



## Maintien thérapeutique d'un second anti-TNF alpha dans les spondyloarthrites : étude multicentrique en situation réelle

Faustine Krajewski, Lucia Andras, Céline Pereira-Gillion, Philippe Goupille,  
Carine Salliot

### ► To cite this version:

Faustine Krajewski, Lucia Andras, Céline Pereira-Gillion, Philippe Goupille, Carine Salliot. Maintien thérapeutique d'un second anti-TNF alpha dans les spondyloarthrites : étude multicentrique en situation réelle. *Revue du Rhumatisme*, 2020, 87, pp.292 - 299. <10.1016/j.rhum.2020.01.036>. <hal-03490899>

**HAL Id: hal-03490899**

**<https://hal.science/hal-03490899v1>**

Submitted on 22 Aug 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

## Maintien thérapeutique d'un second anti-TNF alpha dans les spondyloarthrites : étude multicentrique en situation réelle

Faustine Krajewski<sup>1</sup>, Lucia Andras<sup>2</sup>, Céline Pereira-Gillion<sup>1</sup>, Philippe Goupille Philippe<sup>1,3</sup>, Carine Salliot<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> University hospital, Rheumatology, 37044 Tours cedex 9, France;

<sup>2</sup> Rheumatology, Blois, France;

<sup>3</sup> University of Tours, EA7501, Tours, France;

<sup>4</sup> Rheumatology, Orleans hospital, Orleans, France;

<sup>5</sup> Univ. Orleans, I3MTO Laboratory EA 4708, Orleans 45067, France.

### **Auteur correspondant :**

Dr. Carine Salliot

Orleans Hospital, Rheumatology Unit, 14 avenue de l'Hôpital,  
CS86709, 45067 Orleans cedex

[carine.salliot@chr-orleans.fr](mailto:carine.salliot@chr-orleans.fr)

Tél. : +33238744014

Fax : +33238744012

## RÉSUMÉ

**Objectifs :** cinq inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) sont disponibles pour les spondyloarthrites (SpA), à savoir un récepteur soluble (RS) et quatre anticorps monoclonaux (ACM). Entre 15 et 30 % des patients arrêtent le premier anti-TNF dans les deux premières années de traitement, mais il n'existe pas de recommandations quant au choix du second. Notre objectif était d'évaluer le maintien thérapeutique d'un second anti-TNF dans la SpA et ses facteurs déterminants.

**Méthodes :** il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique menée sur des patients atteints de SpA ayant débuté un premier traitement par anti-TNF en 2013 et 2014 et suivis jusqu'en 2018. En ce qui concerne le premier et le second anti-TNF, nous avons collecté des données rétrospectives sur les dates de début et d'arrêt du traitement, le type d'anti-TNF et les raisons de l'arrêt. Les maintiens thérapeutiques ont été comparés par des courbes de Kaplan-Meier et des tests du logrank. Les facteurs associés au maintien thérapeutique du second anti-TNF ont été analysés par des analyses de régression univariées de Cox.

**Résultats :** nous avons inclus 244 patients. Au cours du suivi de 7 838 patients-mois, 101 patients (41 %) ont reçu un seul anti-TNF et 143 (59 %) sont passés à un second anti-TNF. La durée moyenne de traitement était significativement plus élevée avec le premier anti-TNF qu'avec le second : 21,7 mois (ET 19,6) et 15,4 mois (ET 13,6) respectivement ( $p < 0,001$ ). Dans le cas d'un passage à un autre ACM ou d'un RS à un ACM (ou inversement), le temps sous traitement moyen était comparable : 14,4 mois (ET 12,7) et 16 mois (ET 14,1) respectivement ( $p = 0,35$ ). Les facteurs associés au maintien du second anti-TNF étaient le sexe masculin ( $p = 0,054$ ) et l'âge  $< 41$  ans au moment du diagnostic de SpA ( $p = 0,022$ ). Dans l'analyse multivariée, seul l'âge  $< 41$  ans au diagnostic est resté associé de manière indépendante au maintien du second anti-TNF.

**Conclusion :** chez les patients atteints de SpA, le maintien thérapeutique est significativement plus long pour le premier anti-TNF que pour le second. Le sexe masculin et l'âge  $< 41$  ans au moment du diagnostic étaient associés au maintien thérapeutique du second anti-TNF.

**Mots-clés :** inhibiteurs du TNF, spondyloarthrites, maintien thérapeutique

## Introduction

Les spondyloarthrites (SpA) englobent un ensemble de maladies inflammatoires chroniques concernant essentiellement le squelette axial mais qui peuvent aussi toucher les articulations périphériques [1]. Le traitement par des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (anti-TNF) améliore considérablement les symptômes axiaux et périphériques lorsque la maladie est très active malgré la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou de traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) tels que méthotrexate ou sulfasalazine [2–5]. À ce jour, cinq anti-TNF sont commercialisés en France pour la SpA active : un récepteur soluble (RS) du TNF (étanercept) et quatre anticorps monoclonaux (ACM ; infliximab, adalimumab, golimumab et certolizumab).

Si l'efficacité de ces cinq anti-TNF est comparable en première ligne, 15 à 32 % des patients ont une réponse insatisfaisante (manque d'efficacité ou effets indésirables) dans les deux ans qui suivent le début du traitement par le premier anti-TNF. Il n'existe pas de recommandations quant au choix d'un anti-TNF de deuxième ligne [2,3,6,7]. Par ailleurs, les facteurs prédictifs du passage à un second anti-TNF sont controversés dans les études publiées. Le sexe, l'âge, le taux de protéine réactive C (CRP) et l'activité de la maladie peuvent jouer un rôle dans le temps sous traitement d'un second anti-TNF [8–10].

L'objectif de cette étude était d'évaluer le maintien thérapeutique d'un second anti-TNF et ses facteurs déterminants chez les patients atteints de SpA, en pratique clinique quotidienne.

## Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique menée dans trois villes de la région Centre-Val-de-Loire (Tours, Orléans et Blois).

### *Population étudiée et suivi*

Le recrutement des patients atteints de SpA a été décrit précédemment [11]. En résumé, tous les rhumatologues travaillant avec trois hôpitaux publics de la région Centre-Val-de-Loire ont été invités par courrier à participer à l'étude. Ceux qui ont accepté de participer ont fourni la liste de leurs patients atteints de SpA qui avaient débuté un premier traitement par anti-TNF en 2013 ou 2014. Pour garantir l'exhaustivité du recrutement, nous avons également utilisé la liste des patients reçus à une consultation d'information avant l'instauration de l'anti-TNF (dans les centres de Tours et d'Orléans). Tous les patients ont reçu un courrier d'information

et eu la possibilité de refuser de participer à l'étude. Nous avons exclu les patients participant à une autre étude clinique.

### *Évaluation du maintien thérapeutique*

Les patients ayant accepté de participer ont été suivis par des rhumatologues exerçant en milieu universitaire ou en cabinet privé entre la date de début du premier anti-TNF et la fin du premier trimestre 2018.

### *Facteurs prédictifs du maintien du second anti-TNF*

Les données ont été collectées rétrospectivement dans les dossiers médicaux au moyen d'un cahier d'observation standardisé. Nous avons notamment recueilli les caractéristiques démographiques (âge, sexe, tabagisme), le phénotype de la SpA, la date du diagnostic, le statut de l'antigène leucocytaire humain B27 (HLA-B27), les critères de classification de l'*Assessment of SpondyloArthritis Society* (ASAS) et de New York modifiés (NYm) [12–14] et l'activité de la maladie au début et à la fin des traitements par anti-TNF ou du suivi (score BASDAI [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*], taux de CRP). Pour chaque traitement par anti-TNF, nous avons recueilli le type d'anti-TNF, les dates de début et d'arrêt, la posologie et la voie d'administration, le taux de CRP et le score BASDAI (au début du traitement, après 12 à 16 semaines et à l'arrêt), les traitements concomitants par méthotrexate et AINS et le motif de l'arrêt de l'anti-TNF (inefficacité, effets indésirables et rémission).

L'échec primaire du traitement a été défini comme l'inefficacité, c'est-à-dire l'absence d'amélioration clinique notée dans le dossier médical. L'échec secondaire a été défini comme une perte d'efficacité faisant suite à une amélioration clinique notée dans le dossier.

Le protocole de l'étude a été approuvé par le Comité de protection des personnes de Poitiers en juin 2017.

### *Analyses statistiques*

Les données des patients sont présentées sous la forme nombre (%) pour les variables catégorielles et moyenne (écart-type [ET]) pour les variables continues. Les patients ont été répartis dans deux groupes, l'un recevant un seul anti-TNF et l'autre recevant deux anti-TNF consécutifs pendant la période de suivi. Les maintiens thérapeutiques ont été calculés comme le nombre de mois de traitement par le premier anti-TNF, puis le second. Pour chaque traitement, la date de début était la date d'administration de la première dose et la date d'arrêt, la date de l'arrêt figurant dans le dossier médical. Pour les patients ayant eu un second anti-

TNF, nous avons analysé les sous-groupes suivants : passages d'un RS à un ACM ou inversement et les passages d'un ACM à un autre ACM. Les maintiens thérapeutiques ont été comparés par l'analyse de survie de Kaplan-Meier et le test du logrank.

Une régression univariée (modèle de Cox) utilisant l'âge comme échelle de temps a été effectuée pour identifier d'éventuels facteurs associés à la rétention du second anti-TNF à la fin de la période de suivi et les possibles facteurs confondants. Un modèle multivarié de Cox a ensuite été réalisé en introduisant les facteurs associés à la rétention du médicament avec  $p < 0,20$  en analyse univariée. Les résultats sont exprimés en Hazard Ratios (HR) avec intervalles de confiance (IC) à 95 %. Lorsqu'il manquait des données pour les mesures répétées (score BASDAI, taux de CRP), la méthode de la dernière observation rapportée a été appliquée. Une valeur  $p < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS v9.4 (SAS Inst. Inc., Cary, NC, États-Unis).

## Résultats

### *Population étudiée et caractéristiques à l'inclusion*

Sur les 274 patients atteints de SpA inclus, 30 ont été exclus de l'analyse : 23 pour lesquels des données étaient manquantes et sept ayant refusé de participer (figure 1). Les analyses ont été effectuées sur 244 patients suivis par 49 des 57 rhumatologues sollicités pour participer à cette étude. La durée moyenne du suivi a été de 32,1 mois (ET 18,8) (durée totale du suivi 7 838 patients-mois). Les caractéristiques des patients sont fournies dans le fichier complémentaire [annexe A, tableau S1 ; voir le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article] : l'âge moyen au début du premier anti-TNF était de 45,1 ans (ET 12,5) ; 157 patients (64,6 %) étaient des femmes et 190 (78 %) remplissaient les critères de l'ASAS ou NYm. Le phénotype de SpA le plus fréquent était la forme axiale radiographique ( $n = 117$ , 47,9 %) et 106 patients (52,2 %) étaient positifs pour HLA-B27. Sur les 244 patients, 143 (59 %) ont reçu un second anti-TNF et 101 (41 %) n'en ont pris qu'un seul. À la fin de la période de suivi, 56 patients (23 %) ont continué à prendre leur premier anti-TNF (figure 1).

Parmi les 101 patients ayant reçu un seul anti-TNF, 77 (76,2 %) prenaient un ACM et 24 (23,8 %) un RS ; 77 (76,2 %) remplissaient les critères de classification de l'ASAS, 15 sur 44 (34,1 %) étaient fumeurs, 56 (55,4 %) avaient un traitement concomitant d'AINS et 22 (22 %) de méthotrexate.

Sur les 143 patients qui ont reçu un second anti-TNF, 112 (78,3 %) remplissaient les critères de classification de l'ASAS et 28 sur 74 (37,8 %) étaient fumeurs ; 55 (38,5 %) sont passés d'un ACM à un autre et 88 (61,5 %) d'un RS à un ACM ou inversement (50 d'un ACM à un RS et 38 d'un RS à un ACM). Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le tableau 1. Le principal motif d'arrêt du premier anti-TNF était un échec secondaire (44 %, n = 63), suivi par l'échec primaire (37,7 %, n = 54), et enfin par les effets indésirables (17,6 %, n = 25) (tableau 1).

#### *Maintien thérapeutique du premier anti-TNF*

La durée moyenne de traitement par le premier anti-TNF était de 21,7 mois (ET 19,6 ; médiane 11,6 [Q1-Q3 5,1-40,6]), sans différence quant au mode d'action (RS ou ACM, 19 et 22,7 mois respectivement, p = 0,0992).

#### *Maintien thérapeutique du second anti-TNF*

Le maintien thérapeutique moyen du second anti-TNF était de 15,4 mois (ET 13,6 ; médiane 10,8 [Q1-Q3 4,9-22,9]). Il était plus court pour le second anti-TNF que pour le premier (différence moyenne de 6,3 mois, p < 0,001). Dans les cas du passage d'un ACM à un autre ACM, la durée moyenne du second anti-TNF était de 14,4 mois (ET 12,7). Dans les cas de changement de mode d'action entre le premier et le second anti-TNF (ACM à RS ou inversement), le maintien thérapeutique moyen du second anti-TNF était de 16,0 mois (ET 14,1). La différence n'était pas statistiquement significative (p = 0,3541) (figure 2). La figure S1 de l'annexe A présente les courbes de survie de Kaplan-Meier du second anti-TNF pour les trois modalités de changement possibles : 1) ACM → ACM, 2) ACM → RS, 3) RS → ACM. La durée moyenne de traitement par le second anti-TNF était de 15,8 mois (ET 14,8), 16,4 mois (ET 13,3) et 14,4 mois (ET 12,7) pour les patients étant passés d'un ACM à un RS, d'un RS à un ACM et d'un ACM à un autre ACM respectivement, sans différence significative entre les trois groupes (p = 0,47, test du logrank).

Une analyse de sensibilité a été effectuée en excluant les patients qui ne remplissaient pas les critères de classification de l'ASAS ou NYm (n = 54). Les analyses ont ainsi été alors réalisées sur 190 patients ayant des caractéristiques similaires à celles de la population totale : 72 étaient des hommes (38 %), 93 sur 163 étaient positifs pour HLA-B27 et l'âge moyen au diagnostic de la SpA était de 40,9 ans (ET 13,1). Sur ces 190 patients, 78 (41 %) et 112 (59 %) ont reçu respectivement un seul anti-TNF et un second anti-TNF ; 43 sur 112 (38,4 %)

sont passés d'un ACM à un autre ACM, 29 (26 %) d'un RS à un ACM et 40 (35,6 %) d'un ACM à un RS. La durée moyenne du second anti-TNF était de 15,2 mois (ET 13,4 ; médiane 10,9 [Q1-Q3 4,9-22,7]), identique à celle observée dans la population totale. Pour 72 patients (64,3 %), le second anti-TNF était un ACM, principalement l'adalimumab (36 patients sur 72, 50 %). Les courbes de survie du second anti-TNF par type de changement sont présentées dans l'annexe A (figures S2 et S3). Nous n'avons pas observé de différence significative entre ces sous-groupes (tests du logrank). Les résultats de ces analyses retracent aux patients remplissant les critères de l'ASAS ou NYm, étaient donc cohérents avec les données de la population totale.

Pour les patients ayant arrêté leur premier anti-TNF en raison d'un manque d'efficacité (n = 137), le temps sous traitement moyen était de 15,8 mois (ET 14,8) dans les cas de passage d'un ACM à un RS et de 16,4 mois (ET 13,3) dans les cas de passage d'un RS à un ACM (figure 3). Pour les patients passés d'un ACM à un autre, la durée du traitement était plus courte (moyenne 14,4 mois [ET 12,7]), sans significativité statistique (p = 0,47).

Le maintien thérapeutique du second anti-TNF n'était pas influencé par le mode d'action ou le type d'anti-TNF (p = 0,7301 et p = 0,1674) ni par le motif de l'arrêt du premier anti-TNF (moyenne pour l'échec primaire 14,6 mois ; échec secondaire 15,1 mois ; effets indésirables 18,2 mois, p = 0,3520) (figure 4).

#### *Facteurs déterminants du temps sous traitement du second anti-TNF*

Les analyses univariées ont montré que le maintien thérapeutique du second anti-TNF était meilleur chez les patients de < 41 ans comparativement à ceux de > 50 ans (HR = 10, IC 95 % 1,386-72,25, p = 0,0224), avec une tendance pour le genre masculin (p = 0,0541). Le maintien thérapeutique ne différait pas selon le phénotype de la SpA, le statut HLA-B27, le tabagisme, le motif d'arrêt du premier anti-TNF, le respect des critères de l'ASAS ou NYM, la CRP à l'inclusion, le score BASDAI, la prise concomitante de méthotrexate ou d'AINS, la durée de prise ou le mode d'action du premier anti-TNF ou la durée des symptômes (annexe A, tableau S2).

L'analyse multivariée incluant le sexe, l'âge au diagnostic de la SpA et le centre a confirmé qu'un âge < 41 ans au moment du diagnostic était prédictif d'un meilleur maintien thérapeutique du second anti-TNF (HR = 7,5, IC 95 % 0,99-57,4, p = 0,014), ce qui n'était pas le cas du genre masculin (HR = 1,8, IC 95 % 0,7-4,5).



## Discussion

Dans notre étude observationnelle, 244 patients atteints de SpA ont été suivis pendant une période moyenne de 32 mois après l'instauration du premier anti-TNF. Les caractéristiques des patients étaient cohérentes avec les données françaises publiées sur les spondyloarthrites [15,16]. La durée moyenne du premier anti-TNF était de 21,7 mois, sans différence significative selon le mode d'action. Parmi ces 244 patients, 143 (59 %) ont reçu un second anti-TNF. Le maintien thérapeutique moyen était significativement plus court pour le second anti-TNF (15,4 mois) que pour le premier. La durée du traitement par le second anti-TNF n'était pas influencée par le genre, la durée des symptômes, le motif de l'arrêt du premier anti-TNF, le changement de mode d'action, le phénotype de la SpA, le statut HLA-B27, le tabagisme ou le respect des critères de classification. Seul l'âge < 41 ans au moment du diagnostic de la SpA a été associé de manière significative à un meilleur maintien du second anti-TNF.

En ce qui concerne le premier traitement par anti-TNF, les taux de maintien varient selon les pays, probablement en raison des restrictions et des recommandations particulières des agences nationales des médicaments. Dans une étude observationnelle australienne, 12 % des patients atteints de SpA avaient changé d'anti-TNF un an après l'instauration du premier [17]. Les taux de rétention du premier anti-TNF figurant dans le registre ATTRA étaient de 84 % à un an, de 76 % à deux ans et de 72 % à trois ans, soit meilleurs que ceux rapportés pour la polyarthrite rhumatoïde [10]. Dans une étude coréenne, 26 % des patients étaient passé d'un premier anti-TNF à un second après 57,2 mois de suivi [18]. Le premier anti-TNF prescrit était l'infliximab, suivi par l'éta nercept et l'adalimumab, contrairement à notre étude où les anti-TNF prescrits étaient, par fréquence décroissante, l'adalimumab, l'éta nercept, le golimumab et l'infliximab. Cette différence peut s'expliquer par le fait que l'administration sous-cutanée est généralement privilégiée, en première intention, en France (pour des raisons à la fois économiques et de pratique clinique). Dans une étude française, menée en Auvergne [19], la durée moyenne du premier anti-TNF était de 69,7 mois, plus longue que celle observée dans notre étude (21,7 mois). Cette étude rétrospective avait une période de recrutement plus étendue (2001 à 2015) que la nôtre (2013 et 2014). Cette différence peut s'expliquer de la manière suivante : les options thérapeutiques pour la SpA étaient moins nombreuses dans les années 2000, incitant les rhumatologues à maintenir les traitements le plus longtemps possible. Une étude coréenne a décrit une durée moyenne plus longue

(84 mois) probablement imputable à la période de recrutement (2003 à 2011) et aux recommandations nationales [20].

Dans une étude australienne [17], les taux de rétention après un et deux ans étaient meilleurs pour l'étanercept que pour l'infliximab ou l'adalimumab : 83 % des patients sous étanercept le prenaient toujours après un an et 58 % après deux ans. Ces résultats sont comparables à ceux d'une étude finlandaise qui a montré un temps sous traitement plus long pour l'étanercept et l'adalimumab que pour l'infliximab [9].

Tout comme dans notre étude, d'autres auteurs n'ont constaté aucune influence du mode d'action du premier anti-TNF sur son maintien thérapeutique [10].

Au total, 59 % de nos patients ont reçu un second anti-TNF. Le motif de l'arrêt du premier anti-TNF était l'absence secondaire d'efficacité (44 %), suivie par l'absence primaire d'efficacité (38 %). Ces résultats sont proches de ceux indiqués dans le registre DANBIO : le premier motif d'arrêt du premier anti-TNF était la perte d'efficacité (56 %), suivie par les effets indésirables (27 %) [21]. D'autres études observationnelles telles que celle du registre ATTRA ont désigné les effets indésirables comme principal motif d'arrêt (30,4 %) [10].

Dans la présente étude, le maintien thérapeutique était significativement plus court pour le second anti-TNF que pour le premier, ce qui a déjà été décrit dans d'autres études observationnelles [9,21–26]. De fait, dans le registre DANBIO, la durée médiane de rétention était plus courte pour le second anti-TNF que pour le premier : 1,6 ans (IC 95 % 1,0-2,2) contre 3,1 ans (2,6-3,7) [21]. Dans l'étude de Lie *et al.*, le taux de rétention était plus élevé pour le premier anti-TNF que pour le second : 76 % et 67 % après un an et 65 % et 60 % après deux ans de suivi [22]. Des résultats identiques ont été rapportés dans le rhumatisme psoriasique, avec une durée médiane de rétention de 2,2 ans (IC 95 % 1,9-2,5) pour le premier anti-TNF et de 1,3 ans (1,0-1,6) pour le second [23].

Nous avons identifié un seul facteur associé à un meilleur maintien thérapeutique du second anti-TNF, à savoir l'âge < 41 ans au diagnostic de la SpA, après ajustement selon le centre et le genre. Le changement de mode d'action entre le premier et le second traitement n'était pas été associé à un meilleur maintien du second anti-TNF, même chez les patients ayant arrêté le premier en raison d'un manque d'efficacité. Ces résultats sont conformes à ceux rapportés par Sparado *et al.*, n'indiquant aucune différence dans les taux de rétention du second anti-TNF entre les patients passant de l'infliximab à l'adalimumab et ceux passant de l'étanercept à l'adalimumab [27]. Dans l'étude auvergnate [19] cependant, le maintien était plus long pour

les patients passant d'un ACM à un autre ACM que pour ceux passant d'un RS à un ACM ou inversement.

Dans notre étude, le genre, le phénotype de la SpA, le statut HLA-B27, le tabagisme, le respect des critères de l'ASAS ou NYm, l'activité de la maladie (BASDAI, CRP), le motif de l'arrêt du premier anti-TNF et les traitements concomitants (méthotrexate et AINS) n'ont pas eu d'influence sur le temps sous traitement du second anti-TNF. Ces résultats peuvent être liés à un manque de puissance de notre étude imputable aux taux élevés de données manquantes pour les 143 patients ayant reçu un second anti-TNF : scores BASDAI (58 %), tabagisme (50 %), statut HLA-B27 (17 %) et taux de CRP (66 %). En tout état de cause, les données publiées ne sont pas cohérentes sur ce point et certaines suggèrent que le tabagisme pourrait avoir une influence sur l'efficacité de l'anti-TNF. Le taux élevé de données manquantes sur le statut tabagique (proche de 50 %) peut expliquer que l'exposition au tabac n'ait pas eu d'effet sur le maintien thérapeutique dans notre étude. Cependant, des données récentes ont suggéré que le tabagisme peut avoir une influence sur l'activité de la maladie à six mois chez des patients sous anti-TNF, sans influence significative sur le maintien thérapeutique [28].

Dans l'étude de Gulyas *et al.*, un âge plus élevé à l'instauration du premier anti-TNF (âge moyen 42,5 ans [ET 12,6] contre 38,8 ans [ET 11,2]) était un facteur de risque d'arrêt du médicament [29].

Dans le registre ATTRA, il n'a pas été observé d'effet du score BASDAI et de la durée de la maladie sur le temps sous traitement. Le sexe féminin et l'inflammation biologique ont en revanche été associés à l'arrêt de l'anti-TNF [10]. Dans le registre DANBIO, seul le sexe masculin, un faible score BASFI, un traitement par adalimumab et l'infliximab comme premier anti-TNF ont été associés à un temps sous traitement plus long. Le taux de CRP à l'instauration du traitement, le score BASDAI, un traitement concomitant par méthotrexate et le motif de l'arrêt du premier anti-TNF n'ont pas eu d'incidence sur le temps sous traitement du second anti-TNF [21]. Dans le registre suisse cependant, la durée médiane de prise du second anti-TNF était de 1,1 an après un échec primaire du premier, mais de 3,8 ans après un échec secondaire ( $p = 0,003$ ) [30].

Dans le rhumatisme psoriasique, les patients de sexe masculin, ceux présentant peu d'articulations douloureuses et le score de fatigue le plus faible avaient un meilleur maintien thérapeutique de leur second anti-TNF, de même que ceux qui avaient commencé à prendre le médicament précocement [25]. D'autres travaux, par exemple l'étude norvégienne basée sur

les données du registre NOR-DMARD [26] ont mis en évidence l'absence d'effet du motif d'arrêt du premier anti-TNF sur la durée du second.

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude évaluant l'effet du changement de mode d'action entre le premier anti-TNF et le second sur le maintien thérapeutique du second anti-TNF en pratique quotidienne, avec un taux élevé de participation des rhumatologues et des patients (89 %). Pour limiter le biais de sélection, la liste des patients ayant débuté un premier anti-TNF en 2013 ou 2014 a été obtenue dans le registre d'éducation thérapeutique des centres d'Orléans et Tours. Le plus grand nombre de patients du centre de Tours par rapport à Orléans et Blois a induit un « effet de centre » que nous avons ajusté dans le modèle multivarié. Les patients étaient aussi nombreux dans les groupes « changement de mode d'action » et « sans changement de mode d'action ». Le recueil des données a été standardisé pour limiter le biais de classification. Les limites de cette étude sont liées au biais de rappel et aux taux de données manquantes imputables à la méthodologie rétrospective, ce qui peut avoir influencé l'analyse des facteurs intervenant sur le maintien du second anti-TNF, avec un manque de puissance possible.

Cette étude observationnelle menée en pratique courante confirme que le maintien du premier anti-TNF est meilleur que celui du second chez les patients atteints de SpA. Un changement ou le maintien du mode d'action entre le premier et le second anti-TNF n'influence pas la durée du second anti-TNF. Seul un âge < 41 ans au moment du diagnostic semble influencer la durée du second anti-TNF.

**Remerciements :** nous remercions tous les patients qui ont accepté de participer et les rhumatologues suivants : le professeur Mulleman et les docteurs Mammou, Chu Miow Lin, Melet, Butin, Badaoui, Tauveron, Phan Van, Soutif, Saudeau, Jacquot, Bethueil, Védère, Amoudry, Daudin, Rohart, Benoist, Rist, Martailé, Fuzibet, Ducourau, Lespessailles, Loiseau-Peres, Metriter, Caplan, Corondan, Benhamou, Tourlière, Hesbert, Berger, Veillon, Le Guilchard, Jollivet, Bordet, Quennesson, Rouet-Quennesson et Bruneau-Engalenc.

**Sources de financement :** aucune.

**Conflits d'intérêts :** aucun.

#### **Déclaration d'intérêts**

C. Salliot déclare des honoraires versés par Roche-Chugai, Novartis et Bristol-Myers Squibb et des contrats de prestations de conseil/comité consultatif avec UCB Pharma et Bristol-Myers Squibb.

P. Goupille déclare des contrats de prestations de conseil/comité consultatif avec AbbVie, Biogaran, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly and Company, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Chugai et UCB Pharma.

L. Andras perçoit des honoraires d'AbbVie, Amgen, Pfizer, Roche-Chugai, UCB et ses frais de participation à des événements scientifiques médicaux sont pris en charge par AbbVie, BMS, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Roche-Chugai, UCB et TRB Chemedica.

C. Pereira-Gillion n'a aucun conflit d'intérêts à déclarer.

F. Krajewski n'a aucun conflit d'intérêts à déclarer.

### **Annexe A. Matériel complémentaire**

Du matériel complémentaire (figures S1-S3, tableaux S1-S2) accompagnant cet article est disponible sur ...

## Références

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;79:534-5.
2. Wendling D, Lukas C, Paccou J, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2014;81:6-14.
3. Wendling D, Lukas C, Prati C, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2018;85:275-84.
4. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, 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;70:905-8.
5. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
6. Wendling D, Claudepierre P, Toussiro E, Streit G, Prati C, Ornetti P. Agents anti-TNFα et traitement des spondylarthropathies. *Médecine thérapeutique* 2007;13:6.
7. Dougados M, Braun J, Szanto S, 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;51:1687-96.
8. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, 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:R94.
9. Heinonen AV, Aaltonen KJ, Joensuu JT, et al. Effectiveness and Drug Survival of TNF Inhibitors in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Prospective Cohort Study. *J Rheumatol* 2015;42:2339-46.
10. Pavelka K, Forejtová S, Stolfa J, et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:958-63.
11. 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;45:491-7.
12. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.

13. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
14. 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;27:361-8.
15. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1431-5
16. Dougados M, D'Agostino MA, Benessiano J, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine*. 2011 Dec;78:598-603.
17. Nell-Duxneuner V, Schroeder Y, Reichardt B, Bucsics 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(:867-72.
18. Lee J-W, Kang J-H, Yim Y-R, et al. Predictors of Switching Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients with Ankylosing Spondylitis. *PLoS ONE* 2015;10:e0131864.
19. Soubrier M, Pereira B, Fan A, 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* 30 août 2018;
20. Kang J-H, Park D-J, Lee J-W, et al. Drug survival rates of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Korean Med Sci* 2014;29:1205-11.
21. Glinborg B, Østergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1149-55.
22. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:157-63.
23. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum* 2013;65:1213-23.
24. Kristensen LE, Lie E, Jacobsson LTH, 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;43:81-7.
25. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:343-50.

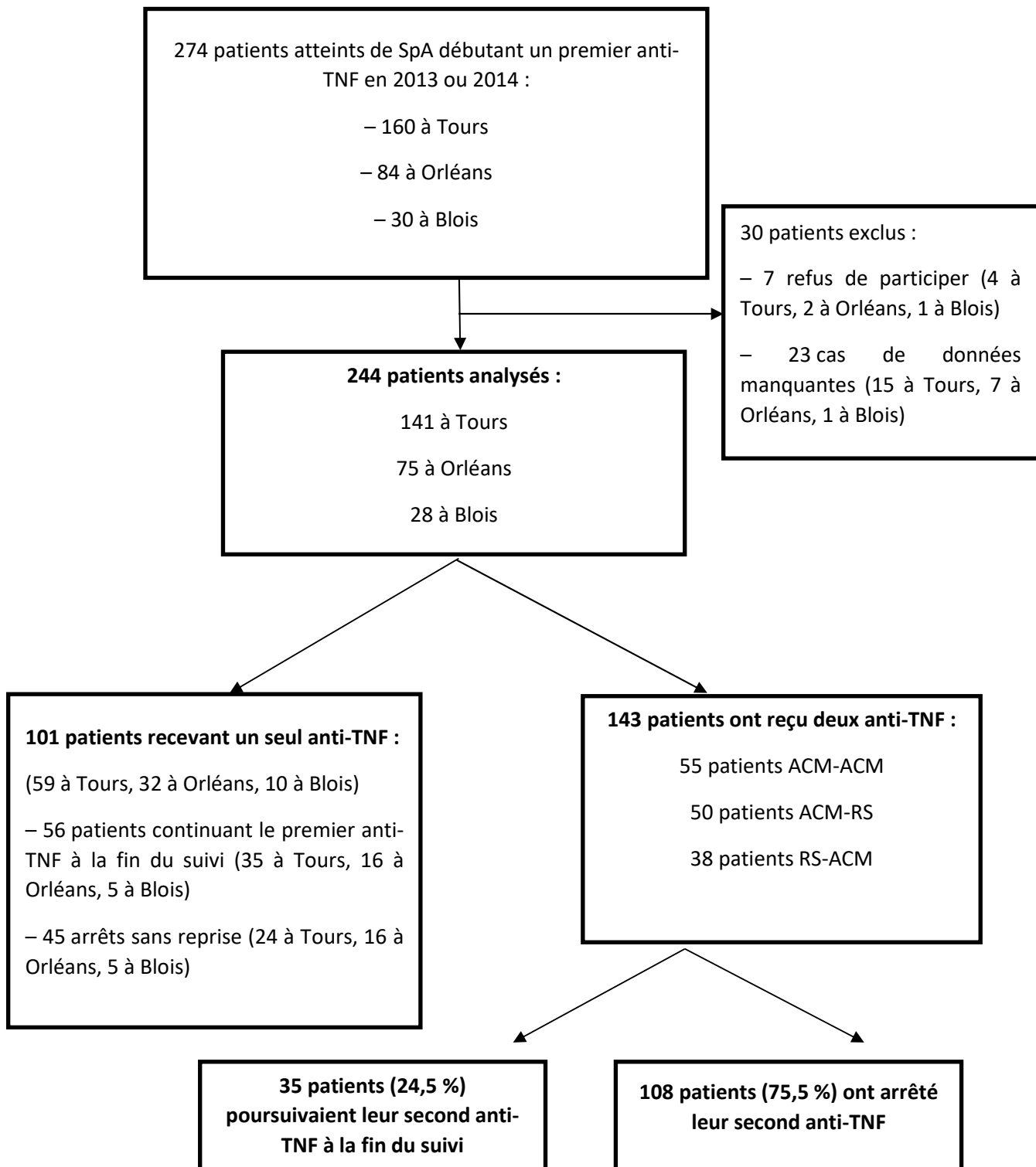
26. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1840-4.
27. Spadaro A, Punzi L, Marchesoni A, et al. Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1107-11.
- 28 Yahya F, Gaffney K, Hamilton L, et al; for BRITSpA. Tumour necrosis factor inhibitor survival and predictors of response in axial spondyloarthritis-findings from a United Kingdom cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 ;57:619-624
29. Gulyas K, Bodnar N, Nagy Z, et al. Real-life experience with switching TNF- $\alpha$  inhibitors in ankylosing spondylitis. *Eur J Health Econ* 2014;15 Suppl 1:S93-100.
30. Ciurea A, Exer P, Weber U, 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.



**Tableau 1.** Caractéristiques des patients ayant reçu un second anti-TNF, par type de changement (n = 143)

		Changement ACM-ACM, n = 55	Changement ACM-RS ou RS-ACM, n = 88
Femmes, n (%)		41 (74,5)	65 (73,9)
Âge à l'instauration du premier anti-TNF (ans), moyenne (ET)		44,3 (13,2)	44,2 (10,91)
Âge à l'instauration du second anti-TNF (ans), moyenne (ET)		45,4 (13,1)	45,4 (10,92)
Âge au diagnostic de la SpA, moyenne (ET)		42,8 (13,1)	42 (11,21)
Durée des symptômes avant instauration du premier anti-TNF (mois), moyenne (ET)		55,8 (52,7)	44,7 (44,2)
Durée des symptômes avant instauration du second anti-TNF (mois), moyenne (ET)		69,5 (54,4)	55,9 (44,0)
Centre, n (%)	Orléans	18 (32,7)	27 (30,7)
	Tours	35 (63,6)	45 (51,1)
	Blois	2 (3,6)	16 (18,2)
Phénotype de la SpA, n (%)	Axiale radiographique	27 (49,1)	38 (41,2)
	Axiale non radiographique	7 (12,7)	13 (14,8)
	Arthrite érosive	0 (0)	6 (6,8)
	Arthrite non érosive	4 (7,3)	5 (5,7)
	Enthésitique	1 (1,8)	2 (2,3)
	Mélange	16 (29,1)	24 (27,3)
Positivité HLA-B27, n (%) (n = 119)		16/43 (37,2)	38/76 (50,0)
Critères de classification de l'ASAS remplis, n (%)		43 (78,2)	69 (78,4)
Critères de classification NYm remplis, n (%)		27 (49,1)	38 (43,2)
Motif d'arrêt du premier anti-TNF, n (%)	Échec primaire	18 (32,7)	36 (40,9)
	Échec secondaire	27 (49,1)	36 (40,9)
	Problème de sécurité	9 (16,4)	16 (18,2)
	Rémission	1 (1,8)	0
Fumeur à l'inclusion, n (%) (n = 74)	Non	21/27 (77,8)	25/47 (53,2)
	Oui	6/27 (22,2)	22/47 (46,8)
Prise d'AINS à l'inclusion, n (%)	Non	26 (47,3)	34 (38,6)
	Oui	29 (52,7)	54 (61,4)
Prise de MTX à l'inclusion, n (%)	Non	44 (80)	72 (81,8)
	Oui	11 (20)	16 (18,2)
BASDAI à l'instauration du premier anti-TNF, moyenne (ET)		5,9 (1,7)	6,4 (1,54)
BASDAI à l'instauration du second anti-TNF, moyenne (ET)		6,7 (1,3)	6,1 (1,41)
CRP à l'instauration du premier anti-TNF (mg/l), moyenne (ET)		5,6 (10,1)	6,6 (12,41)
CRP à l'instauration du second anti-TNF (mg/l), moyenne (ET)		6,5 (11,2)	6,3 (12,03)
Durée de prise du second anti-TNF (mois), moyenne (ET)		36,2 (32,9)	40,8 (35,8)

ET : écart-type ; ASAS : *Assessment of SpondyloArthritis Society* ; NYm : critères de New York modifiés ; HLA-B27 : antigène leucocytaire humain B27 ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; BASDAI : score d'activité de la maladie *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* ; CRP : protéine réactive C ; ACM : anticorps monoclonal, RS : récepteur soluble.



**Figure 1.** Diagramme de flux des patients atteints de spondyloarthrite (SpA).

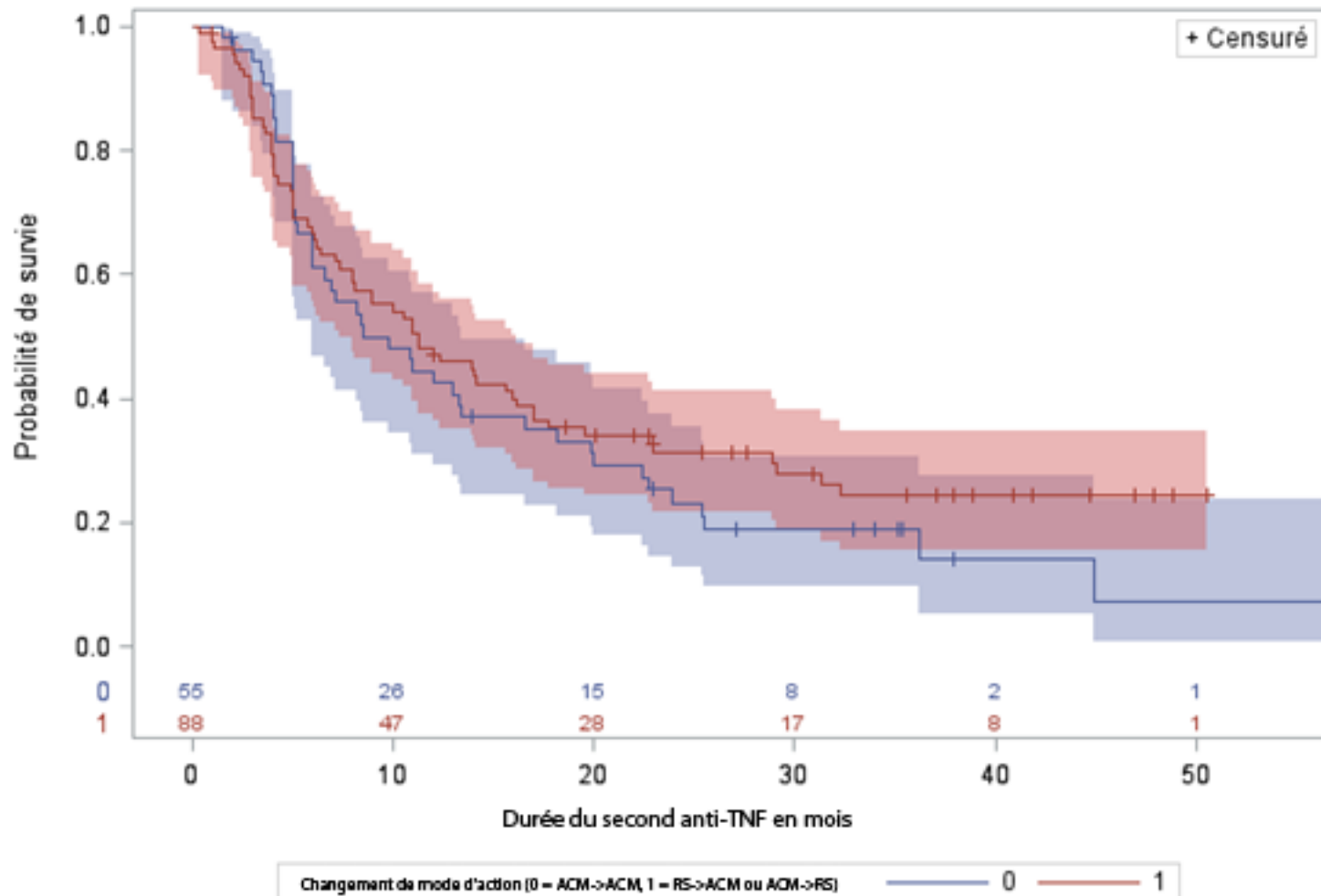
Anti-TNF : inhibiteur du TNF ; ACM : anticorps monoclonal ; RS : récepteur soluble.

**Figure 2.** Maintien thérapeutique du second anti-TNF par type de changement entre le premier anti-TNF et le second (ACM→ACM en bleu, ACM→RS ou l'inverse en rouge).

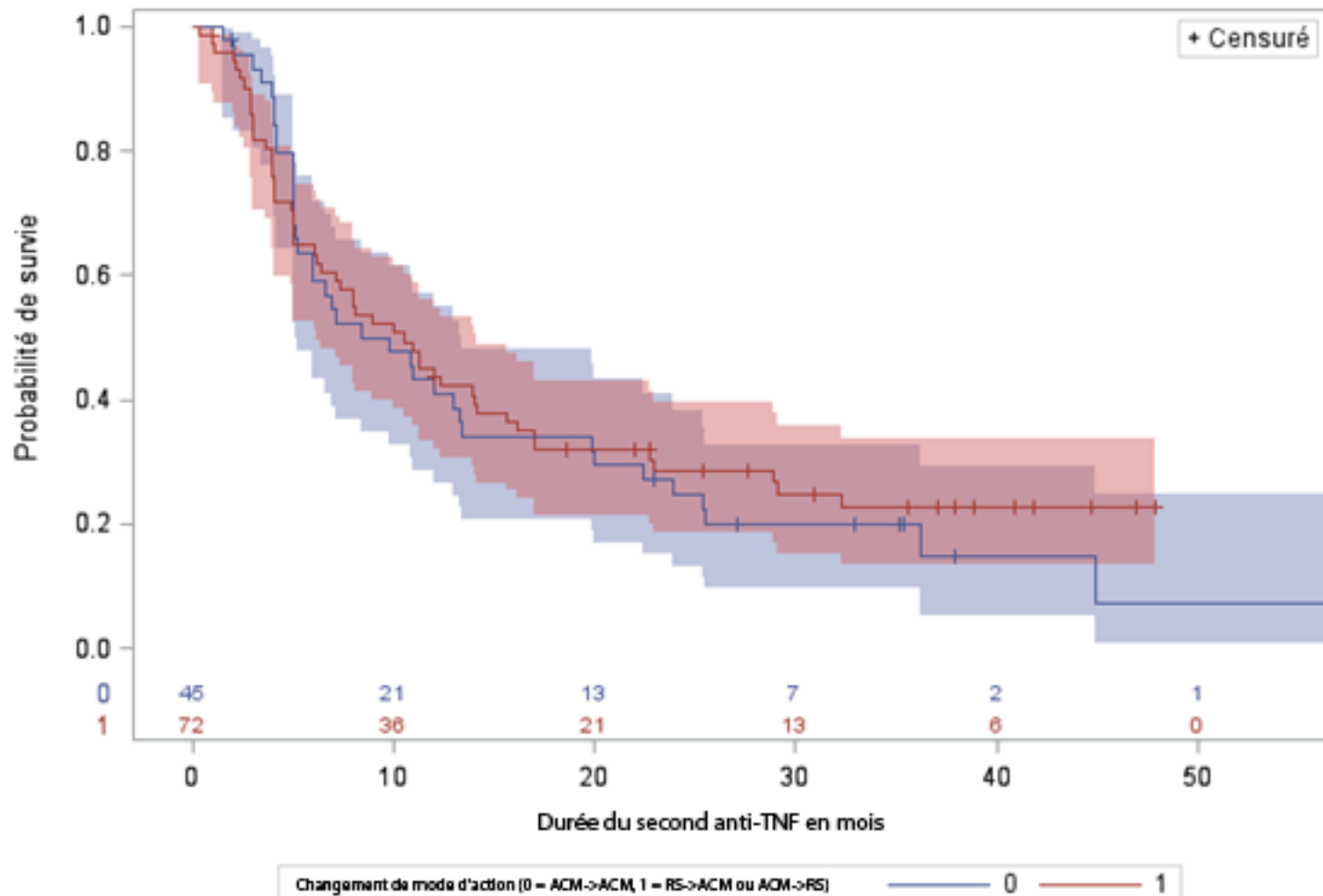
**Figure 3.** Maintien thérapeutique du second anti-TNF par type de changement entre le premier anti-TNF et le second (ACM→ACM en bleu, ACM→RS et l'inverse en rouge) chez les patients ayant arrêté le premier en raison d'un manque d'efficacité (n = 137).

**Figure 4.** Maintien thérapeutique du second anti-TNF selon le motif d'arrêt du premier (échec primaire en bleu, échec secondaire en rouge et effets indésirables en vert).

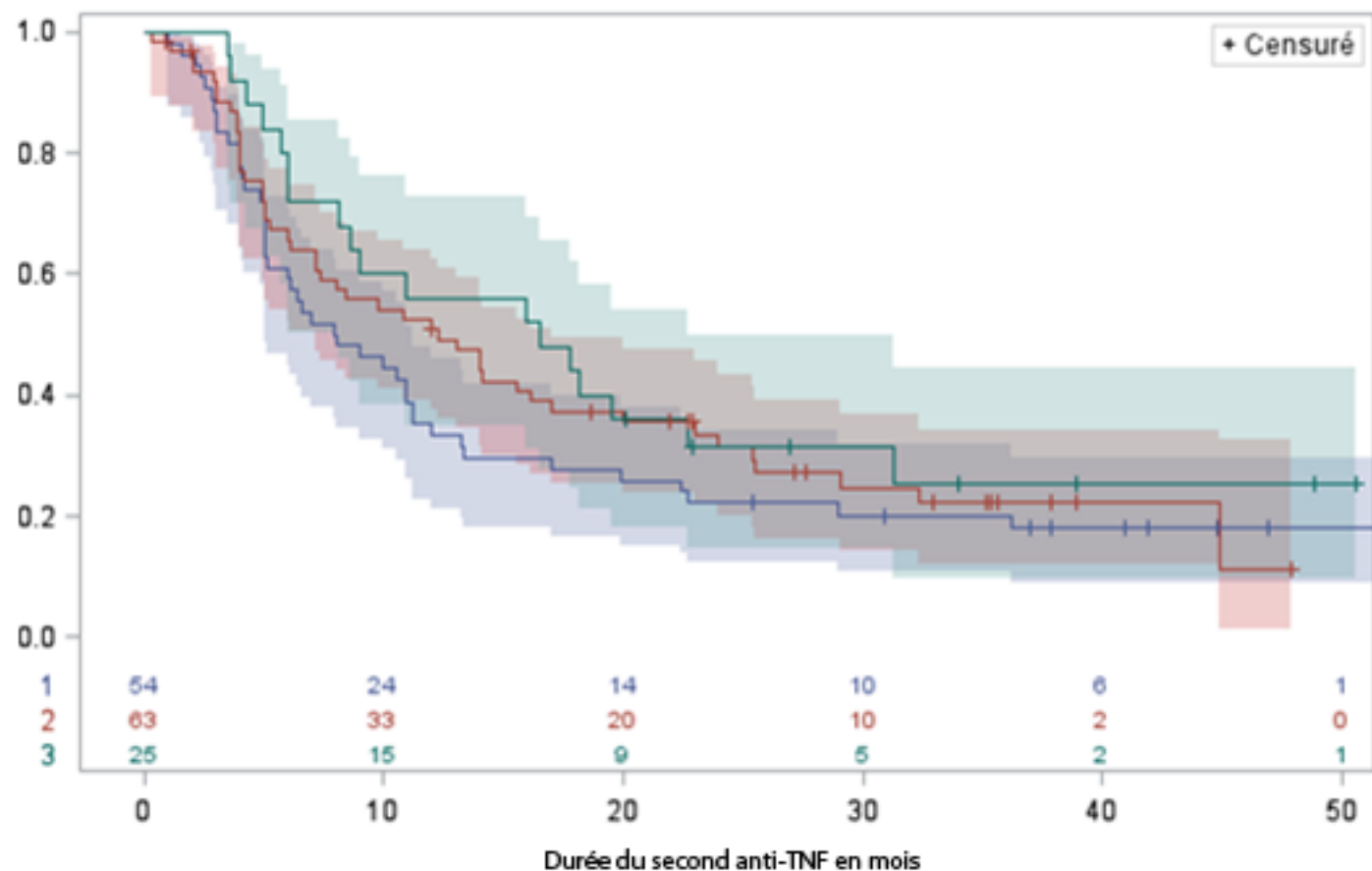
**Estimations de survie de Kaplan-Meier**  
Avec nombre de sujets à risque et intervalle de confiance à 95%



**Estimations de survie de Kaplan-Meier**  
 Avec nombre de sujets à risque et intervalle de confiance à 95%



Probabilité de maintien du traitement



Motif d'arrêt du premier anti-TNF (1 : échec primaire ; 2 : échec secondaire ; 3 : effets indésirables)

— 1 — 2 — 3