

A mes grands-parents,

Isabelle, Norbert, Lili et Aloïs.

A Florian,

8 ans déjà et pleins d'autres années à venir. Merci de partager mon quotidien et de le rendre aussi heureux. Les choses sont tellement simples depuis que tu es là. Je t'aime.

A l'équipe Drouaise,

Hélène Salaoune, Marie et Marion (je ne note pas votre surnom ici !), Jérôme, Thomas. C'est probablement dans les villes les plus inattendues que naissent les grandes amitiés. Sans vous cet internat n'aurait pas été le même.

A la Rhumateam,

Marine et Bertrand, Lulu et Guillaume, Sophie, Pistache. A nos folles soirées orléanaises en sapin de Noël, legging léopard, disco, à nos vacances à Amsterdam, au mariage, au petit Arthur, et à toutes nos prochaines aventures.

A tous ceux rencontrés sur Tours,

Notamment Mathilde qui a tenté de m'initier au squash,

Aux Rémois,

Loïs, Cha, Claire et Tommy, JC, Anne et Urbain, Remi, parce que quand on revient rien n'a changé !

Aux Troyens,

Résumé :

Maintien thérapeutique d'un second anti-TNF α chez les patients atteints de spondyloarthrite (SpA) : étude multicentrique en pratique courante

Introduction : En France, 5 anti-TNF α sont disponibles pour le traitement des SpA : 1 récepteur soluble (RS) et 4 anticorps monoclonaux (AcM). Cependant 15-30% des patients arrêtent leur 1^{er} anti-TNF α dans les 2 ans suivant son initiation. Il n'y a pas de recommandations concernant le choix du 2^{eme} TNF α .

Objectifs : évaluer le maintien thérapeutique d'un 2^{eme} anti-TNF α et les facteurs l'influençant dans les SpA.

Patients et Méthodes : dans cette étude observationnelle multicentrique ont été inclus les patients atteints de SpA ayant débuté leur 1^{er} anti-TNF α en 2013 et 2014 dans 3 villes de la région Centre en France et suivis jusqu'au début 2018. Les dates d'initiation et de fin, le type d'anti-TNF α et la cause d'arrêt du 1^{er} et du 2^{eme} anti-TNF α ont été recueillis rétrospectivement. La méthode de Kaplan Meier et le test de Log rank ont été utilisés pour représenter et comparer les maintiens thérapeutiques. Les facteurs associés au maintien du 2^{eme} anti-TNF α ont été déterminés par la méthode de régression de Cox.

Résultats : 244 patients ont été inclus. Au cours du suivi de 7838 patient-mois, 101 ont reçu 1 seul anti-TNF α et 143 ont reçu 2 anti-TNF α . La durée moyenne du 1^{er} anti-TNF était significativement supérieure à celle du second : respectivement de 21,7 mois (écart-type ET de 19,6), et de 15,4 mois (ET=13,6) ($p < 0,001$). En changeant vers un autre AcM ou en passant du RS vers un AcM (ou inversement), les maintiens du second anti-TNF n'étaient pas significativement différents, respectivement de 14,4 mois (ET=12,7) et de 16 mois (ET=14,1) ($p = 0,35$). Seuls le sexe masculin ($p = 0,054$) et un âge < 41 ans au diagnostic ($p = 0,022$) étaient associés à un meilleur maintien du 2^{eme} TNF α .

Mots clés : spondyloarthrite, maintien thérapeutique, anti-TNF α

Abstract:

Drug survival of a second tumor necrosis factor α inhibitor (TNFi) in spondyloarthritis (SpA) patients: a real life multicenter study

Rational: To date, 5 TNFi are marketed for the treatment of SpA in France: 1 soluble receptor of TNF (SR) and 4 monoclonal antibodies (mAb). Even if TNFi improve patients with SpA, 15-30% of them stop their 1st TNFi in the first 2 years. There is no recommendation on the choice of the 2nd TNFi.

Objectives: To assess drug survival of a 2nd TNFi and its determinants in SpA

Patients and Methods: This multicenter observational study included patients with a diagnosis of SpA who started a 1st TNFi in 2013 and 2014 in 3 clinics in the center of France and followed-up until the beginning of 2018. For the 1st and the 2nd TNFi, initiation and discontinuation dates with type of TNFi and reasons of withdrawal, were collected retrospectively. Kaplan Meier plots and Log rank tests were used to display and compare drug survivals. Univariate Cox regression analyses provided hazard ratios with 95% Confidence Interval for the identification of factors associated with drug survival of the 2nd TNFi.

Results: 244 patients were included. During the follow-up of 7,838 patient-months, 101 received 1 TNFi and 143 switched for a 2nd TNFi. The mean duration of the 1st TNFi was significantly superior to the 2nd: 21.7 months (standard deviation SD 19.6) and 15.4 months (SD 13.6), respectively ($p < 0.001$). When switching for another mAb or from a SR to mAb (or inversely), drug survivals were not significantly different: 14.4 months (SD 12.7) and 16 months (SD 14.1), respectively ($p = 0.35$). Only males ($p = 0.054$), < 41 years of age at SpA diagnosis ($p = 0.022$) were associated with retention of the 2nd TNFi.

Keywords : Spondyloarthritis, drug survival, tumor necrosis factor α inhibitor

Listes des abréviations

AcM : Anticorps Monoclonal

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

Anti-TNF : Anti

ASAS : Assessment of SpondyloArthritis international Society

BASDAI : Bath Ankylosing Spondilitis Disease Activity Index

CRP : Protéine C réactive

ET : écart-type

HR : Hazard Ratio

IC 95% : indice de confiance à 95%

IRM : imagerie par résonance magnétique

NYm : New York modifiés

RIC : rhumatisme inflammatoire chronique

RS : récepteur soluble

SpA : spondyloarthrite

Table des matières

INTRODUCTION	16
Les spondyloarthrites.....	17
Principales thérapeutiques des spondyloarthrites.....	20
Objectifs de l'étude.....	22
Objectif principal.....	22
Objectifs secondaires.....	22
MATERIEL ET METHODES	23
Méthodologie de l'étude.....	24
Déroulement de l'étude.....	24
Méthodes statistiques.....	26
Population étudiée.....	28
RESULTATS	27
Objectif principal : comparaison du maintien thérapeutique du 2 ^{ème} anti-TNF selon l'existence ou non d'un changement de mode d'action entre le 1 ^{er} et le 2 ^{ème} anti-TNF.....	34
Objectifs secondaires.....	37
1- Maintien thérapeutique du 1 ^{er} anti-TNF.....	37
2 - Maintien thérapeutique du 2 ^{ème} anti-TNF.....	39
3 - Maintien thérapeutique du 2 ^{ème} anti-TNF selon le motif d'arrêt du 1 ^{er}	42
4 - Facteurs influençant le maintien thérapeutique du 2 ^{ème} anti-TNF.....	44
DISCUSSION	47
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	52
ANNEXES	55

Table des illustrations

Figures

Figure 1: Nosologie des spondyloarthrites(1)	17
Figure 2: Critères de classification ASAS 2009 des spondyloarthrites axiales et périphériques(3, 4) ..	19
Figure 3: Indication à un traitement anti-TNF selon le phénotype de SpA(6,7)	20
Figure 4: Population de l'étude (flow-chart).....	30
Figure 5: Comparaison du maintien thérapeutique du 2ème anti-TNF selon l'existence ou non d'un changement de mode d'action entre le 1er et le 2ème anti-TNF.....	34
Figure 6: Maintien thérapeutique du 2ème anti-TNF selon l'existence ou non d'un changement de mode d'action entre le 1er et le 2ème anti-TNF chez les patients ayant arrêté leur 1er anti-TNF pour inefficacité.....	35
Figure 7: Comparaison du maintien thérapeutique du 2ème anti-TNF selon le type de changement de mode d'action du second anti-TNF.	36
Figure 8: Représentation graphique du maintien thérapeutique du 1er anti-TNF.....	37
Figure 9: Maintien thérapeutique du 1er anti-TNF selon le type d'anti-TNF.....	38
Figure 10: Maintien thérapeutique du 1er anti-TNF selon le mécanisme d'action de l'anti-TNF	39
Figure 11: Représentation graphique du maintien thérapeutique du 2ème anti-TNF	40
Figure 12: Maintien thérapeutique du 2ème anti-TNF selon le mécanisme d'action de l'anti-TNF	41
Figure 13: Maintien thérapeutique du 2ème anti-TNF selon le type d'anti-TNF.....	42
Figure 14: Maintien thérapeutique du 2ème anti-TNF selon le motif d'arrêt du 1er anti-TNF : échec primaire, secondaire ou intolérance	43
Figure 15: Maintien thérapeutique du 2ème anti-TNF selon le motif d'arrêt du 1er anti-TNF : inefficacité ou intolérance.....	44

Tableaux

Tableau 1: Critères de New York modifiés (5).....	19
Tableau 2: Caractéristiques de la population à l'inclusion.....	31
Tableau 3: Caractéristiques des patients ayant reçus 2 anti-TNFs, selon le sens du changement de mode d'action entre le 1er et le 2ème anti-TNF.....	32
Tableau 4: Caractéristiques des patients ayant reçu 2 anti-TNFs selon l'existence ou non d'un changement de mode d'action entre le 1er et le 2ème anti-TNF.....	33
Tableau 5: Facteurs associés au maintien du second anti-TNF à la fin du suivi.....	45

INTRODUCTION

Introduction

Les spondyloarthrites

Le terme spondyloarthrites (SpA) définit un ensemble de maladies rhumatismales chroniques touchant avec prédilection les structures axiales (rachis, sacro-iliaques).

Il s'agit d'une entité avec différentes expressions cliniques possibles (phénotypes) qui s'associent parfois entre elles : axiales, périphériques, enthésitiques, mixtes, associées ou non à des lésions radiographiques (1).

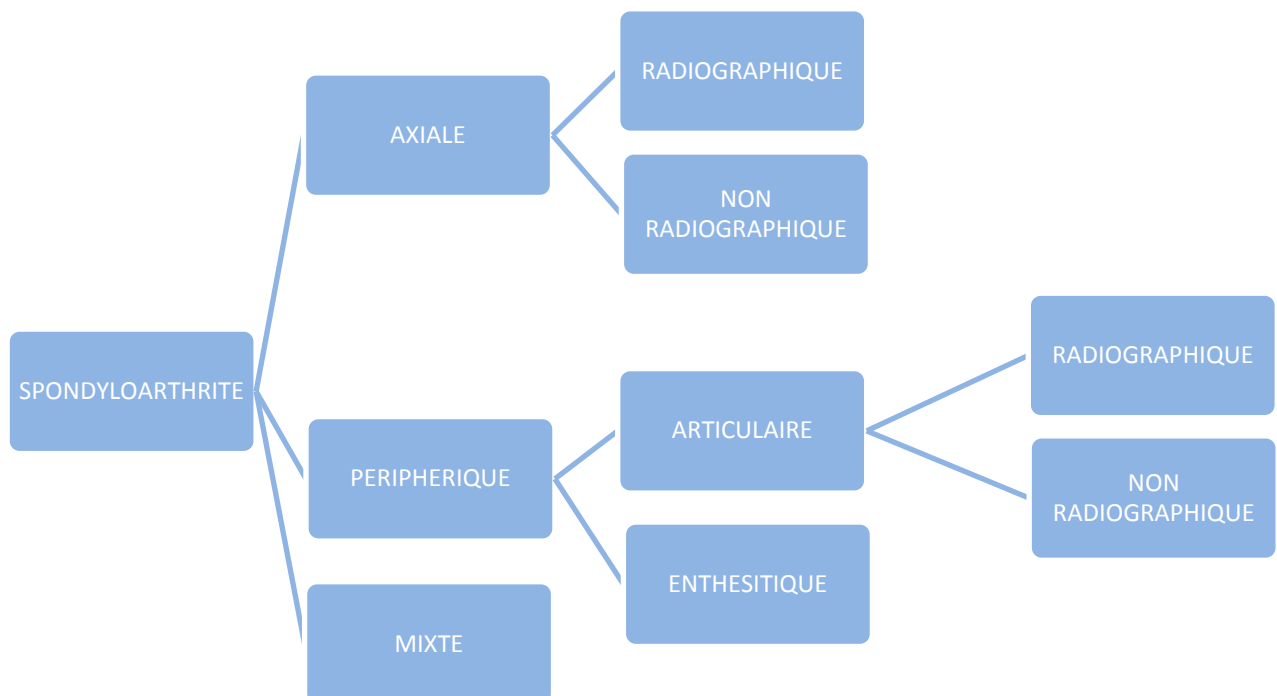


Figure 1: Nosologie des spondyloarthrites(1)

La prévalence des SpA est de 0,32%. Il était initialement décrit dans la littérature une prédominance masculine mais cette tendance tend à s'inverser depuis l'apparition de la nosologie de spondyloarthrite. (2) Cette affection chronique peut survenir à tout âge, mais débute principalement chez l'adulte d'âge moyen.

Actuellement, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, génétiques et d'imageries ayant permis de déterminer les derniers critères de classification proposés par l'ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) en 2009. (3,4)

Ces critères sont adaptés en fonction du phénotype axial et/ou périphérique présenté par les patients (Figure 2).

Critères de Classification ASAS de Spondylarthrite Axiale (SpA)

Chez des patients avec des rachialgies ≥3 mois et un âge de début <45 ans



*Sacro-iliite à l'imagerie

- inflammation active (aiguë) à l'IRM fortement suggestive de sacro-iliite associée à une SpA
- sacro-iliite radiologique selon les critères modifiés de NY

Critères de SpA :

- rachialgie inflammatoire
- arthrite
- enthésite (talon)
- uvéite
- dactylite
- psoriasis
- maladie de Crohn/rectocolite hémorragique
- bonne réponse aux AINS
- antécédent familial de SpA
- HLA-B27
- CRP élevée

n=649 patients avec rachialgies :

Ensemble des bras
Sensibilité : 82,9%, Spécificité : 84,4%
Bras imagerie seul
Sensibilité : 66,2%, Spécificité : 97,3%
Bras clinique seul
Sensibilité : 56,6%, Spécificité : 83,3%

Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783 (avec autorisation)



Critères de Classification ASAS de Spondylarthrite Périphérique (SpA)

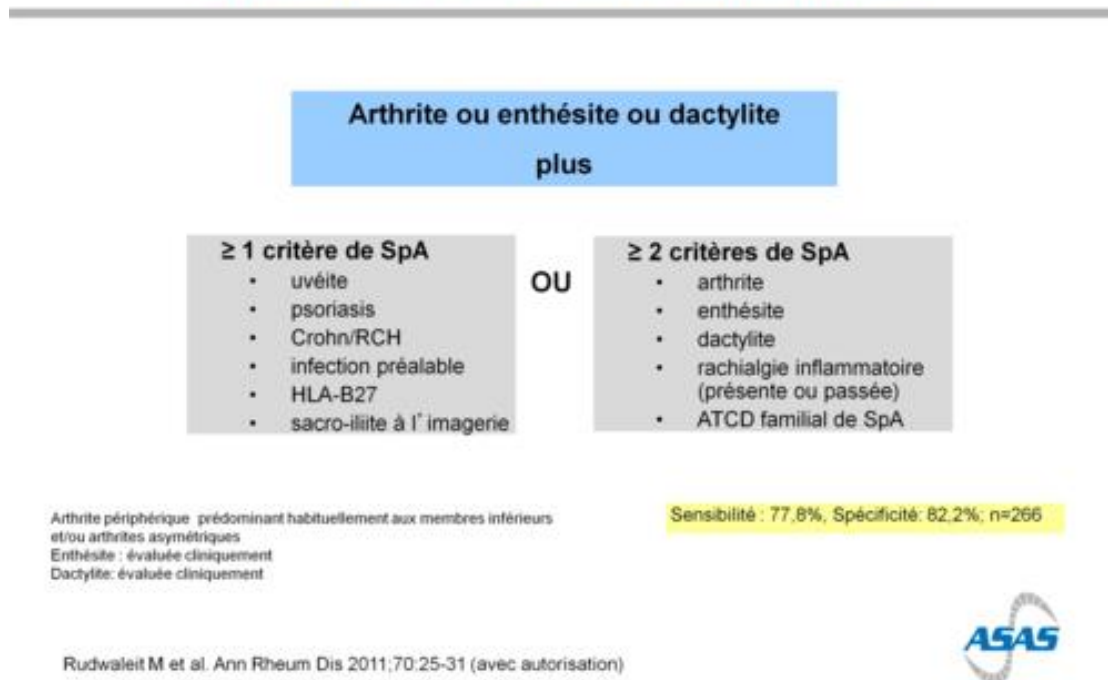


Figure 2: Critères de classification ASAS 2009 des spondyloarthrites axiales et périphériques(3, 4)

Les critères ASAS introduisent l'imagerie par résonance magnétique (IRM) des sacro-iliaques comme outil diagnostique permettant la mise en évidence d'un œdème sous-chondral des sacro-iliaques non visible sur les radiographies. Ces critères, comparativement aux précédents comme les critères diagnostiques de New York modifiés (NYm) (tableau 1)(5), sont une aide à la démarche diagnostique des formes pré-radiographiques ou non radiographiques. Les critères de NYm ne permettent pas un diagnostic précoce car ils imposent l'existence d'une sacro-iliite radiographique uni ou bilatérale.

Tableau 1: critères de New York modifiés (5)

Critères cliniques	Lombalgies avec raideur de plus de trois mois, améliorées à l'effort, mais ne cédant pas au repos Limitation des mouvements du rachis lombaire à la fois dans le plan frontal et sagittal Limitation de l'ampliation thoracique par rapport aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe
Critères radiologiques	Sacro-iliite bilatérale de grade ≥ 2, ou sacro-iliite unilatérale de grade ≥ 3
Score	La spondylarthrite est définie si le critère radiologique est associé à au moins un des critères cliniques

Principales thérapeutiques des spondyloarthrites

Le traitement des SpA a pour objectif de contrôler les poussées inflammatoires pour limiter la douleur et maintenir les capacités fonctionnelles en luttant contre l'enraidissement qui peut entraîner un handicap majeur. Il repose sur la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à la demande ou en continu, les séances de kinésithérapie et l'utilisation d'antalgiques. Dans les formes périphériques ou enthésitiques, en cas de contrôle insuffisant par les AINS, il peut être utilisé des traitements de fond conventionnels comme la sulfasalazine ou le méthotrexate (MTX).

En cas d'inefficacité des traitements de première intention, un biomédicament par anti-TNF est indiqué. Les indications de ces anti-TNF selon le phénotype font l'objet de recommandations de la Société Française de Rhumatologie (6,7) (figure 3). Les recommandations internationales sont proches des françaises (8).

SpA axiale	SpA périphérique Articulaire	SpA périphérique Enthésitique
Réponse AINS insuffisante	Réponse AINS insuffisante	Réponse AINS insuffisante Et ± infiltration
ET	Et ≥ 1 DMARD	ET
BASDAI ≥ 4* ou ASDAS ≥ 2.1*	ET NAG et NAD ≥ 3**	-Signes objectifs d'inflammation -Douleur ≥ 5 (item 4 du BASDAI)
ET		
Signes objectifs d'inflammation (synovites, CRP, imagerie), En leur absence : avis d'experts, prenant en compte également l'existence et l'évolutivité de manifestations extra articulaires (uvéite, MICI, psoriasis), l'évolution structurale et le retentissement fonctionnel		
*Valeur plus basse en cas de prise quotidienne de dose maximale d'AINS et risque cardio vasculaire ** nombre inférieur si coxite ou arthrite réfractaire aux infiltrations ou progression radiographique BASDAI, ASDAS, NAD, NAG, CRP : constatés à 2 visites à 1 mois d'intervalle		

Figure 3: Indication à un traitement anti-TNF selon le phénotype de SpA(6,7)

Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans l'inflammation systémique et articulaire. Chez les patients atteints de SpA il a été observé un taux sérique élevé de cette cytokine ce qui

justifie l'utilisation de ces traitements dans les formes réfractaires au traitement de 1^{ère} intention (AINS).

Actuellement, nous disposons de cinq anti-TNF α ayant des modes d'action différents pour inhiber la production du TNF α :

- 4 anticorps monoclonaux (AcM, INFLIXIMAB, CERTOLIZUMAB, GOLIMUMAB et ADALIMUMAB) qui empêchent la fixation du TNF α à son récepteur membranaire en se fixant à ce récepteur et au TNF α soluble ;
- 1 récepteur soluble (RS ETANERCEPT) qui se fixe au TNF soluble et l'empêche aussi de se fixer à son récepteur membranaire.

Les AcM fixent le TNF α membranaire et soluble alors que l'éтанercept, protéine de fusion associant la fraction P75 du récepteur du TNF α avec un fragment Fc d'une IgG1, inhibe uniquement le TNF α soluble par inhibition compétitive à ses récepteurs de surface.

Ces 5 anti-TNF ont tous démontré leur efficacité dans les SpA quel que soit le phénotype clinique en termes de réduction des symptômes inflammatoires et de l'enraidissement. Il n'y a actuellement pas de stratégie thérapeutique concernant le choix de l'anti-TNF à utiliser en première intention (6, 7, 9, 10).

Dans une étude internationale, 49% des patients souffrant de spondylarthrite ankylosante ont recours à un anti-TNF. Cette proportion est variable selon les pays : 37% au Canada, 45% en France et 78% en Australie (11). En France, dans la cohorte DESIR incluant des sujets jeunes avec rachialgies inflammatoires, 23% ont recours à un anti-TNF lors de la première année de suivi (12).

Des facteurs prédictifs de bonne réponse aux anti-TNF ont été individualisés dans la spondyloarthrite : la présence d'un syndrome inflammatoire initial (CRP), une activité élevée de la maladie et peu de gêne fonctionnelle, le jeune âge, la présence de HLAB27, l'existence d'une arthrite périphérique, le sexe masculin sont associés de façon indépendante à une réponse clinique ou à un maintien thérapeutique de l'anti-TNF (13).

Objectifs de l'étude

Dans les 2 ans qui suivent l'initiation d'un premier anti-TNF pour une SpA, 15-32% des patients sous anti-TNF ont recours à un second pour inefficacité d'emblée, perte d'efficacité ou effet secondaire. La réponse au second anti-TNF est alors moins bonne (14–20).

A l'heure actuelle, nous ne savons pas si un changement de mode d'action de l'anti-TNF (AcM vers RS ou RS vers AcM) permettrait une meilleure réponse du second anti-TNF. Le maintien thérapeutique (durée du traitement jusqu'à l'arrêt) témoigne à la fois de l'efficacité et de la tolérance du traitement.

Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de comparer le maintien thérapeutique d'un 2^{ème} anti-TNF α au cours des SpA selon l'existence ou non d'un changement de mode d'action entre le 1^{er} et le 2^{ème} anti-TNF : passage du RS à un AcM ou inversement comparé au changement pour un autre AcM.

Objectifs secondaires

1. Estimer le maintien thérapeutique d'un 1^{er} anti-TNF au cours des SpA (description et comparaison selon le type d'anti-TNF et le mode d'action) ;
2. Estimer le maintien thérapeutique du 2^{ème} anti-TNF au cours des SpA (description et comparaison selon le type d'anti-TNF et le mode d'action) ;
3. Comparaison du maintien thérapeutique du second anti-TNF selon le motif d'arrêt du 1^{er} anti-TNF (inefficacité ou intolérance...) ;
4. Rechercher d'autres facteurs influençant le maintien thérapeutique du 2^{ème} anti-TNF (tabagisme, critères de classification, anti-TNF associé au méthotrexate ou non...).

MATERIEL ET METHODES

Méthodologie de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et multicentrique incluant les agglomérations de Blois, Orléans et Tours. Elle fait suite à une étude menée précédemment dans les mêmes centres et portant sur le respect des recommandations, nationales et internationales, sur l'utilisation des anti-TNF α sous cutanés dans les SpA (21). L'ensemble des rhumatologues, hospitaliers et libéraux, de ces trois villes ont été sollicités pour cette étude.

Population étudiée

Il s'agit des patients avec un diagnostic de SpA pris en charge en région Centre Val de Loire, qui ont débuté un premier anti-TNF en 2013 ou 2014 et suivis jusqu'au premier trimestre 2018.

Critères d'inclusion :

- Tous les patients adultes (≥ 18 ans) atteints de SpA, incluant les rhumatismes psoriasiques,
- Ayant débuté leur premier anti-TNF en 2013 ou 2014,
- Avec un suivi jusqu'au 1^{er} trimestre 2018.

Critère d'exclusion :

- Les patients opposés au recueil de leurs données médicales.

Déroulement de l'étude

Tous les rhumatologues hospitaliers, attachés aux centres hospitaliers ou exerçants en libéral dans les agglomérations de Tours, Blois et Orléans ont été sollicités via une lettre d'information (Annexe 1) pour participer à cette étude.

Après leur accord, ils nous fournissaient une liste de leurs patients ayant débuté un premier anti-TNF en 2013 et 2014. Pour permettre une bonne exhaustivité, la liste des patients ayant débuté un 1^{er} anti-TNF sous-cutané a été complétée par celle des séances d'éducation thérapeutique des centres hospitaliers d'Orléans et de Tours. Dans ces centres, tous les patients débutant un anti-TNF pour un rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) sont invités à participer à une séance individuelle d'éducation thérapeutique.

Les patients, ayant débuté l'anti-TNF par voie intraveineuse (INFLIXIMAB) dans les 3 centres pour la même période, ont été listés via les départements d'information médicale des 3 établissements hospitaliers.

Tous les patients identifiés ont reçu une lettre d'information (Annexe 2), par courrier postal, les informant des motivations de l'étude, de son déroulement, des informations recueillies et de leurs droits.

En cas d'opposition à l'utilisation de leurs données médicales, ils pouvaient le faire savoir au Dr Carine SALLIOT par email ou par courrier via une enveloppe préimbrée. L'absence de manifestation du patient après un délai de deux mois suivant l'envoi de la lettre d'information a été considérée comme une non-opposition à la participation à cette étude.

Après la non opposition des patients, le recueil des données s'est fait de manière standardisée et rétrospective à partir de leurs dossiers médicaux (observations médicales, comptes rendus de consultations et d'hospitalisation) dans un cahier d'observation (Annexe 3). Le recueil a été réalisé lors du 1^{er} trimestre 2018.

Ce cahier d'observation comprenait 3 parties (Annexe 3) :

- La première concernant les données démographiques du patient et l'histoire du rhumatisme (âge, sexe, phénotype clinique du rhumatisme inflammatoire, date du diagnostic, statut HLAB27, tabagisme actif),
- La deuxième concernant le 1^{er} anti-TNF α : type, dose, date d'initiation, date d'arrêt, traitement associé, motif d'arrêt, BADSAI, CRP,
- La troisième concernant le 2^{ème} anti-TNF α avec recueil des mêmes données.

Les patients ont été ensuite répartis en deux groupes pour les analyses :

- Patients n'ayant reçu qu'un seul anti-TNF tout au long du suivi,
- Patients ayant reçu un second anti-TNF au cours du suivi. Parmi eux, nous avons différencié ceux qui ont eu un changement de mode d'action entre le 1^{er} et le 2^{ème} anti-TNF α (passage d'un AcM vers le RS ou inversement), de ceux qui n'ont pas eu de changement de mode d'action entre le 1^{er} et le 2^{ème} anti-TNF α (passage d'un AcM vers un autre AcM).

Un échec primaire a été défini comme l'absence d'amélioration clinique décrite dans les dossiers médicaux.

L'échec secondaire a été défini comme une perte d'efficacité après une amélioration clinique décrite dans les dossiers médicaux.

Le protocole de cette étude a été soumis au Comité de Protection des Personnes Ouest III et a obtenu son accord le 9 juin 2017 (Annexe 4).

Les données personnelles des patients ont été anonymisées par codage lors du recueil de données.

Méthodes statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

- 1) Statistiques descriptives : les variables catégorielles sont exprimées en nombre de patients et pourcentages, les variables continues en moyennes avec les écart-type ou en médianes avec les 1^{er} et 3^{ème} quartiles.

- 2) Le maintien thérapeutique est défini par le temps écoulé entre la date du début du premier ou second anti-TNF jusqu'à l'arrêt du premier ou du second anti-TNF ou la date de point fixée au 15 mars 2018 (date de fin de suivi). Les différents maintiens sont exprimés en unité de temps (mois) et sont représentés par des courbes de Survie (Méthode Kaplan Meier). L'événement est l'arrêt du premier ou du second anti-TNF. Le test du Log rang est utilisé pour comparer les maintiens thérapeutiques.

- 3) Recherche de facteurs associés au maintien du second anti-TNF à la fin du suivi : ce dernier a été modélisé au moyen de modèle de Cox avec l'âge comme échelle de temps. Le suivi commence à l'âge de l'initiation du second anti-TNF et s'arrête à l'âge d'arrêt de celui-ci ou à l'âge à la date de point. Les résultats sont exprimés en hazard ratios (HR) avec leur intervalle de confiance à 95% (95% IC). Les HR évaluent le « risque » de maintien thérapeutique du second anti-TNF pour la ou les variables explicatives introduites dans le modèle de Cox. Pour les données manquantes, aucune imputation n'est envisagée sauf pour les variables avec mesures répétées (telles que la CRP, le BASDAI). Dans ce cas, une méthode d'imputation par LOCF (Last Observation Carried Forward) est prévue. Il s'agit d'imputer la valeur manquante par la valeur mesurée lors d'une visite antérieure (chez le même sujet).

Un p dont la valeur est <0,05 est considéré comme statistiquement significatif.

RESULTATS

Nous avons sollicité 57 rhumatologues, hospitaliers et libéraux, exerçant dans 4 départements de la région Centre : 5 sur la ville de Blois, 23 sur la ville d'Orléans et 29 sur la ville de Tours. Quarante-neuf rhumatologues ont accepté de participer à cette étude : 2 sur la ville de Blois, 20 sur la ville d'Orléans et 27 sur la ville de Tours. Cinq rhumatologues n'ont pas donné de suite à notre demande : 3 sur la ville de Blois, 1 sur la ville d'Orléans et 1 sur la ville de Tours ; 3 étaient partis à la retraite au moment de l'envoi des courriers : 2 sur la ville d'Orléans et 1 sur la ville de Tours.

Population étudiée

- **Population de sujets atteints de SpA (Figure 4)**

Au total, 274 patients atteints de SpA ont débuté un 1^{er} anti TNF α en 2013 et 2014 dans les agglomérations de Tours, Blois et Orléans. Trente patients ont été exclus : 23 pour cause de données manquantes et 7 ont refusé de participer à l'étude. L'analyse statistique s'est donc faite sur 244 patients.

La durée de suivi totale correspond au temps écoulé entre la date du début du 1^{er} anti-TNF et son arrêt ou à la date d'arrêt du second ou la date de point fixée au 15 mars 2018. Elle est de 7838 patient-mois soit en moyenne 32,1 mois (écart-type=18,8). Le tableau 2 décrit les caractéristiques à l'inclusion de la population globale et de celles ayant reçu un seul ou 2 anti-TNF au cours du suivi.

- **Population analysée (Tableau 2)**

Parmi ces 244 patients, 143 ont reçu un second anti-TNF et 101 patients n'en ont pas reçus, soit parce qu'ils ont poursuivi leur 1^{er} (n=56), soit parce qu'ils n'ont pas bénéficié de 2^{ème} anti-TNF en raison d'une contre-indication à la poursuite du traitement ou d'effets indésirables (n=45) (Figure 4). Notre population était majoritairement composée de femmes (64,6%), avec un âge moyen à l'introduction du 1^{er} anti-TNF α de 45,1 ans (écart type 12,5). Le principal phénotype clinique était l'atteinte axiale radiographique (47,9%) puis la forme mixte (25,5%) ; 52,2% des patients étaient porteurs de l'antigène HLAB27, 77,5% remplissaient les critères de classification ASAS 2009 et 51,6% remplissaient les critères de NYM. La consommation de tabac était disponible chez 117 patients : 36,7% étaient fumeurs à l'initiation du 1^{er} anti-TNF.

- **Patients ayant reçu un seul anti-TNF (Tableau 2)**

Parmi les 101 patients ayant reçu un seul anti-TNF α , 77 ont été traité par un AcM (33% de golimumab, 15% d'infliximab, 28% d'adalimumab) et 24 (24%) ont été traités par le RS. Les critères de classification ASAS étaient présents chez 76,2% de ces patients.

65,9% avaient un tabagisme actif, 55,4% prenaient de manière concomitante des AINS quotidiennement ou à la demande et 22% prenaient du MTX en association à l'anti-TNF α .

- **Patients ayant reçu un second anti-TNF (Tableaux 2, 3 et 4)**

Parmi les 143 patients ayant reçu un second anti-TNF α , les critères ASAS étaient présents chez 78,3% d'entre eux, 62,5% étaient fumeurs à l'initiation du 1^{er} anti-TNF α .

Cinquante-cinq (38,5%) sont passés d'un AcM vers un autre AcM et 88 (61,5%) ont eu un changement de mode d'action entre le 1^{er} et le 2^{ème} anti-TNFα : 38 sont passés d'un AcM vers le RS et 50 sont passés du RS vers un AcM.

La principale cause d'arrêt du premier anti-TNF était une perte d'efficacité (inefficacité secondaire) pour 44% des patients, puis un échec primaire (37,7%) et enfin une intolérance (17,6%).

Dans le groupe AcM-AcM : 74,5% des patients étaient des femmes, l'âge d'initiation du 2^{ème} anti-TNFα était de 45,4 ans en moyenne, le phénotype clinique le plus retrouvé était la forme axiale radiographique (49,1%), 78,2% remplissaient les critères ASAS, 49,1% remplissaient les critères de NYm, 52,7% des patients consommaient des AINS et 20% consommaient du MTX de manière concomitante.

Dans le Groupe RS-AcM : 73,7% des patients étaient des femmes, l'âge moyen à l'initiation du 2^{ème} anti-TNF était de 46,4 ans, le phénotype clinique le plus retrouvé était la forme axiale radiographique (44,7%), 76,3% des patients remplissaient les critères ASAS et 39,5% les critères de NYm ; 65,8% des patients consommaient des AINS et 15,8% du MTX de manière concomitante.

Dans le Groupe AcM-RS : 74% des patients étaient des femmes, l'âge moyen à l'initiation du 2^{ème} anti-TNF était de 45,5 ans, le phénotype clinique le plus retrouvé était la forme axiale radiographique (42%), 80% des patients remplissaient les critères ASAS et 46% les critères de NYm ; 58% des patients consommaient des AINS et 20% du MTX de manière concomitante.

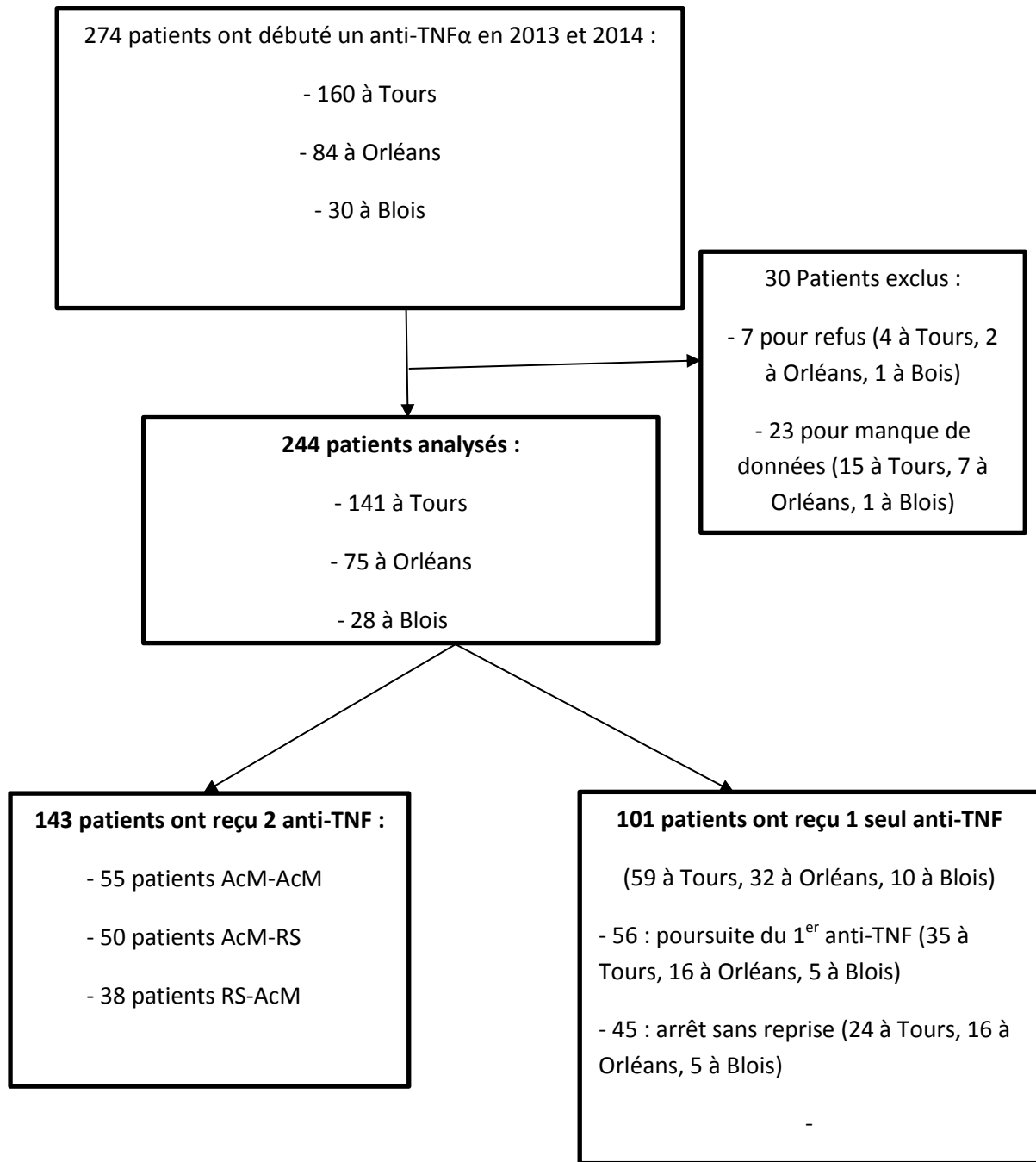


Figure 4: Population de l'étude (flow-chart)

Tableau 2: Caractéristiques de la population à l'inclusion

Caractéristiques de la population à l'inclusion		Tous les patients (N=244)	1 anti-TNF (N=101)	2 anti-TNF (N=143)
Age à l'initiation du 1er anti-TNF (années)		45.1 (12.5)	45.6 (13.1)	44.7 (11.8)
Sexe	Femme	157 (64.6)	51 (51)	106(74,1)
	Homme	87 (35.7)	50 (49.5)	37(25,9)
Age au diagnostic de SpA		42.2 (13)	41.6 (14.3)	42.5 (12.1)
Centre	Orléans	75 (30.8)	32 (32)	43 (30.1)
	Tours	141 (57.8)	59 (58.4)	82 (57.3)
	Blois	28 (11.5)	10 (10)	18 (12.6)
Phénotype clinique de SpA	Axial radiographique	117 (47.9)	52 (51.5)	65 (45.4)
	Axial non radiographique	30 (12.3)	10 (10)	20 (14.0)
	Périphérique érosive	12 (4.9)	6 (6)	6 (4.2)
	Périphérique non érosive	17 (7.0)	8 (8)	9 (6.3)
	Enthesitique	6 (2.5)	3 (3)	3 (2.10)
	Mixte	62 (25.5)	22 (22)	40 (28.0)
HLAB27 (N=202)	Positif	106 (52.2)	52/84 (62)	54/119 (45.4)
	Négatif	97 (48.0)	32/84 (38.1)	65/119 (54.6)
	Manquant	41	17	24
Critères ASAS présents		189 (77.5)	77 (76.2)	112 (78.3)
Critères NYm présents		126 (51.6)	48 (48)	78 (54.5)
Tabagisme actif à l'initiation (N=118)	Oui	43 (36.7)	15/44 (34.1)	28/74 (37,8)
	Non	75 (64.1)	29/44 (65.9)	46/74 (62.2)
	Manquant	126	57	69
1er Anti-TNF α	Infliximab	28 (11.5)	15 (14.9)	13 (9.1)
	Etanercept	62 (25.5)	24 (27.8)	38 (26.7)
	Golimumab	59 (24.2)	34 (33.7)	25 (17.5)
	Certolizumab	0	0	0
	Adalimumab	95 (39.1)	28 (27.7)	67 (46.8)
Type d'anti-TNFα	Anticorps monoclonal	183 (75.0)	77 (76.2)	106 (74.1)
	Récepteur soluble	61 (25.1)	24 (23.8)	37 (25.9)
Consommation d'AINS à l'initiation		139 (56.9)	56 (55.4)	83 (58.0)
Consommation de Méthotrexate à l'initiation		49 (20.1)	22 (22)	27 (18.9)
BASDAI à l'initiation du 1er anti-TNF (/10)		6.0 (1.7)	5.9 (1.7)	6.16 (1.6)
	Manquant	144	54	89
BASDAI à 12/16 semaines de l'initiation du 1er anti-TNF (/10)		4.2 (2.2)	3.6 (1.9)	4.7 (2.4)
	Manquant	180	71	108
CRP à l'initiation du 1er anti-TNF, mg/l		10.4 (23.0)	15.6 (31.4)	6.2 (11.5)
	Manquant	85	29	56
Changement vers le 2 nd anti-TNF	AcM-AcM	-	-	55 (38.5)
	RS-AcM	-	-	38 (26.6)
	AcM-RS	-	-	50 (34.9)
Cause d'arrêt du 1er anti-TNF (N=186)	Echec primaire	59 (31.9)	5/43 (11.6)	54 (37.7)
	Echec secondaire	78 (42.1)	15/43 (34.9)	63 (44)
	Intolérance	45 (24.3)	20/43 (46.5)	25 (17.6)
	Remission	4 (2.1)	3/43 (7.0)	1 (0.7)
	Poursuite du 1er anti-TNF	56		
	Manquant	2	2	0
Durée totale du suivi (mois)*		32.1 (18.8)	36.7 (20.1)	28.0 (16.3)

Tableau 3: Caractéristiques des patients ayant reçus 2 anti-TNFs, selon le sens du changement de mode d'action entre le 1er et le 2ème anti-TNF

Second anti-TNF, N=143				
		AcM-AcM,	RS-AcM,	AcM-RS,
		N=55	N=38	N=50
Femme, n (%)		41 (74.5)	28 (73.7)	37 (74)
Age à l'initiation du 1er anti-TNF, moyenne (ET)		44.3 (13.2)	45.3 (11.9)	44.6 (11.4)
Age à l'initiation du 2 nd anti-TNF, moyenne (ET)		45.4 (13.1)	46.4 (11.8)	45.5 (10.4)
Age au diagnostic, moyenne(ET)		42.8 (13.1)	41.5 (11.3)	42.9 (11.3)
Centre, n (%)	Orleans	18 (32.7)	16 (42.1)	9 (18)
	Tours	35 (63.6)	18 (47.7)	29 (58)
	Blois	2 (3.6)	4 (10.5)	12 (24.5)
Phenotypes, n (%)	Axiale radiographique	27 (49.1)	17 (44.7)	21 (42)
	Axiale non radiographique	7 (12.7)	8 (21.0)	5 (10)
	Périphérique érosive	0 (0)	4 (10.5)	2 (4.1)
	Périphérique non érosive	4 (7.3)	1 (2.6)	4 (8.1)
	Enthesitique	1 (1.8)	2 (5.2)	0 (0)
	Mixte	16 (29.1)	6 (15.8)	18 (36)
HLAB27 positif, n (%) (N=119)		16/43 (37.2)	16/32 (50)	21/44 (47.7)
Critères ASAS présents, n (%)		43 (78.2)	29 (76.3)	40 (80)
Critères NYm présents, n (%)		27 (49.1)	15 (39.5)	23 (46)
Cause d'arrêt du 1er anti-TNF, n (%)	Echec primaire	18 (32.7)	19 (50)	17 (34)
	Echec secondaire	27 (49.1)	15 (39.5)	20 (42)
	Intolérance	9 (16.4)	4 (10.5)	12 (24)
	Remission	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)
Tabagisme actif à l'initiation, n (%) (N=74)	Non	21/27 (77.8)	11/20 (55)	14/27 (51.8)
	Oui	6/27 (22.2)	9/20 (45)	13/27 (48.1)
Consommation d'AINS à l'initiation, n (%)	Non	26 (47.3)	13 (34.2)	21 (42)
	Oui	29 (52.7)	25 (65.8)	29 (58)
MTX à l'initiation, n (%)	Non	44 (80)	32 (84.2)	40 (80)
	Oui	11 (20)	6 (15.8)	10 (20)
BASDAI à l'initiation du 1er anti-TNF, moyenne (ET)		5.9 (1.7)	6.3 (1.7)	6.4 (1.4)
	Manquant	32	25	32
BASDAI à l'initiation du 2 nd anti-TNF, moyenne (ET)		6.2 (1.4)	6.3 (1.7)	5.9 (1.1)
	Manquant	35	24	35
CRP à l'initiation du 1er anti-TNF en mg/l, moyenne (ET)		5.6 (10.1)	5.2 (7.1)	7.3 (14.3)
	Manquant	20	21	15
CRP à l'initiation du 2 nd anti-TNF en mg/l, moyenne (ET)		6.5 (11.2)	3.6 (2.9)	8.6 (16.0)
	Manquant	35	21	28
Maintien du 2 nd anti-TNF, moyenne (ET)		14.4 (12.7)	16.4 (13.3)	15.8 (14.8)

ET : écart-type

Tableau 4: Caractéristiques des patients ayant reçu 2 anti-TNFs selon l'existence ou non d'un changement de mode d'action entre le 1er et le 2ème anti-TNF

2ème anti-TNF, N=143			
		Changement AcM-AcM, N=55	Changement AcM-RS ou RS-AcM, N=88
Femme, n (%)		41 (74.5)	65 (73.9)
Age à l'initiation au 1 ^{er} anti-TNF, moyenne (ET)		44.3 (13.2)	44.2 (10.91)
Age au 2 ^{ème} anti-TNF, moyenne (ET)		45.4 (13.1)	45.4 (10.92)
Age au diagnostic, médiane (ET)		42.8 (13.1)	42 (11.21)
Centre, n (%)	Orléans	18 (32.7)	27 (30.7)
	Tours	35 (63.6)	45 (51.1)
	Blois	2 (3.6)	16 (18.2)
Phénotype clinique, n (%)	Axial radiographique	27 (49.1)	38 (41.2)
	Axial non radiographique	7 (12.7)	13 (14.8)
	Périphérique érosif	0 (0)	6 (6.8)
	Périphérique non érosif	4 (7.3)	5 (5.7)
	Enthesitique	1 (1.8)	2 (2.3)
	Mixte	16 (29.1)	24 (27.3)
HLAB27 positif, n (%)		16/43 (37.2)	38/76 (50.0)
Présence des critères ASAS, n (%)		43 (78.2)	69 (78.4)
Présence des critères de NYm, n (%)		27 (49.1)	38 (43.2)
Cause d'arrêt du 1er anti-TNF, n (%)	Echec primaire	18 (32.7)	36 (40.9)
	Echec secondaire	27 (49.1)	36 (40.9)
	Intolérance	9 (16.4)	16 (18.2)
	Remission	1 (1.8)	0
Tabagisme actif à l'initiation, n (%)	Non	21/27 (77.8)	25/47 (53.2)
	Oui	6/27 (22.2)	22/47 (46.8)
Consommation d'AINS à l'initiation, n (%)	Non	26 (47.3)	34 (38.6)
	Oui	29 (52.7)	54 (61.4)
Consommation de MTX à l'initiation, n (%)	Non	44 (80)	72 (81.8)
	Oui	11 (20)	16 (18.2)
BASDAI à l'initiation du 1 ^{er} anti-TNF, moyenne (ET)		5.9 (1.7)	6.4 (1.54)
BASDAI à l'initiation du 2 ^{ème} anti-TNF, moyenne (ET)		6.7 (1.3)	6.1 (1.41)
CRP à l'initiation du 1 ^{er} anti-TNF, moyenne (ET)		5.6 (10.1)	6.6 (12.41)
CRP à l'initiation du 2 ^{ème} anti-TNF, moyenne (ET)		6.5 (11.2)	6.3 (12.03)
Maintien du 2 ^{ème} anti-TNF, moyenne (ET)		36.2 (32.9)	40.8 (35.8)

Objectif principal : comparaison du maintien thérapeutique du 2^{ème} anti-TNF selon l'existence ou non d'un changement de mode d'action entre le 1^{er} et le 2^{ème} anti-TNF.

Parmi les 143 patients ayant reçu un second anti-TNF, le maintien du second anti-TNF était en moyenne de 15,4 mois (écart-type (ET) : 13,6). La médiane était de 10,8 mois (minimum 0,32 mois ; maximum 56,8 mois).

Cinquante-cinq (38,5%) n'ont pas changé de mode d'action pour leur second anti-TNF (AcM-AcM), 88 (61,5%) ont reçu un AcM alors qu'ils recevaient le RS comme premier anti-TNF (ou inversement) (tableau 3).

Le maintien thérapeutique moyen du 2^{ème} anti-TNF chez les patients passant d'un AcM vers un autre AcM était de 14,4 mois (ET : 12,7). Celui des patients ayant eu un changement de mode d'action entre le 1^{er} et le 2^{ème} anti-TNF (AcM vers RS ou inversement) était de 16,0 mois (ET: 14,1).

La figure 5 fournit les courbes de survie du second anti-TNF selon le changement ou non de mode d'action. Visuellement, il ne semblait pas y avoir de différence entre les 2 groupes. Ceci est confirmé par le test de Log rank comparant les durées de traitement de ces 2 populations : p=0,3541.

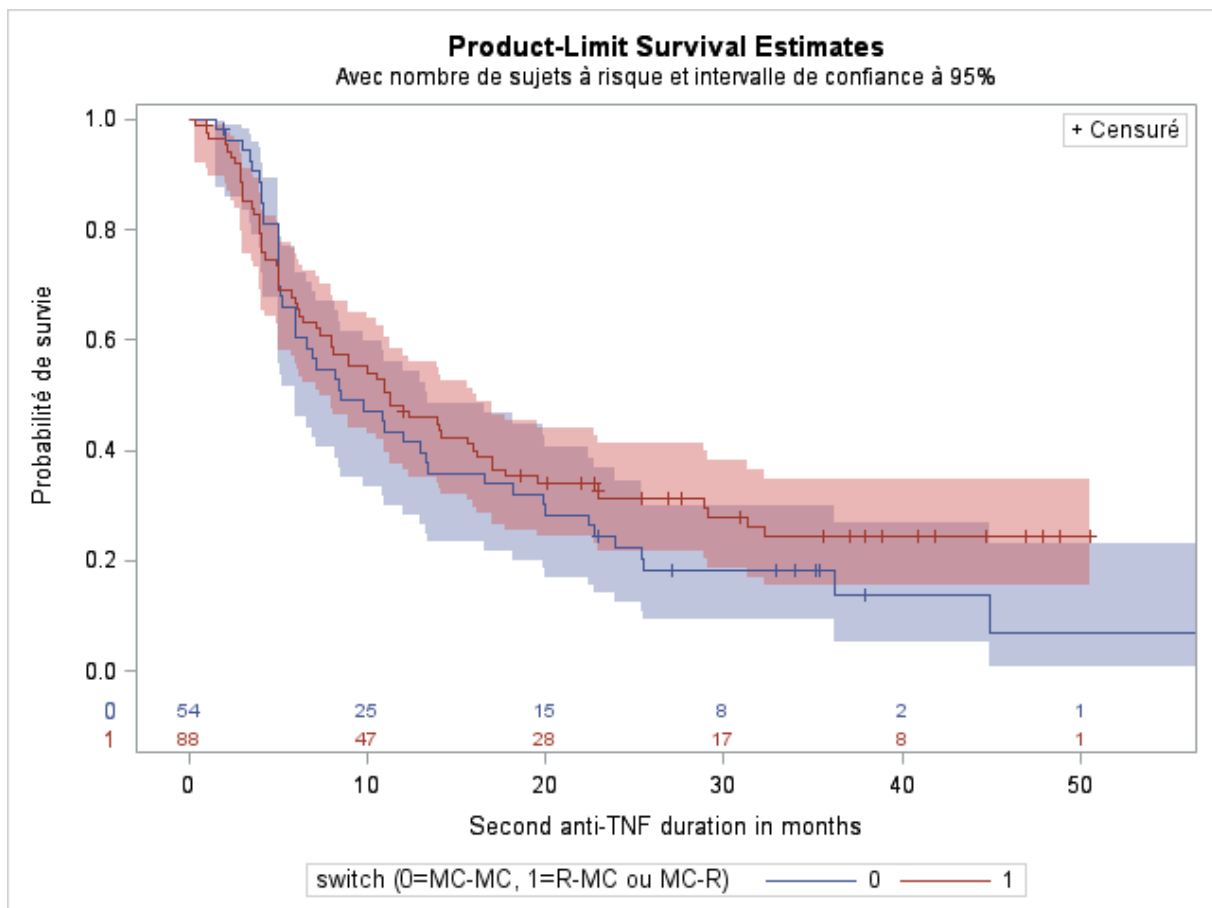


Figure 5: Comparaison du maintien thérapeutique du 2^{ème} anti-TNF selon l'existence ou non d'un changement de mode d'action entre le 1^{er} et le 2^{ème} anti-TNF (en rouge : changement de mode d'action ; bleu : pas de changement)

137 patients ont arrêté leur 1^{er} anti-TNF pour inefficacité : 59 pour échec primaire et 78 pour échec secondaire.

La durée moyenne du second anti-TNF était égale à 14,6 mois (ET=14,6) chez les patients qui ont arrêté leur 1^{er} anti-TNF pour inefficacité primaire. Elle était de 15,1 mois (ET=12,7) chez les patients qui ont eu une perte d'efficacité du 1^{er} anti-TNF (inefficacité secondaire).

En comparant ce maintien du second anti-TNF dans cette population (inefficacité du 1^{er} anti-TNF), il n'a pas été montré de différence statistiquement significative ($p=0,6289$, test de log rank) (Figure 6).

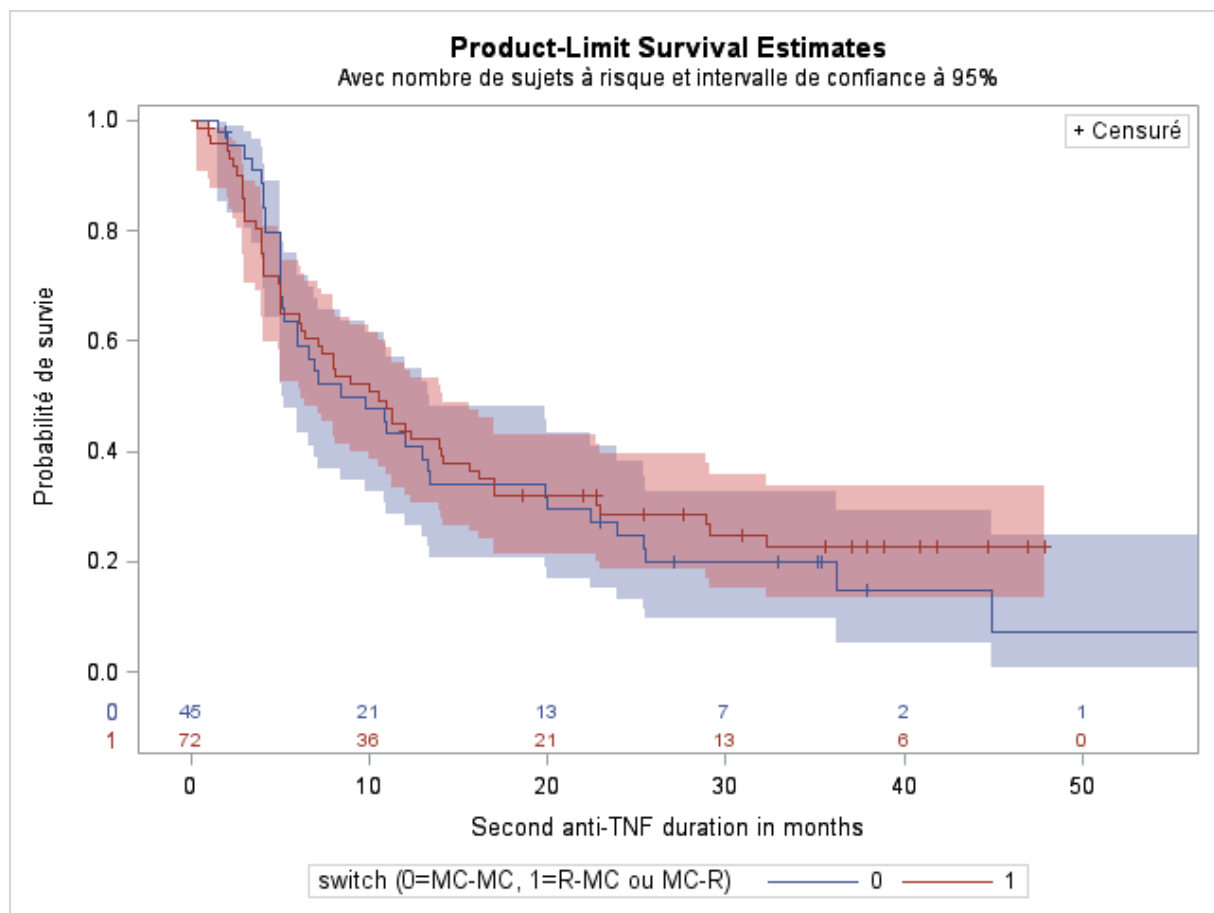


Figure 6: Maintien thérapeutique du 2^{ème} anti-TNF selon l'existence ou non d'un changement de mode d'action entre le 1^{er} et le 2^{ème} anti-TNF chez les patients ayant arrêté leur 1^{er} anti-TNF pour inefficacité (137 patients).

Chez les 88 patients ayant eu un changement de mode d'action entre le 1^{er} et le 2^{ème} anti-TNF, 38 (43,2%) sont passés du RS à un AcM et 50 (56,8%) inversement.

Le maintien thérapeutique moyen du 2^{ème} anti-TNF chez les patients passés d'un AcM vers le RS était de 15,8 mois (ET : 14,8), et celui après passage du RS vers un AcM de 16,4 mois (13,3). La durée moyenne du second anti-TNF en cas de passage d'un AcM vers un second AcM était plus courte : 14,4 mois (12,7). Cependant, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre ces 3 groupes de patients ($p=0,4700$, test de log rank) (Figure 7).

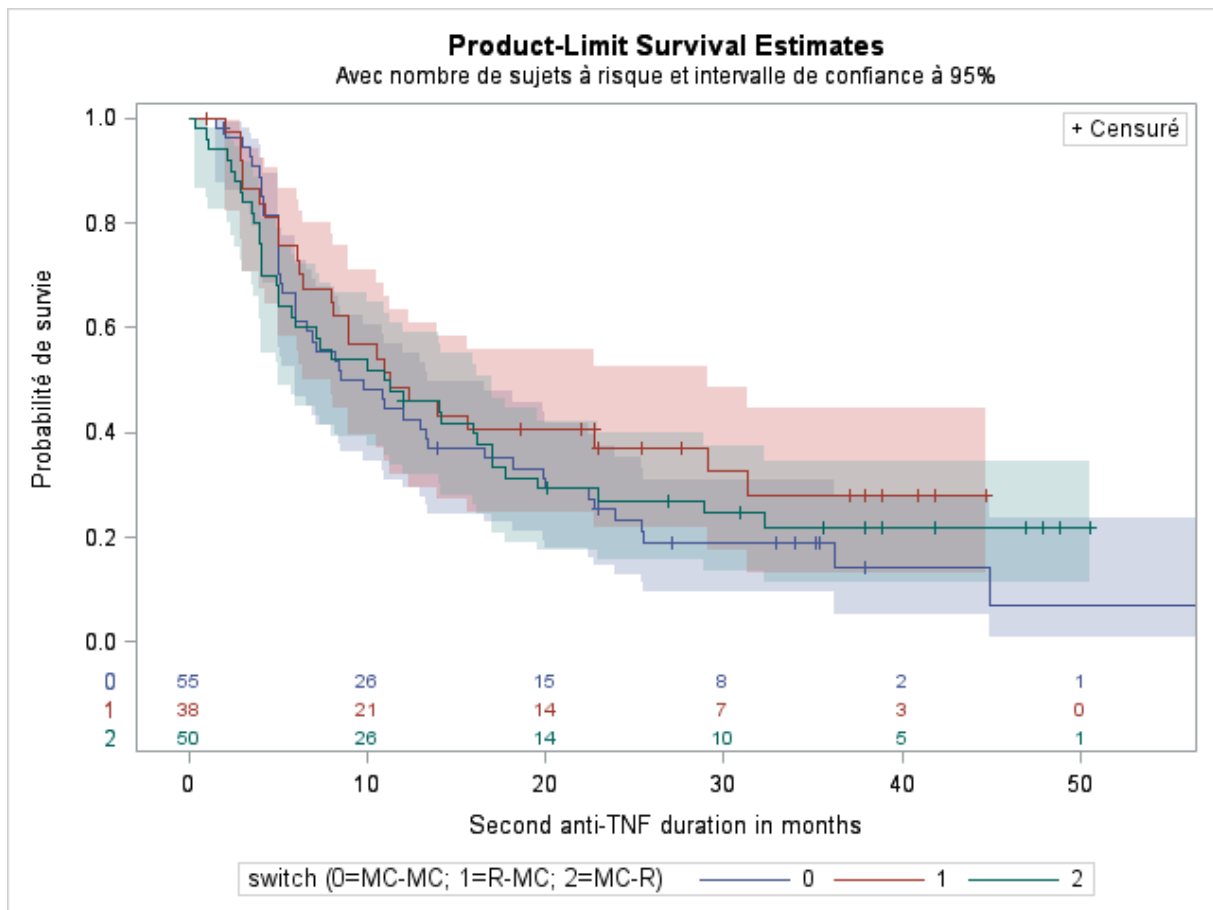


Figure 7: Comparaison du maintien thérapeutique du 2ème anti-TNF selon le type de changement de mode d'action du second anti-TNF (bleu : AcM vers un autre AcM ; rouge : RS vers un AcM ; vert : AcM vers le RS).

Objectifs secondaires

1- Maintien thérapeutique du 1^{er} anti-TNF

- Maintien du 1^{er} anti-TNF :

Parmi les 244 patients inclus, la durée moyenne du 1^{er} anti-TNF était de 21,7 mois (ET=19,6). Sa médiane était de 11,6 mois (1^{er} quartile : 5,1 ; 3eme quartile : 40,6) (Figure 8).

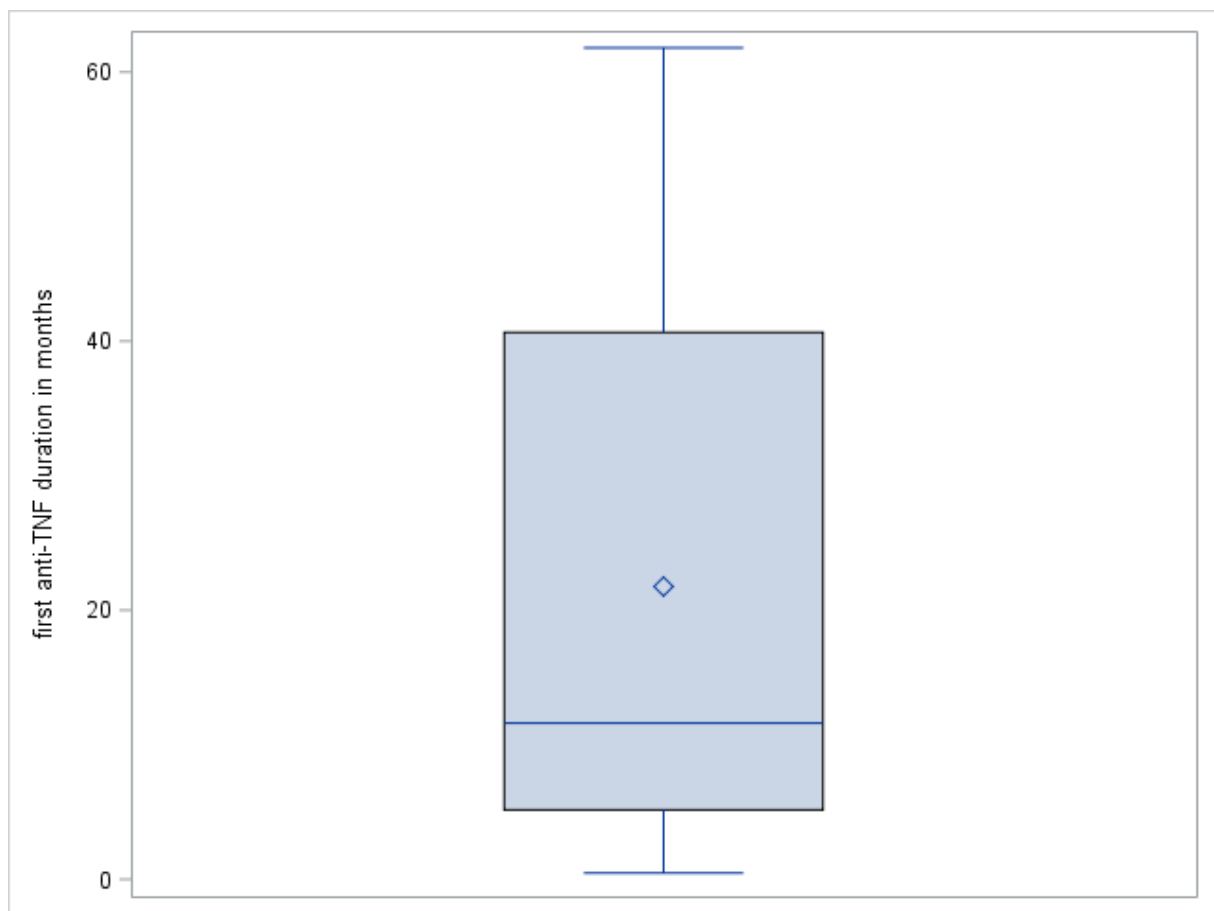


Figure 8: Représentation graphique du maintien thérapeutique du 1^{er} anti-TNF

- Maintien du 1^{er} anti-TNF selon le type d'anti-TNF :

La durée moyenne de l'etanercept était de 19,0 mois (ET=18,7), celle de l'infliximab était de 25,5 mois (ET=22,1), du golimumab de 27,1 mois (ET=20,6) et de l'adalimumab de 19,1 mois (ET=18,1). Aucun des 244 patients n'a reçu le certolizumab comme 1^{er} anti-TNF. La figure 9 représente le maintien thérapeutique du 1^{er} anti-TNF selon l'anti-TNF.

Visuellement et numériquement, le maintien thérapeutique de l'infliximab et du golimumab est supérieur à celui de l'etanercept et de l'adalimumab. La différence des durées du 1^{er} anti-TNF entre les patients ayant reçu de l'infliximab ou du golimumab (26,7 mois, ET : 21,1) et ceux traités par etanercept ou adalimumab (18,8 mois ; ET : 18,3) était statistiquement significative ($p=0,0011$, test de Log rank).

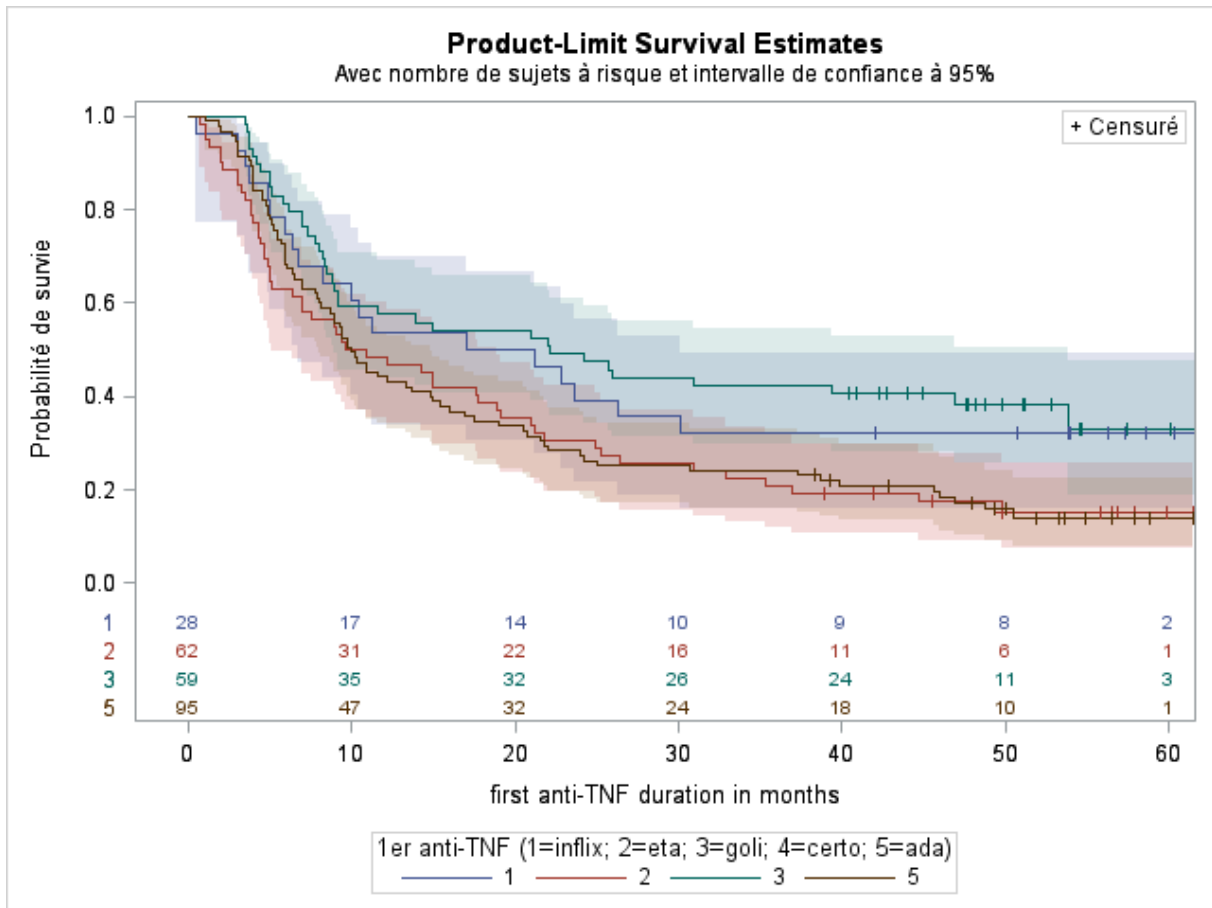


Figure 9: Maintien thérapeutique du 1^{er} anti-TNF selon le type d'anti-TNF (bleu : infliximab; rouge : etanercept; vert : golimumab; noir : adalimumab).

- Comparaison du maintien du 1^{er} anti-TNF selon son mode d'action (AcM versus RS)

La durée moyenne de l'etanercept était de 19,0 mois (ET=18,7) et celle des anticorps monoclonaux (adalimumab, infliximab et golimumab) était de 22,7 mois (ET=18,7). La figure 10 fournit les courbes de survie du 1^{er} anti-TNF selon son mode d'action.

Bien que numériquement supérieur, le maintien des AcM n'était pas significativement différent de celui du RS (p=0.0992, test de Log rank).

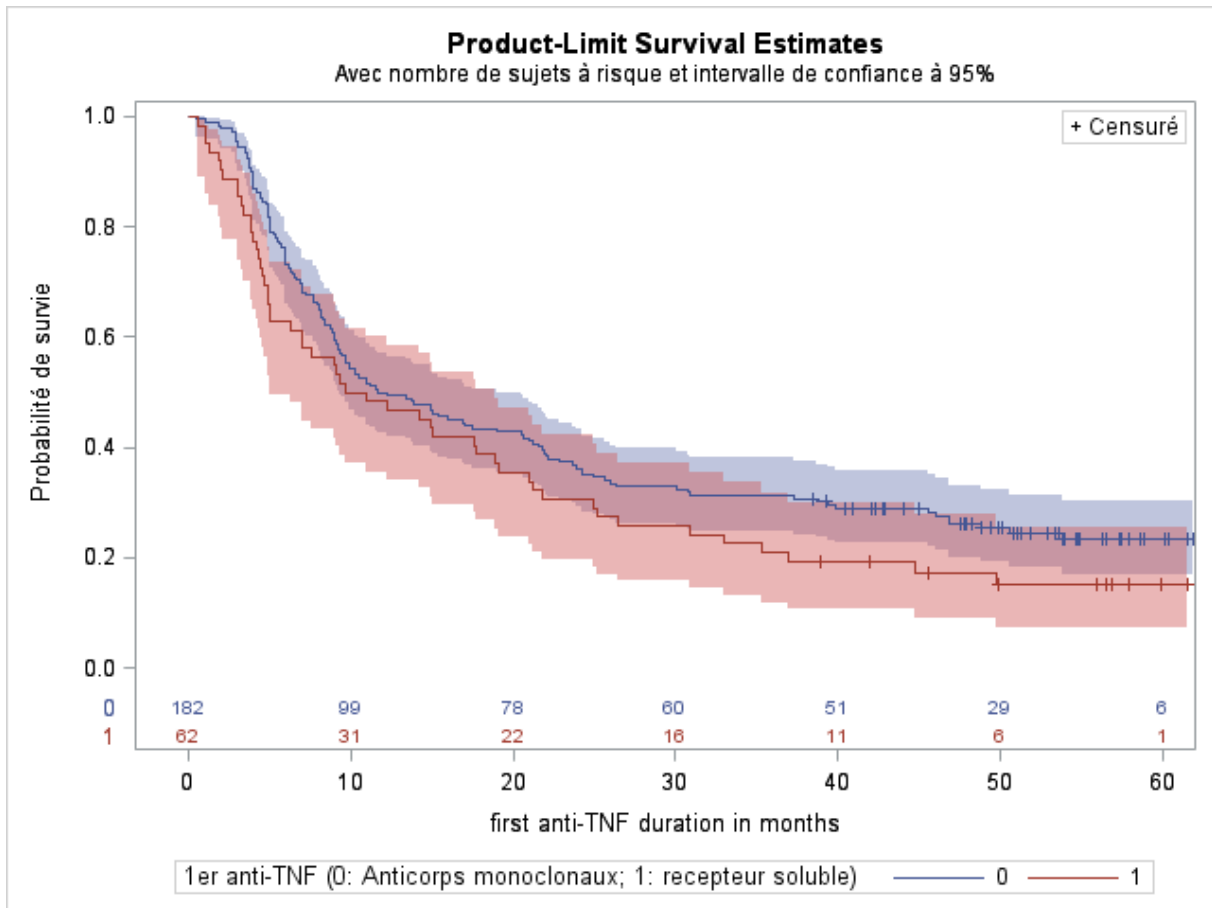


Figure 10: Maintien thérapeutique du 1er anti-TNF selon le mécanisme d'action de l'anti-TNF (bleu : anticorps monoclonaux ; rouge : récepteur soluble).

2 - Maintien thérapeutique du 2^{ème} anti-TNF

143 patients atteints de SpA ont reçu un second anti-TNF au cours du suivi. Il s'agissait de l'etanercept pour 35,6% d'entre eux (n=51), de l'adalimumab pour 32,1% (n=46), du golimumab pour 21,7% (n=31), de l'infliximab pour 7,7% (n=11) et du certolizumab pour 2,8% (n=4).

Concernant le 2^{ème} anti-TNF, le maintien thérapeutique moyen est de 15,4 mois (ET=13,6). La médiane est de 10,8 mois (1^{er} quartile : 4,9 mois, 3^{ème} quartile : 22,9 mois) (Figure 11).

La durée moyenne du 2^{ème} anti-TNF est significativement inférieure de 6,3 mois à celle du 1^{er} anti-TNF (p<0,001, test non paramétrique de Wilcoxon).

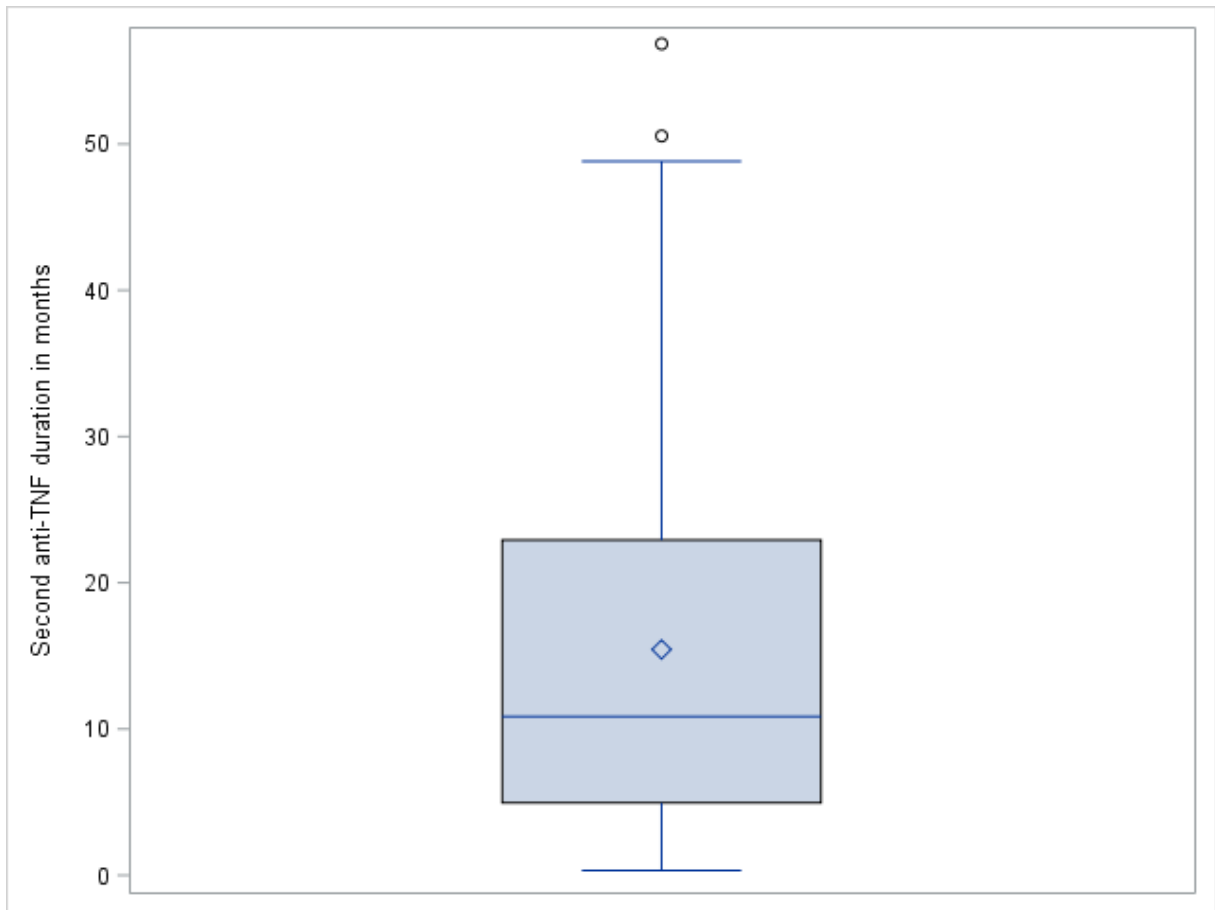


Figure 11: Représentation graphique du maintien thérapeutique du 2ème anti-TNF

Le maintien du second anti-TNF n'était pas influencé par le mécanisme d'action de l'anti-TNF prescrit ($p=0,7301$, Figure 12), ni par le type d'anti-TNF ($p=0,1674$, Figure 13).

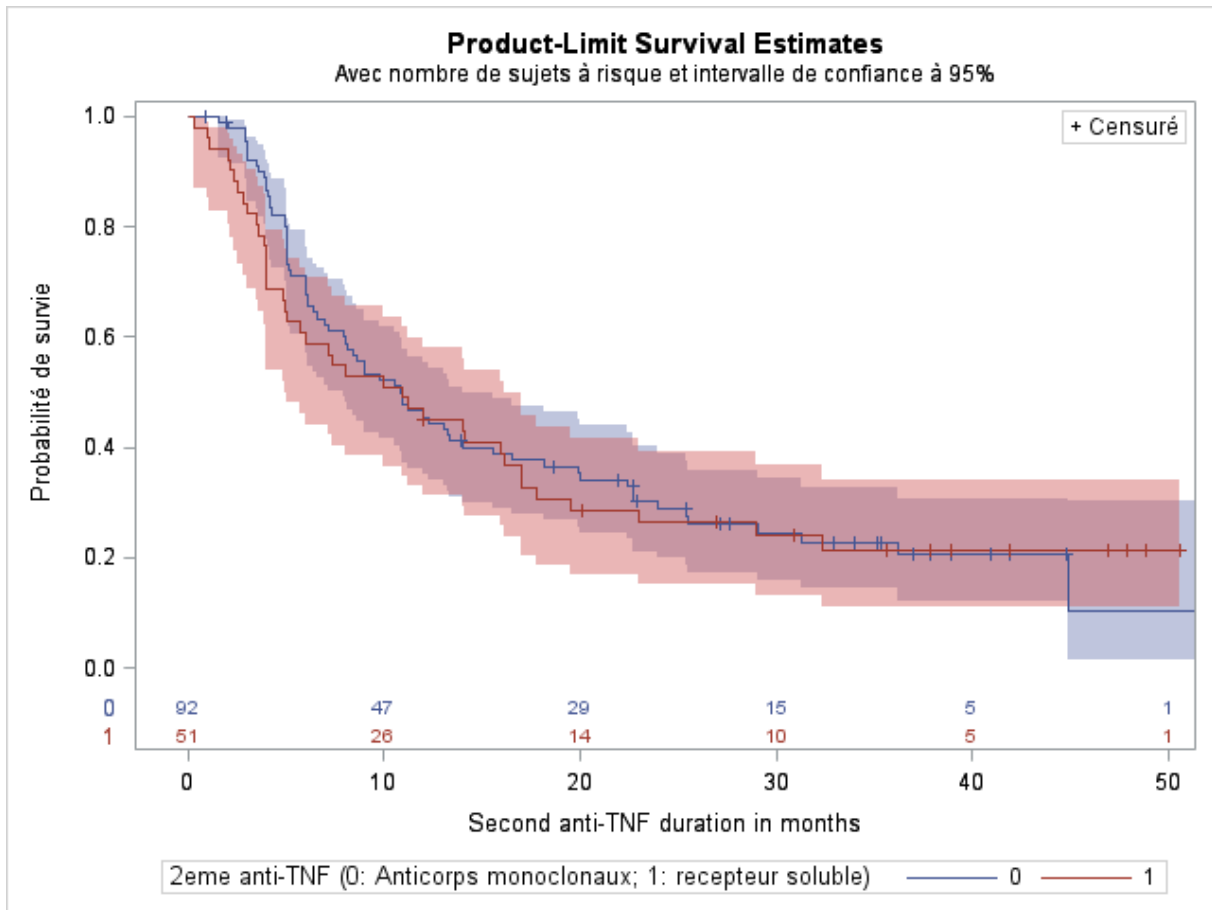


Figure 12: Maintien thérapeutique du 2ème anti-TNF selon le mécanisme d'action de l'anti-TNF (bleu : AcM ; rouge : RS).

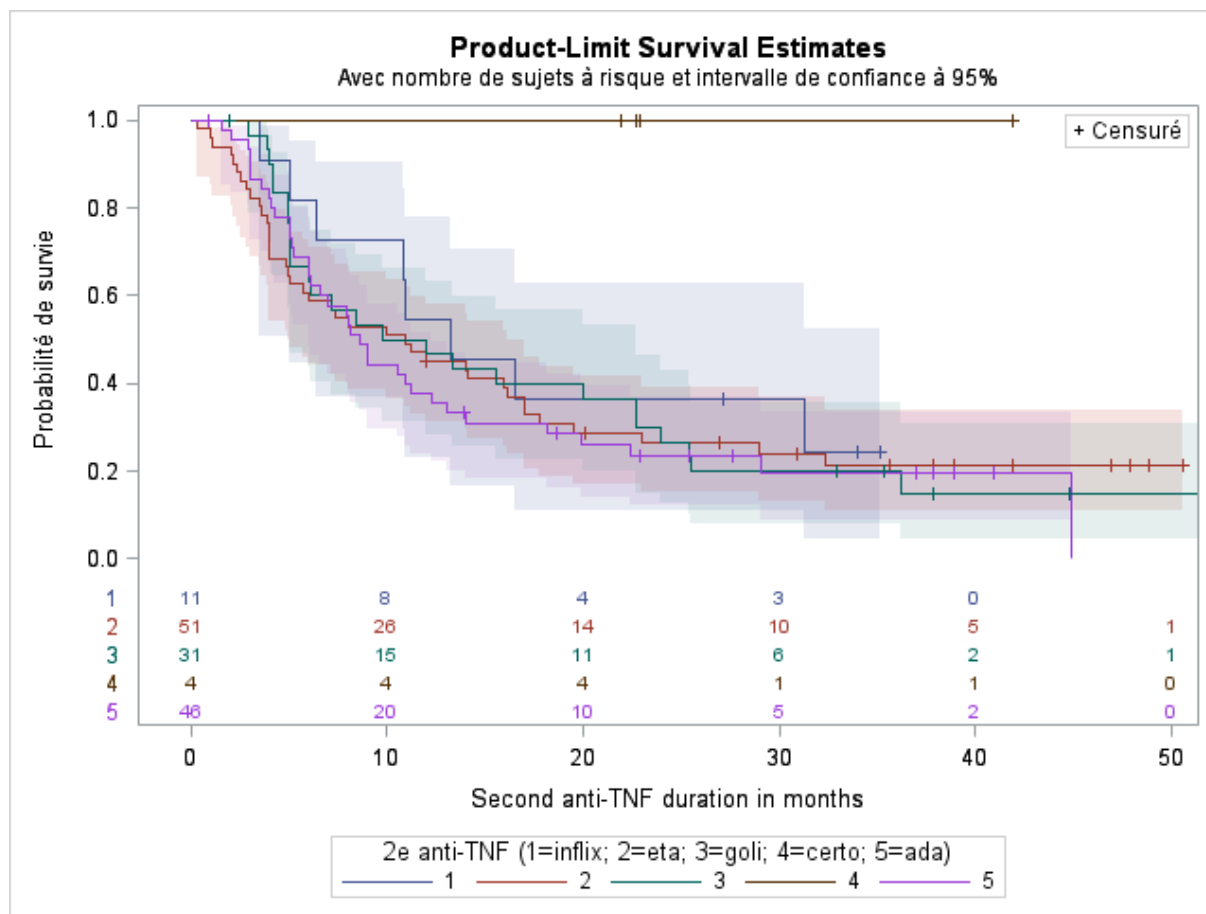


Figure 13: Maintien thérapeutique du 2^{ème} anti-TNF selon le type d'anti-TNF (bleu : infliximab; rouge : etanercept ; vert : golimumab ; noir : certolizumab ; violet : adalimumab).

3 - Maintien thérapeutique du 2^{ème} anti-TNF selon le motif d'arrêt du 1^{er}

Parmi les 143 patients ayant reçu un 2^{ème} anti-TNF, 63 (44%) ont arrêté le 1^{er} anti-TNF pour échec secondaire, 54 (37,7%) pour échec primaire, 25 (17,5%) pour effet indésirable ou intolérance et 1 car il était considéré comme en rémission.

En cas d'échec primaire, le maintien moyen du 2^{ème} anti-TNF était de 14,6 mois (ET= 14,6). Il était de 15,1 mois (ET=12,7) après un échec secondaire au 1^{er} anti-TNF et de 18,2 mois (ET= 13,8) en cas d'intolérance à celui-ci (Figure 14).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative du maintien du 2^{ème} anti-TNF selon le motif d'arrêt du 1^{er} ($p=0,3520$, test de Log Rank).

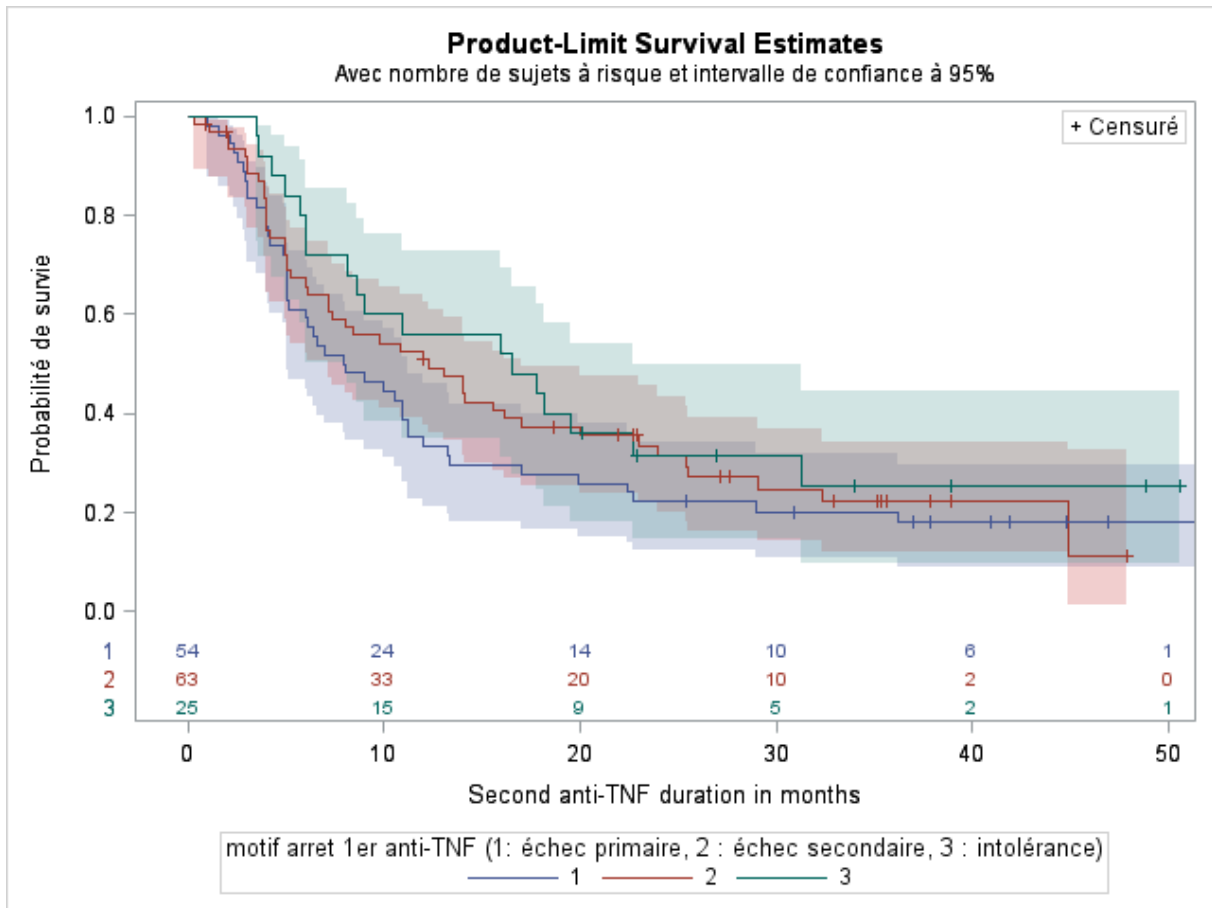


Figure 14: Maintien thérapeutique du 2ème anti-TNF selon le motif d'arrêt du 1er anti-TNF (bleu : échec primaire ; rouge : échec secondaire ; vert : intolérance).

Il en était de même pour la comparaison entre les durées du traitement par un second anti-TNF en cas d'inefficacité (primaire ou secondaire) au 1^{er} (14,8 mois, ET : 13,6) ou d'intolérance (18,2 mois, ET : 13,7) ($p=0,2811$, Figure 15).

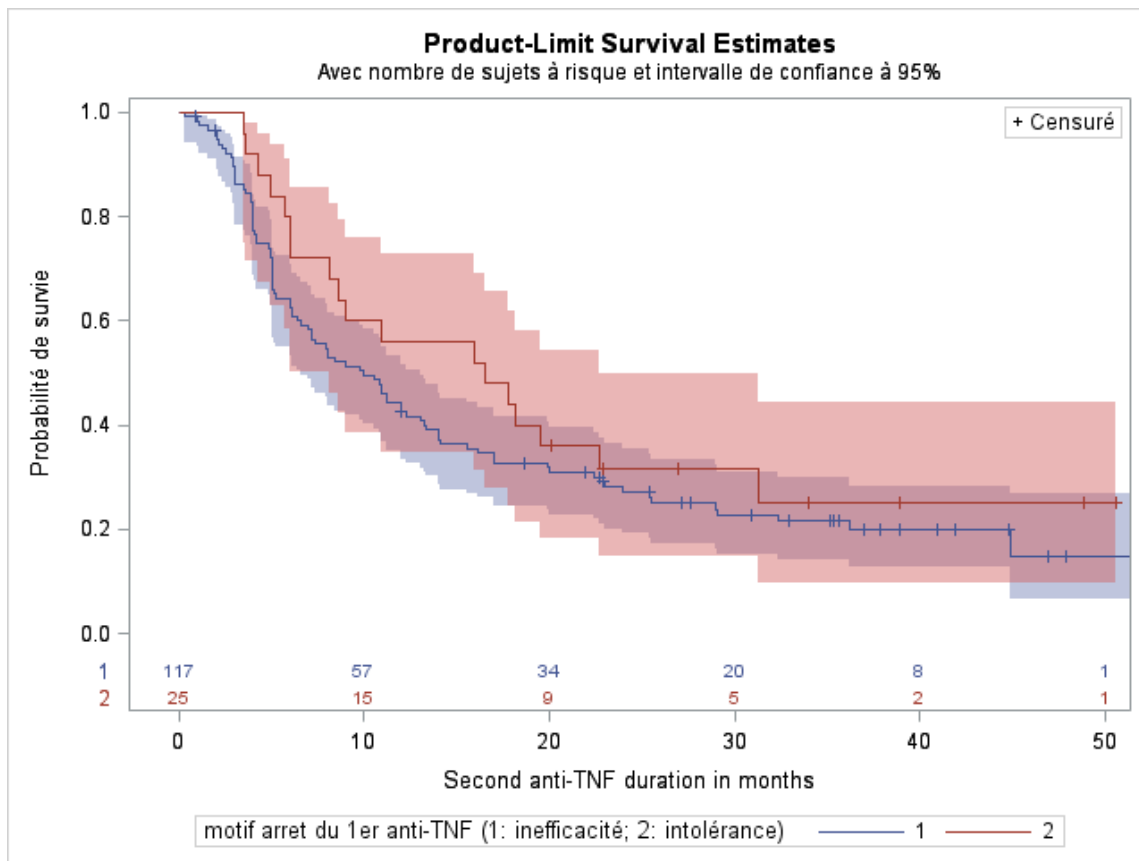


Figure 15: Maintien thérapeutique du 2^{ème} anti-TNF selon le motif d'arrêt du 1^{er} anti-TNF (bleu= inefficacité, rouge= intolérance).

4 - Facteurs influençant le maintien thérapeutique du 2^{ème} anti-TNF

Les hazard ratios estimés par les modèles de Cox (avec ajustement sur l'âge) apparaissent dans le tableau 5.

Seul l'âge au diagnostic était associé au maintien du second anti-TNF à la fin du suivi. Le « risque » de recevoir encore le second anti-TNF est significativement associé à un âge au diagnostic < 41 ans (HR=10 ; 95%IC 1,4-72,2, p=0,0224) comparativement à un âge plus tardif (> 50ans).

Il existait une tendance pour le genre masculin (p=0,0541). Le phénotype de la SpA, la présence de l'HLAB27, le tabagisme actif, le motif d'arrêt du 1^{er} anti-TNF, la présence des critères ASAS, des critères modifiés de NYM, le centre, la durée du 1^{er} anti-TNF (< ou ≥ 6 mois) n'étaient pas associés au maintien du second anti-TNF. De même le changement de mode d'action entre le premier et le second anti-TNF, le type du second anti-TNF, la CRP et le BASDAI initiaux, l'association ou non au MTX ou à un AINS n'étaient pas non plus associés au maintien du second anti-TNF.

Dans le modèle de Cox multivarié incluant le sexe, le centre et l'âge au diagnostic, le genre masculin n'était plus significativement associé au maintien du second anti-TNF (HR=1,9 ; 95%IC 0,7-5,1, p=0,20). Il persistait une tendance pour l'âge < 41 ans au diagnostic (HR=9,6 ; 95%IC 1,1-87,0, p=0,04), comparativement à un âge au diagnostic > 50 ans.

Tableau 5: Facteurs associés au maintien du second anti-TNF à la fin du suivi (modèles de Cox avec ajustement sur l'âge).

		Cas/PM	Hazard ratios	IC95%	p
Femme		19/1521.24	ref		
Homme		15/672.03	2.348	0.985-5.595	0.0541
Centre	Tours	23/1392.30	ref		
	Orléans	4/455.24	1.042	0.318-3.420	0.9457
	Blois	7/345.74	1.599	0.526-4.866	0.4081
Phénotypes	Axial radiographique	12/891.57	ref		
	Axial non radiographique	7/334.19	2.049	0.589-7.133	0.2596
	Périphérique	7/336.95	1.814	0.568-5.794	0.3146
	Autres (enthésitique ou mixte)	8/630.56	1.141	0.320-4.070	0.8386
Age au diagnostic de SpA	<41 ans	23/1145.15	10.0	1.386-72.24	0.0224
	[41-50] ans	5/484.50	2.866	0.458-17.92	0.2604
	>50 ans	6/563.64	ref		
Tabagisme actif à l'initiation du second anti-TNF	Non	12/781.7	ref		
	Oui	5/401.11	0.649	0.101-4.081	0.6451
HLAB27 positif	Non	9/854.95	ref		
	Oui	18/892.10	1.253	0.468-3.356	0.6542
Critères ASAS présents	Non	11/503.15	ref		
	Oui	23/1690.13	0.570	0.200-1.629	0.2944
Critères de NY modifiés présents	Non	20/1190.80	ref		
	Oui	14/1002.50	0.738	0.324-1.679	0.4689
Motif d'arrêt du 1 ^{er} anti-TNF	Intolérance	7/454.52	ref		
	Echec primaire	10/787.80	0.561	0.169-1.864	0.3455
	Echec secondaire	17/950.95	0.533	0.179-1.586	0.2585
Durée du 1 ^{er} anti-TNF (mois)	<6 mois	13/985.50	ref		
	≥6 mois	21/1207.80	1.134	0.486-2.645	0.7705
Changement de mode d'action entre le 1 ^{er} et le second anti-TNF ^Y	Non	9/780.70	ref		
	Oui	25/1412.60	1.490	0.605-3.666	0.3858

Tableau 5 : suite et fin .

		Cas/PM	Hazard ratios	IC95%	p
Second anti-TNF	Etanercept	12/791.11	ref		
	Infliximab	3/193.70	0.773	0.083-7.186	0.8207
	Golimumab	6/508.52	0.660	0.226-1.921	0.6454
	Certolizumab	4/109.41	1.492	0.207-10.761	0.6913
	Adalimumab	9/590.26	0.849	0.280-2.576	0.7731
Mode d'action du second anti-TNF	Récepteur soluble du TNF	12/791.11	ref		
	Anticorps monoclonal anti-TNF	22/1402.16	0.768	0.318-1.853	0.5569
Prise de MTX en association au second anti-TNF	Non	29/1763.57	ref		
	Oui	5/423.96	0.662	0.212-2.067	0.4777
Prise d'AINS en association au second anti-TNF	Non	15/989.77	ref		
	Oui	19/1197.77	2.258	0.898-5.681	0.0835
CRP à l'initiation du second anti-TNF (mg/l)*	≤3 mg/l	24/1575.60	ref		
	>3 mg/l	10/617.67	1.303	0.489-3.475	0.5967
BASDAI à l'initiation du second anti-TNF (/10)*	<6.35	31/1886.06	ref		
	≥6.35	3/307.21	1.362	0.277-6.692	0.7036

IC 95% : intervalle de confiance à 95%, PM : patient-mois, ref : référence, MTX : methotrexate, AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien, ^Youi : passage d'un anticorps monoclonal au récepteur soluble ou inversement, non : passage d'un anticorps monoclonal à un autre anticorps monoclonal.

*catégorisation selon les médianes, 77 données manquantes pour la CRP et 90 données manquantes pour le BASDAI.

DISCUSSION

Dans cette étude observationnelle, 244 patients atteints de SpA ont été suivis 32 mois après l'initiation du 1^{er} anti-TNF. La durée moyenne du 1^{er} anti-TNF, de 21,7 mois, est significativement plus élevée sous infliximab et golimumab que sous etanercept ou adalimumab (26,7 mois et 18,8 mois, respectivement). En revanche, la durée du 1^{er} anti-TNF ne différait pas entre anticorps monoclonaux et récepteur soluble. Cent quarante-trois patients (60%) ont reçu un second anti-TNF au cours du suivi. Le maintien thérapeutique du 1^{er} anti-TNF est significativement meilleur que celui du second : 21,7 mois *versus* 15,4 mois, respectivement. Le maintien thérapeutique du second anti-TNF ne diffère pas en cas de changement de mode d'action entre le 1^{er} et le second anti-TNF, même en cas d'arrêt du 1^{er} anti-TNF pour inefficacité. Seul un âge au diagnostic < 41 ans semble associé à un meilleur maintien du 2^{ème} anti-TNF. Le phénotype de la SpA, le statut HLAB27, le tabagisme, les critères de classification, le mécanisme d'action du second anti-TNF, le motif d'arrêt du 1^{er} anti-TNF, n'étaient pas associés au maintien thérapeutique du second anti-TNF.

Concernant le maintien d'un premier anti-TNF, les taux de maintenance sont très variables d'un pays à l'autre, sans doute en lien avec des contraintes réglementaires et les recommandations des agences nationales du médicament. Ainsi, dans une étude observationnelle autrichienne, 12% des patients atteints de SpA ont changé de traitement anti-TNF à 1 an de l'initiation du 1^{er} (22). Dans une étude coréenne (23), 26% des patients ont arrêté leur 1^{er} biomédicament pour un autre, à 57,2 mois de suivi. Le 1^{er} anti-TNF prescrit était l'infliximab puis l'etanercept et l'adalimumab à la différence de notre étude où les premiers anti-TNF prescrits étaient, par ordre de fréquence décroissant, l'adalimumab l'etanercept le golimumab puis l'infliximab, ceci pouvant être expliqué par le fait que nous utilisons en priorité les formes sous cutanées.

Dans une étude française menée en Auvergne (24), la durée moyenne du 1^{er} anti-TNF était de 69,7 mois, ce qui est bien supérieur à ce qui est retrouvé dans notre étude (21,7 mois). Dans une autre étude coréenne, la durée moyenne est également plus longue : 84 mois (25). Dans le registre tchèque ATTRA, les taux de maintenance du 1^{er} anti-TNF étaient de 84% à 1 an, 76% à 2 ans et 72 % à 3 ans, meilleurs que ceux de la polyarthrite rhumatoïde (26).

Dans l'étude autrichienne (22), les taux de maintenance à 1 et 2 ans étaient meilleurs sous etanercept, comparativement à l'infliximab et l'adalimumab. En effet, 83% des patients traités par etanercept l'étaient toujours à 1 an, 58% à 2 ans. Ces résultats sont proches de ceux d'une étude finlandaise dans laquelle le maintien thérapeutique était meilleur sous etanercept et adalimumab que sous infliximab (18). Nous avons trouvé une différence statistiquement significative entre le maintien de l'infliximab et du golimumab et celui de l'etanercept et de l'adalimumab. Par contre, en regroupant les anti-TNFs selon leur mode d'action, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre le maintien des AcM et du RS. Ces résultats concernant le type d'anti-TNF résultent probablement d'un biais lié à la possibilité pour l'infliximab et le golimumab d'augmenter les doses en cas d'efficacité partielle et permettant ainsi aux praticiens d'optimiser la posologie et expliquant la durée plus longue de ces 2 anti-TNFs. Les données concernant les adaptations de dose des anti-TNF n'ont pas été recueillies. Nos résultats sont cependant identiques à ceux de l'étude Auvergnate (24) dans laquelle le maintien de l'infliximab était meilleur que celui de l'etanercept (HR : 0.62(0.39-0.99), p=0.049) mais sans différence comparativement à l'adalimumab (HR : 0.91(0.56-1.48), p=0.70) et identique entre les patients sous RS et ceux sous AcM (p=0.13). Le maintien de l'infliximab à 3 ans était de 67%, 56% pour l'etanercept et de 59% pour l'adalimumab ; à dix ans les maintiens étaient respectivement de 53%, 12% et 42%.

D'autres publications ne trouvent cependant pas de différences entre les types/mode d'action des anti-TNF. Ainsi, dans le registre ATTRA, il n'y avait pas de différence significative du maintien thérapeutique en fonction des différents agents utilisés (26).

Soixante pourcents de nos patients ont reçu un second anti-TNF. La cause d'arrêt du 1^{er} anti-TNF était l'inefficacité secondaire du traitement (44%) puis l'échec primaire (38%). Ces résultats sont proches de ceux du registre DANBIO : la principale cause d'arrêt du 1^{er} anti-TNF était la perte d'efficacité à 56% puis les événements indésirables à 27% (15). Dans d'autres études observationnelles, comme le registre ATTRA, la principale cause d'arrêt était la survenue d'effets indésirables (30,4% des cas) (26).

Dans notre étude, la durée du second anti-TNF est significativement plus courte que celle du premier, ce qui est classiquement observé dans les études observationnelles, avec une moins bonne réponse au second anti-TNF (14–20). Ainsi dans le registre DANBIO, le maintien médian du 2^{ème} anti-TNF était également moins bon que le 1^{er} : 1,6 ans pour le deuxième (IC 95% 1,0-2,2) *versus* 3,1 ans (IC95% 2,6-3,7) (15). Dans l'étude de Lie E *et al.*, le taux de maintenance de la 1^{ère} ligne d'anti-TNF était plus élevé que celui de la seconde ligne, 76% et 67 %, respectivement à un an et de 65% et 60% à deux ans, respectivement (14).

Il en est de même chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique du registre DANBIO : le maintien médian du 1^{er} anti-TNF était de 2,2 ans (IC95% 1,9-2,5%) alors que celui du 2^{ème} était de 1,3 ans (IC95% 1,0-1,6) (16).

Concernant les facteurs influençant le maintien du second anti-TNF, ils sont peu nombreux dans notre étude : seul l'âge au diagnostic de SpA < 41 ans est un facteur de maintien du second anti-TNF, après ajustement sur le centre, l'âge et le sexe. Ainsi le changement de mode d'action ne semble pas jouer un rôle, même en cas d'arrêt du 1^{er} anti-TNF pour inefficacité. Dans la littérature, il y a peu de données à ce sujet. Dans l'étude de SPARADO *et al.*, il n'y a pas de différence de maintien du second anti-TNF entre les patients passés de l'infliximab à l'adalimumab et ceux passés de l'éta nercept à l'adamimumab (27). Cependant, dans l'étude auvergnate (24), en cas de changement d'un AcM vers un autre AcM, le maintien thérapeutique serait meilleur qu'en passant d'un RS vers un AcM ou inversement.

De plus, le genre, le phénotype clinique, le statut HLAB27, le tabagisme actif, la présence des critères ASAS ou de NYm, les marqueurs d'activité (BASDAI, CRP), les causes d'arrêt du 1^{er} anti-TNF et les thérapeutiques associées (MTX et AINS) ne semblent pas influencer le maintien du second anti-TNF, dans notre étude. Nos résultats peuvent être expliqués par un manque de puissance de notre étude et le nombre important de données manquantes en ce qui concerne le BASDAI et la CRP. Néanmoins, les données de la littérature sont discordantes à ce sujet. Dans l'étude de Gulyas *et al.*, sur un suivi de 8 ans, l'âge plus tardif à l'initiation du premier anti-TNF (42,5 ± 12,6 ans vs 38,8 ± 11,2 ans) était un facteur de risque d'arrêt de celui-ci (28).

Dans le registre ATTRA, le BASDAI et la durée d'évolution de la maladie n'influençaient pas non plus le maintien thérapeutique. Mais le genre féminin et un syndrome inflammatoire biologique étaient associés à l'arrêt de l'anti-TNF (26). Dans le registre DANBIO, seuls le sexe masculin, un BASFI bas, un traitement par adalimumab et l'infliximab en 1^{ère} ligne étaient associés à un meilleur maintien

thérapeutique du 1^{er} anti-TNF La CRP à l'initiation, le BASDAI, un traitement associé par méthotrexate, ainsi que la cause d'arrêt du premier anti-TNF n'avaient pas d'influence sur le maintien thérapeutique du 2^{ème} anti-TNF (15). En revanche, dans le registre Suisse, en cas d'échec primaire au 1^{er} anti-TNF, le maintien médian du second anti-TNF est de 1,1 ans alors qu'en cas d'échec secondaire il est de 3,8 ans $p=0,003$ (29).

Concernant le rhumatisme psoriasique, il a été observé que les hommes, les patients ayant un faible nombre d'articulations douloureuses et ayant un score de fatigue bas conserveraient plus longtemps leur 2^{ème} anti-TNF, ainsi que les patients chez qui le biomédicament a été introduit précocement (16). L'absence d'influence de la cause d'arrêt du 1^{er} anti-TNF sur le maintien du second anti-TNF a également été observée dans d'autres études comme l'étude norvégienne de Fargeli *et al.* menée à partir des données du registre NOR-DMARD (20).

Notre étude est la première à étudier l'influence d'un changement de mode d'action entre le 1^{er} et le 2^{ème} anti-TNF sur le maintien thérapeutique du 2^{ème} anti-TNF, en pratique quotidienne.

Il s'agit d'une étude observationnelle, témoin de la pratique quotidienne en vie réelle. Les taux de participation, tant des rhumatologues que des patients (89%), étaient bons.

L'utilisation d'un registre d'éducation thérapeutique dans les centres d'Orléans et Tours a permis d'établir une liste la plus exhaustive possible des patients ayant débuté leur 1^{er} anti-TNF en 2013 et 2014 dans ces 2 centres, en ne se limitant pas uniquement aux listes fournies par les rhumatologues. Ce procédé permet de limiter le biais de sélections des patients et de rendre notre population la plus proche possible de celle de la région Centre Val de Loire. Le nombre de patients plus important à Tours par rapport aux agglomérations d'Orléans et Blois peut poser le problème d'un possible « effet centre » sur lequel nous avons pu ajuster dans le modèle de Cox multivarié. Dans notre population, le nombre de patients était sensiblement identique dans les groupes « changement de mode d'action » et « sans changement de mode d'action », ce qui a permis une bonne comparabilité.

Enfin, le recueil de données était standardisé sur dossiers pour limiter les biais de classement. Bien que large, le recueil n'a pas pris en compte certaines données comme les adaptations de posologies des anti-TNF et l'indice de masse corporel des patients, permettant de mieux comprendre la différence de maintien entre infliximab/golimumab et les autres anti-TNF. Notre hypothèse est cependant une durée allongée de ces 2 anti-TNF du fait de la possibilité d'adapter facilement les doses.

Les faiblesses de cette étude résident principalement dans le nombre de données manquantes. En effet, le recueil rétrospectif sur des dossiers médicaux a engendré un nombre important de données manquantes, notamment sur le tabagisme, la CRP et le BASDAI. Ceci a pu influencer les résultats des analyses concernant les facteurs influençant le maintien thérapeutique du 2^{ème} anti-TNF, avec potentiellement un manque de puissance.

Les principaux enseignements à retenir de cette étude observationnelle sont les suivants : En pratique courante, les résultats confirment que le maintien thérapeutique du 1^{er} anti-TNF est meilleur que celui du second chez les patients atteints de spondyloarthrite. Il n'a pas été mis en évidence de différence dans le maintien thérapeutique du 2^{ème} anti-TNF α selon l'existence ou non

d'un changement de mode d'action entre le 1^{er} et le 2^{ème} anti-TNF. Nous avons également montré que peu de facteurs influençaient le maintien thérapeutique du second anti-TNF en dehors du jeune âge au diagnostic.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Claudepierre P, Wendling D, Breban M, Goupille P, Dougados M. Ankylosing spondylitis, spondyloarthropathy, spondyloarthritis, or spondylarthritis: what's in a name? *Joint Bone Spine* 2012;79(6):534-5.
2. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64(10):1431-5.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):777-83.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):25-31.
5. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361-8.
6. Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2014;81(1):6-14.
7. Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2018;85(3):275-84.
8. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):905-8.
9. Wendling D, Claudepierre P, Toussiot E, Streit G, Prati C, Ornetti P. Agents anti-TNF α et traitement des spondylarthropathies. *Médecine thérapeutique* 2007;13:6.
10. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, et al. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(9):1687-96.
11. Pham T, Landewé R, van der Linden S, Dougados M, Sieper J, Braun J, et al. An international study on starting tumour necrosis factor-blocking agents in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(12):1620-5.
12. Canouï-Poitaine F, Poulain C, Molto A, Le Thuaut A, Lafon C, Farrenq V, et al. Early tumor necrosis factor α antagonist therapy in everyday practice for inflammatory back pain suggesting axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter french cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(9):1395-402.
13. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijnsma MK, Houtman PM, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13(3):R94.
14. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rødevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):157-63.
15. Glinborg B, Østergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AGR, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72(7):1149-55.

16. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Andersen MD, Tarp U, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum* 2013;65(5):1213- 23.
17. Kristensen LE, Lie E, Jacobsson LTH, Christensen R, Mease PJ, Bliddal H, et al. Effectiveness and Feasibility Associated with Switching to a Second or Third TNF Inhibitor in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cohort Study from Southern Sweden. *J Rheumatol* 2016;43(1):81- 7.
18. Heinonen AV, Aaltonen KJ, Joensuu JT, Lähteenmäki JP, Pertovaara MI, Romu MK, et al. Effectiveness and Drug Survival of TNF Inhibitors in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Prospective Cohort Study. *J Rheumatol* 2015;42(12):2339- 46.
19. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47(3):343- 50.
20. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Kalstad S, Rødevand E, et al. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(11):1840- 4.
21. Pereira-Gillion C, Marot M, Griffoul-Espitalier I, Andras L, Goupille P, Salliot C. Application of Recommendations Regarding the Use of Subcutaneous Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Spondyloarthritis by Rheumatologists in Daily Practice. *J Rheumatol* 2018;45(4):491- 7.
22. Nell-Duxneuner V, Schroeder Y, Reichardt B, Bucsecs A. The use of TNF-inhibitors in ankylosing spondylitis in Austria from 2007 to 2009 - a retrospective analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012;50(12):867- 72.
23. Lee J-W, Kang J-H, Yim Y-R, Kim J-E, Wen L, Lee K-E, et al. Predictors of Switching Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients with Ankylosing Spondylitis. *PLoS ONE* 2015;10(7):e0131864.
24. Soubrier M, Pereira B, Fan A, Frayssac T, Couderc M, Malochet-Guinamand S, et al. Retention rates of adalimumab, etanercept, and infliximab as first- or second-line biotherapies for spondyloarthritis patients in daily practice in Auvergne (France). *Int J Rheum Dis* 2018;
25. Kang J-H, Park D-J, Lee J-W, Lee K-E, Wen L, Kim T-J, et al. Drug survival rates of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Korean Med Sci* 2014;29(9):1205- 11.
26. Pavelka K, Forejtová S, Stolfa J, Chroust K, Buresová L, Mann H, et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(6):958- 63.
27. Spadaro A, Punzi L, Marchesoni A, Lubrano E, Mathieu A, Cantini F, et al. Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(6):1107- 11.
28. Gulyas K, Bodnar N, Nagy Z, Szamosi S, Horvath A, Vancsa A, et al. Real-life experience with switching TNF- α inhibitors in ankylosing spondylitis. *Eur J Health Econ* 2014;15 Suppl 1:S93-100.
29. Ciurea A, Exer P, Weber U, Tamborrini G, Steininger B, Kissling RO, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort. *Arthritis Res Ther* 2016;18:71.

ANNEXES

Annexe 1 : note d'information aux rhumatologues

Maintien thérapeutique d'un 2^{ème} anti-TNF au cours des spondyloarthrites selon l'existence ou non d'un changement de mode d'action entre le 1^{er} et le 2^{ème} anti-TNF : étude multicentrique en pratique courante

Promoteur de la recherche : Centre Hospitalier Régional d'Orléans (CHRO)
Investigateur coordonnateur/principal : Dr Carine SALLIOT

Lettre d'information aux rhumatologues, Orléans Avril 2017

Chers amis,

Nous vous proposons de participer à une étude observationnelle rétrospective menée conjointement par les services de rhumatologie des Centres hospitaliers d'Orléans, de Blois et du CHU de Tours sur le maintien thérapeutique d'un premier et second anti-TNF (sous-cutané ou intraveineux) chez les patients atteints de spondyloarthrite qui ont débuté leur traitement en 2013 et 2014.

Cette étude fait suite à celle à laquelle vous avez déjà participé sur le respect des recommandations de prescription d'anti-TNF (Thèse de médecine du Dr Céline Pereira). Nous vous remercions encore de votre participation et les résultats ont été présentés en communication orale au congrès de la SFR en 2016.

Le but de cette nouvelle étude est de comparer le maintien thérapeutique du 2^{ème} anti-TNF au 1^{er}, et d'évaluer l'effet d'un changement de mode d'action lors de la rotation (récepteur soluble versus anticorps monoclonal). Nous analyserons également les causes d'arrêt du traitement et les facteurs associés à un meilleur maintien.

Après lecture d'une lettre d'information, si les patients ne s'y opposent pas, les données seront recueillies à partir de vos dossiers par Faustine Krajewski (interne en rhumatologie).

Les données recueillies seront les suivantes : données démographiques, l'histoire de la SpA, les éléments cliniques et biologiques motivant le switch d'anti-TNF et la durée du maintien du traitement, les causes d'arrêt.

Si vous acceptez de participer, il vous sera demandé de mettre à notre disposition les dossiers médicaux des patients qui ont débuté un premier anti-TNF en 2013 et 2014 et que vous avez continué à suivre.

Pour que ce projet collaboratif entre Orléans, Blois et Tours soit un succès, il est très important qu'un maximum de rhumatologues hospitaliers et/ou libéraux participe à cette étude.

Cette étude devrait débuter en avril 2017 avec 2 phases de recueil (la première courant 2017 et la seconde début 2018)

Merci de nous faire savoir par retour du formulaire si dessous, si vous êtes d'accord pour participer à notre étude : fax : 02 38 74 40 12 ; mail : carine.salliot@chr-orleans.fr ; tél : 02 38 22 99 22.

Bien confraternellement,

Dr Carine Salliot (Rhumatologie CHR
Orléans) Pr Philippe Goupille (Rhumatologie
CHU de Tours) Dr Lucia Andras
(Rhumatologie CH blois)

Faustine Krajewski, interne en rhumatologie

A l'attention de Carine SALLIOT

fax : 02 38 74 40 12
Etude SPA -CENTRE

Je soussigné(e) Dr, exerçant la
rhumatologie dans un cabinet libéral* / au centre hospitalier* de Tours / Orléans* / autre :
....., donne mon accord pour participer à cette étude et pour que les dossiers de mes
patients sous anti-TNF α sous-cutané et intra-veineux pour une spondyloarthrite soient consultés.

Signature et cachet :

* rayer la mention inutile.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de ces données.

Annexe 2 : Note d'information aux patients

NOTE D'INFORMATION

Maintien thérapeutique d'un 2^{ème} anti-TNF α au cours des spondyloarthrites selon l'existence ou non d'un changement de mode d'action entre le 1^{er} et le 2^{ème} anti-TNF : étude multicentrique en pratique courante.

Etude SPA-CENTRE

Promoteur de la recherche : Centre Hospitalier Régional d'Orléans (CHRO)

Investigateur coordonnateur/principal : Dr Carine SALLIOT

Lettre d'information aux patients, juin 2017

Madame, Monsieur,

Vous êtes ou avez été traité par un **anti-TNF alpha sous-cutané ou intra-veineux débuté en 2013 et 2014 dans le cadre du traitement de votre spondyloarthrite (SpA)**.

Nous vous proposons de participer à une étude dont l'objectif est d'évaluer, en région Centre, le maintien thérapeutique du premier et second anti-TNF.

Les services de rhumatologie de Tours, Orléans et Blois participent à cette étude ainsi que des rhumatologues libéraux de ces 3 agglomérations.

Pourquoi cette étude ?

- * Les anti-TNF alpha (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab et etanercept) sont des biomédicaments efficaces, utilisés couramment chez des patients atteints de SpA.
- * Leur tolérance et leur efficacité varient d'une personne à l'autre, conduisant parfois votre rhumatologue traitant à changer votre traitement.
- * Notre étude a donc pour objectif d'évaluer la durée de traitement du 1^{er} et du 2^{ème} anti-TNF α chez des patients, comme vous atteints de SpA, en région Centre.

Comment se déroulera l'étude ?

- * Il s'agit d'une étude rétrospective depuis Janvier 2013. Ainsi après votre accord et celui de votre rhumatologue traitant, nous utiliserons les données de votre dossier médical de manière totalement anonyme.
- * Les informations recueillies concernent uniquement votre rhumatisme et sa prise en charge.
- * Aucun examen complémentaire (prise de sang, imagerie) ne sera effectué en plus et aucun autre traitement que celui prévu ne vous sera administré.
- * Si vous n'y êtes pas opposé, nous recueillerons dans votre dossier médical les données suivantes : données démographiques (âge, sexe), l'histoire de votre rhumatisme (symptômes, date de début,

traitements reçus), les raisons du changement d'anti-TNF, la durée pendant laquelle vous avez gardé vos traitements.

Quels sont les risques liés à cette étude ?

- * Votre participation à cette étude n'engendre aucun risque supplémentaire.
- * Vous serez exposé(e) aux risques habituels d'un traitement par anti-TNF alpha sous-cutané ou intra-veineux. Ces risques vous ont été exposés et expliqués par votre rhumatologue traitant.
- * La conduite à tenir en cas de survenue d'effet indésirable n'est pas modifiée.

Quels sont vos droits ?

- * Cette étude a obtenu un avis favorable du CPP ouest 3 le 17 mai 2017.
 - * Dans le cadre de la recherche à laquelle votre rhumatologue vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière, qui vous a été présenté.
 - * À cette fin, les données suivantes issues de votre dossier médical seront utilisées :
 - Les données démographiques (âge et sexe)
 - Vos antécédents médicaux et chirurgicaux
 - Les données cliniques, biologiques et radiologiques concernant votre SpA et son évolution.
 - les données concernant la durée et les causes d'arrêt des traitements que vous avez reçus
 - * Elles seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes agissant pour son compte, dans des conditions assurant leur confidentialité, en France.
 - * Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales.
 - * Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères.
 - * Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de ces données.
 - * Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.
 - * Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix, à l'ensemble de vos données médicales en application de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique.
 - * Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.
 - * Tout au long de l'étude, vous pouvez solliciter le Dr C Salliot afin d'obtenir les informations qu'elle détient concernant votre santé ou toute autre information complémentaire.
- Ses coordonnées sont les suivantes :
- * Dr Carine SALLIOT, service de rhumatologie du CHR d'Orléans.
- Courriel : carine.salliot@chr-orleans.fr
- * Vous pourrez si vous le souhaitez, à l'issue de l'étude, être informé(e) des résultats globaux de celle-ci en recevant une copie numérique de l'article les présentant.
 - * Il n'est pas prévu d'indemnisation financière pour la participation à cette étude.

Si vous vous opposez à au recueil de vos données médicales dans le cadre de cette étude, merci d'en informer le Dr C Salliot par email à l'adresse suivante : carine.salliot@chr-orleans.fr ou par courrier postal via l'enveloppe pré-timbrée à l'adresse suivante : CHR-Orléans, Service de rhumatologie, 14 avenue de l'hôpital 45067 Orléans cedex 2.

Après un délai de 2 mois, en l'absence de manifestation de votre part, vous serez considéré comme non opposant à l'utilisation de vos données médicales.

En vous remerciant,

Dr Carine Salliot (Rhumatologie CHR Orléans)

Pr Philippe Goupille (Rhumatologie CHU de Tours)

Dr Lucia Andras (Rhumatologie CH de Blois)

Faustine Krajewski, interne de rhumatologie.

Annexe 3 : cahier d’observation

Cahier d’observation

N ° de centre:
Code patient : __ (première lettre du nom- première lettre du prénom)
Sexe : homme / femme
Date de naissance : __/__/____ (mois année)
Dates de recueils : __/__/____
Tabac actif : oui / non
Nombre de cigarettes par jour :

HISTOIRE DU RHUMATISME

1. Date de début des symptômes : __/__/____
2. Date du diagnostic : __/__/____
3. Phénotype clinique (entourer) :
 - SpA axiale radiographique
 - SpA axiale non radiographique
 - SpA périphérique articulaire érosive
 - SpA périphérique articulaire non érosive
 - SpA périphérique enthésitique
 - SpA mixte (axiale et périphérique)
4. Statut HLAB 27 (entourer)
 - Positif
 - Négatif
 - Non connu
5. Critères ASAS remplis : oui non
6. Critères de NY modifiés : oui non

PREMIER ANTI-TNF α

1. DCI : _____

- Posologie (mg) : _____
- Voie d'administration (IV/SC) : __
- Espacement (semaines) : __

2. Date d'initiation : __/__/_____

3. Date d'arrêt : __/__/_____

4. Motif d'arrêt :

- Echec primaire (pas d'amélioration initiale notée dans le dossier)
- Echec secondaire (perte d'efficacité)
- Intolérance
- Effet indésirable
Type : _____

5. Traitements associés :

- AINS oui non
Type : _____ posologie / jour :

- Methotrexate
Posologie (mg/semaine) : _____
Date d'initiation : __/__/_____
Date de fin : __/__/_____
_ Administration : per
os/SC

6. BASDAI :

- Début de traitement : /10
- Entre S12 et S16 : /10
- Fin de traitement : /10

7. CRP (mg/l)

- Début de traitement : _____
- Fin de traitement : _____

DEUXIEME ANTI-TNF

1. DCI : _____

- Posologie (mg) : _____
- Voie d'administration (IV/SC) : ____
- Espacement (semaines) : _____

2. Date d'initiation : __/__/_____

3. Date d'arrêt : __/__/_____

4. Motif d'arrêt :

- a. Echec primaire
- b. Echec secondaire
- c. Intolérance
- D** Effet indésirable Type :

5. Traitements associés :

a. AINS oui non
type : _____ Posologie/ jour :

b. Methotrexate oui non
Posologie (mg/semaine) : ____
Date d'initiation : __/__/__
Date de fin : __/__/__
Administration: Per os/SC

6. BASDAI :

- a. Début de traitement : _____/10
- b. Entre S12 et S16 : /10
- c. Fin de traitement : _____/10

7. CRP (mg/l)

- a. Début de traitement : _____
- b. Fin de traitement : _____

Comité de Protection des Personnes

OUEST III

Agréé par arrêté ministériel en date du 31 mai 2012,

Constitué selon l'arrêté du Directeur Général de l'ARS Poitou Charentes en date du 25 juin 2012.

C.H.U. La Milétrie

Pavillon Administratif – Porte 213

2 rue de la milétrie – CS 90 577 - 86021 POITIERS CEDEX

Tel : 05.49.45.21.57

Fax : 05.49.46.12.62

E-mail : cyp-ouest3@chu-poitiers.fr

Monsieur Antoine LEBRERE
Directeur des Affaires Médicales
et de la Recherche
CHR d'ORLEANS
14 avenue de l'hôpital
45067 Orléans cedex 2

Poitiers, le 09 juin 2017

Objet : Avis Favorable
Référence Comité : 17.05.24

Monsieur le Directeur,

Le Comité a étudié lors de la séance du 17 mai 2017 votre demande de projet de protocole suivant :

Numéro de l'essai : Etude SPA – CENTRE

Titre de l'essai : « Maintien thérapeutique d'un 2ème anti-TNF alpha au cours des spondyloarthrites selon l'existence ou non d'un changement de mode d'action entre le 1er et le 2ème anti-TNF : étude multicentrique en pratique courante. »

Identité du promoteur : CHR d'Orléans – 14 avenue de l'Hôpital – 45067 ORLEANS Cedex 2

Identité de l'investigateur : Dr Carine SALLIOT – Chef de Service de Rhumatologie – CHR Orléans

N° identification : 2017-A00841-52 (catégorie 3)

Versions :
Lettre de saisine : 03/04/2017
Réponse : 02/06/17
Formulaire de demande d'avis : 03/04/17
Protocole : version 1.2 du 31/05/17 avec modifications apparentes
Résumé : 27/03/17
Cahier d'observation : version du 27/03/17
Liste investigateurs : version du 31/05/17
Lettre d'information aux rhumatologues : version du 27/03/17
Lettre d'information aux patients : version du 31/05/17 avec modifications apparentes
Déclaration CNIL n°2043217v0 : 10/03/17
Annexe relative aux recueils des données : version 1.2 du 30/05/17

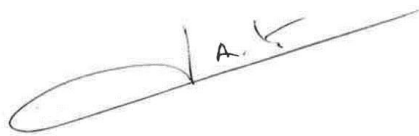
Le quorum étant constaté,

Mr	L.	LACOSTE	Qualifié en matière de recherche biomédicale	(T)
Mme	C.	LAMOUR	Qualifiée en matière de recherche biomédicale	(T)
Mme	B.	RAMMAERT	Qualifiée en matière de recherche biomédicale	(T)
Mme	E.	GAND	Méthodologiste	(S)
Mme	I.	PIRONNEAU	Infirmière	(S)
Mme	V.	BAUDIFFIER	Psychologue	(S)
Mme	F.	BLET	Qualifiée en matière juridique	(T)
Mme	A.	RANGER	Qualifiée en matière juridique	(T)
Mr	J.	MARIN	Représentant d'association de malades	(T)

après avoir entendu le rapporteur et l'avis du méthodologiste, les membres du CPP ont délibéré puis après avoir obtenu les informations et corrections demandées, le président ayant reçu mandat des membres, un **avis favorable** a été émis à la mise en œuvre de cette étude, en application des dispositions du Code de la Santé Publique et de la réglementation en vigueur applicable aux recherches impliquant la personne humaine présentée **au 3° de l'article L.1121-1 du CSP**.

Soyez assuré, Monsieur le Directeur, de mes sentiments les meilleurs.

Le Président
Dr L. LACOSTE



Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized initial 'P' followed by several smaller, connected letters, all written over a horizontal line.

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

KRAJEWSKI Faustine

69 pages –5 tableaux –15 figures

Résumé : Maintien thérapeutique d'un second anti-TNF α chez les patients atteints de spondyloarthrite (SpA) : étude multicentrique en pratique courante

Introduction : En France, 5 anti-TNF α sont disponibles pour le traitement des SpA : 1 récepteur soluble (RS) et 4 anticorps monoclonaux (AcM). Cependant 15-30% des patients arrêtent leur 1^{er} anti-TNF α dans les 2 ans suivant son initiation. Il n'y a pas de recommandations concernant le choix du 2^{eme} TNF α .

Objectifs : évaluer le maintien thérapeutique d'un 2^{eme} anti-TNF α et les facteurs l'influençant dans les SpA.

Patients et Méthodes : dans cette étude observationnelle multicentrique ont été inclus les patients atteints de SpA ayant débuté leur 1^{er} anti-TNF α en 2013 et 2014 dans 3 villes de la région Centre en France et suivis jusqu'au début 2018. Les dates d'initiation et de fin, le type d'anti-TNF α et la cause d'arrêt du 1^{er} et du 2^{eme} anti-TNF α ont été recueillis rétrospectivement. La méthode de Kaplan Meier et le test de Log rank ont été utilisés pour représenter et comparer les maintiens thérapeutiques. Les facteurs associés au maintien du 2^{eme} anti-TNF α ont été déterminés par la méthode de régression de Cox.

Résultats : 244 patients ont été inclus. Au cours du suivi de 7838 patient-mois, 101 ont reçu 1 seul anti-TNF α et 143 ont reçu 2 anti-TNF α . La durée moyenne du 1^{er} anti-TNF était significativement supérieure à celle du second : respectivement de 21,7 mois (écart-type ET de 19,6), et de 15,4 mois (ET=13,6) ($p < 0,001$). En changeant vers un autre AcM ou en passant du RS vers un AcM (ou inversement), les maintiens du second anti-TNF n'étaient pas significativement différents, respectivement de 14,4 mois (ET=12,7) et de 16 mois (ET=14,1) ($p = 0,35$). Seuls le sexe masculin ($p = 0,054$) et un âge < 41 ans au diagnostic ($p = 0,022$) étaient associés à un meilleur maintien du 2^{eme} TNF α .

Mots clés : spondyloarthrite, anti-TNF α , maintien thérapeutique

Jury :

Président du Jury : Professeur Philippe GOUPILLE
Directeur de thèse : Docteur Carine SALLIOT
Membres du Jury : Professeur Denis MULLEMAN
 Professeur Thierry SCHAEVERBEKE

Date de soutenance : 16 octobre 2018