

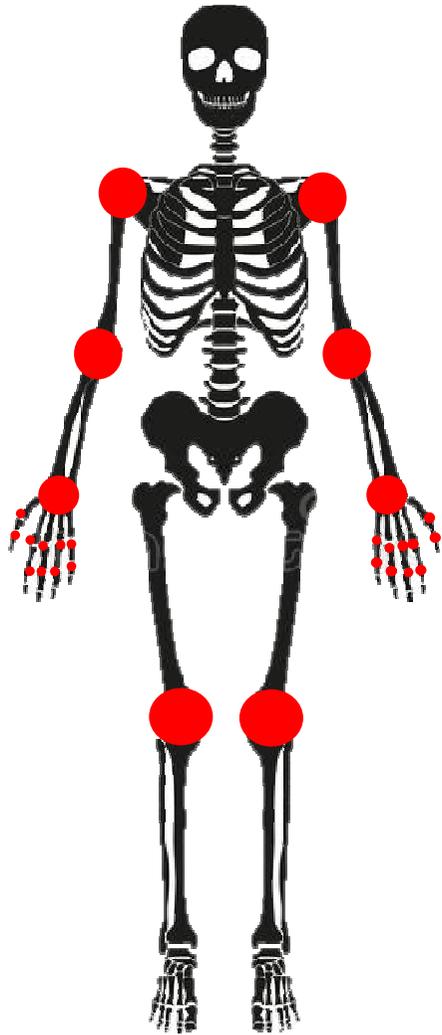


Analyse de l'hétérogénéité de la réponse aux anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde et de l'influence des facteurs démographiques et liés à la maladie.

Soutenu le 05/10/2018

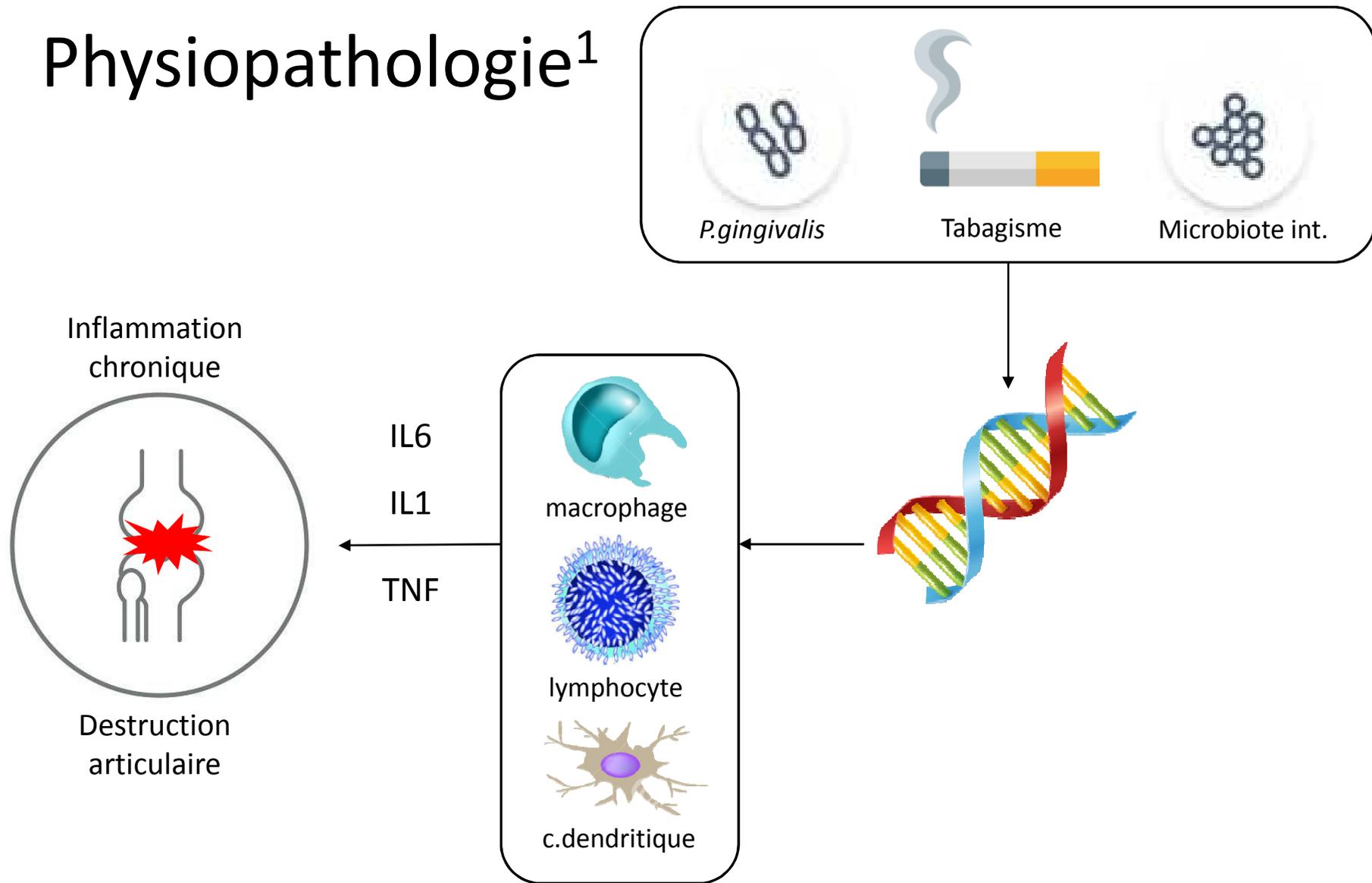
Sophie Derolez

Introduction



Activité	DAS28	SDAI	CDAI
Rémission	< 2,6	< 3,3	< 2,8
Faible	2,6-3,2	3,3-11	2,8-10
Modérée	3,2-5,1	11-26	10-22
Forte	> 5,1	> 26	> 22

Physiopathologie¹



(1) Iain-2011-NEJM

➤ TNF = pilier de la réponse inflammatoire

➤ anti-TNF =

- infliximab (IFX)
- adalimumab (ADA)
- etanercept (ETN)
- golimumab (GOL)
- certolizumab (CTZ)



Variabilité de la réponse aux anti-TNF

Sexe¹
Poids²
Age³

Tabagisme⁴
Activité physique⁵

Durée de la maladie⁶
Statut FR et anti-CCP⁷
Activité de la maladie⁸
Inflammation⁹

(1) Jawaheer-2012-J.Rheumatol., Atzeni-2014-JBS, Conigliaro-2017-Isr.Med.Assoc. (2) Lupoli-2016-ArthritisResTher., Mostaffa-2017-JEurAcadDermatolVenereol, Passot-2016-MAbs, Wade-2015-JClinPharmacol, (3) Sugihara-2016-DrugsAging, (4) Hyrich-2006-Rheumatology, Matthey-2009-J.Rheumatol., Abhishek-2010-J.Clin.Rheumatol. (5) Salgado-2015-Curr.Pharm.Des, Eurenus-2005-ArthritisRheum, (6) Stoffer-2016-ARD, Anderson-2000-ArthritisRheum, (7) Canhao-2012-Rheumatology, Gibbons-2009-BioDrugs, Salgado-2014-JBS, Martin-mola-2016-RheumatolInt, Lv-2014-PLoSONE, (8) Kristensen-2008-Rheumatology, Iannonne-2014-ClinRheumatol, (9) Conigliaro-2017-Isr.Med.Assoc

Objectif

Etudier l'hétérogénéité de réponse aux anti TNF observée dans les méta-analyses publiées

*(Meta-épidemiological Approach of Heterogeneity of TNF efficacy in RA, **MAHRA**)*

Matériels et méthodes

Critères d'inclusion

- Revues systématiques et méta-analyses originales
- publiées sur Pubmed et Cochrane jusqu'au 30/11/2017
- ayant inclus des patients ayant une PR
- ayant évalué au moins un traitement anti-TNF versus un contrôle non anti-TNF
- sur un critère d'efficacité: ACR, DAS, SDAI, CDAI, inefficacité

Analyse statistique

Analyse de l'hétérogénéité présente dans les différentes méta-analyses, estimée par deux statistiques, la p-value du test Q de Cochran et le I^2

Description avec des statistiques descriptives

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

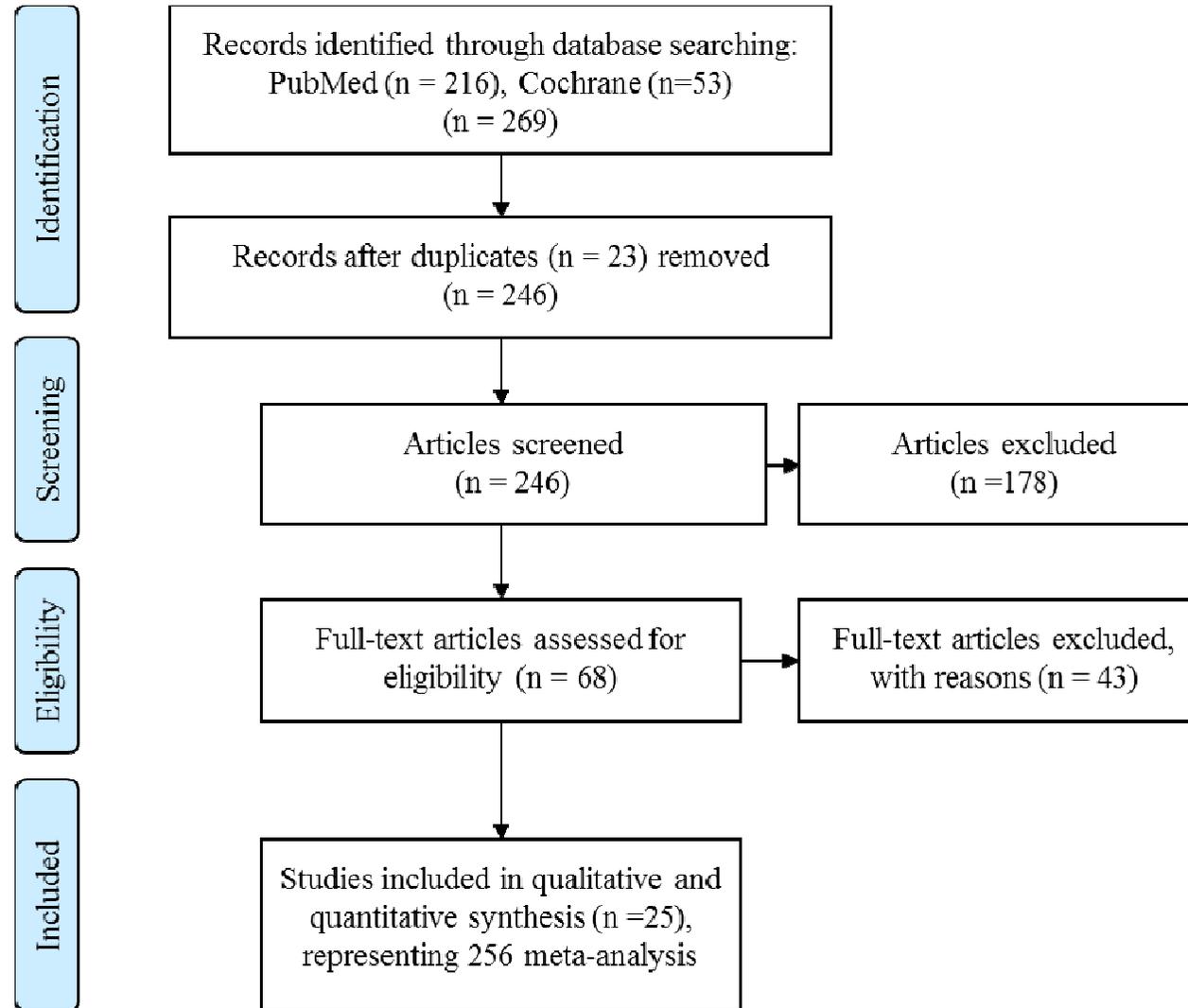
Statistique Q de Cochran

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

I^2 (« inconsistency »)

Résultats

Diagramme de flux



Résultats : description des 25 revues

-  modèle aléatoire
-  méthode de gestion de l'hétérogénéité
-  auteurs la discutaient

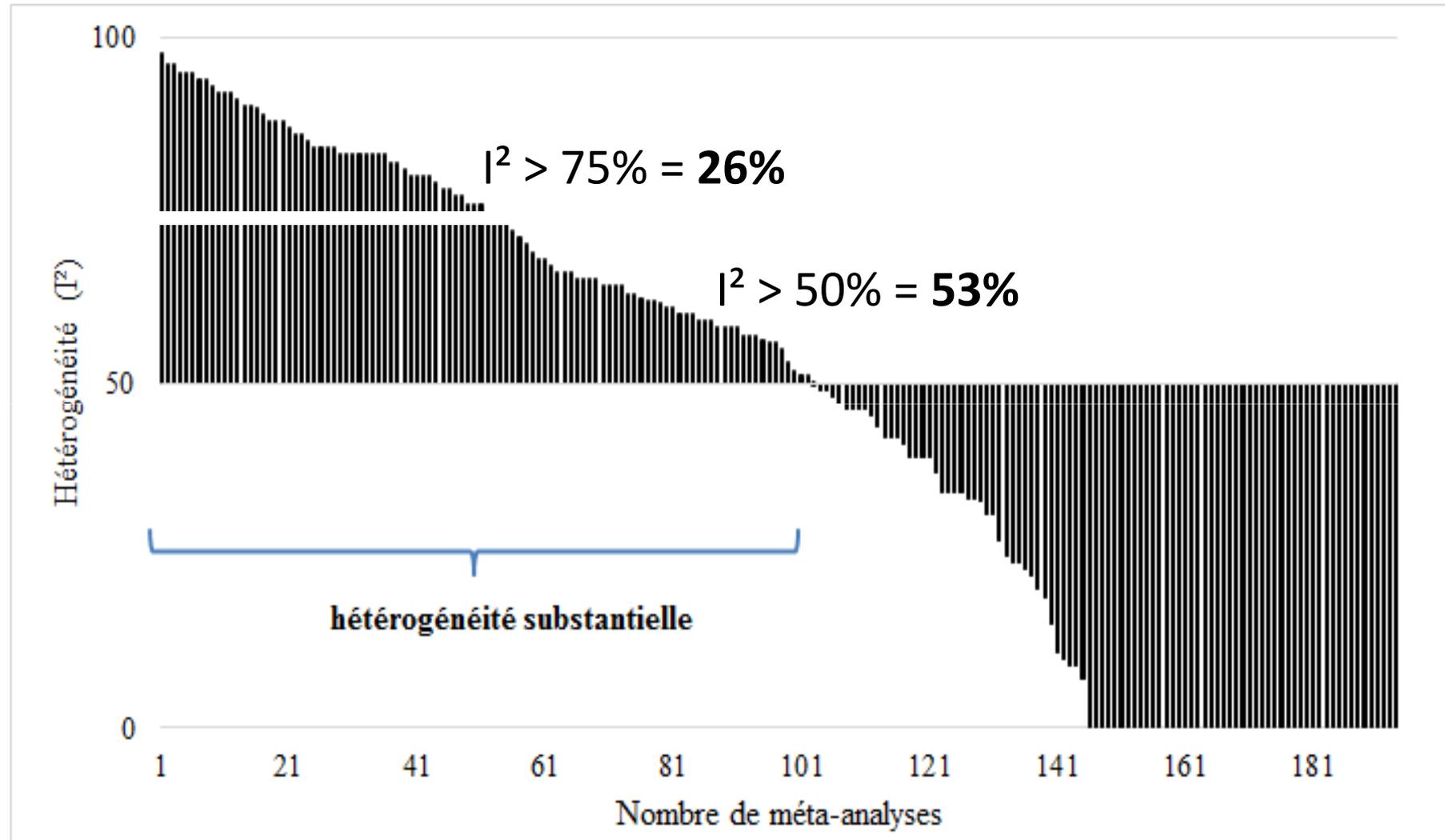
Facteurs de discussion :

- Facteurs liés à la maladie : Durée de la maladie, traitement précédent, utilisation concomitante de glucocorticoïdes et/ou de méthotrexate, réponse inadaptée à un traitement antérieur, sévérité de la maladie
- Démographiques : ethnie, âge
- Environnementaux : tabagisme, éthylisme, activité physique
- Facteurs liés aux études : niveaux de données, nombre d'études, suivi, moment d'évaluation

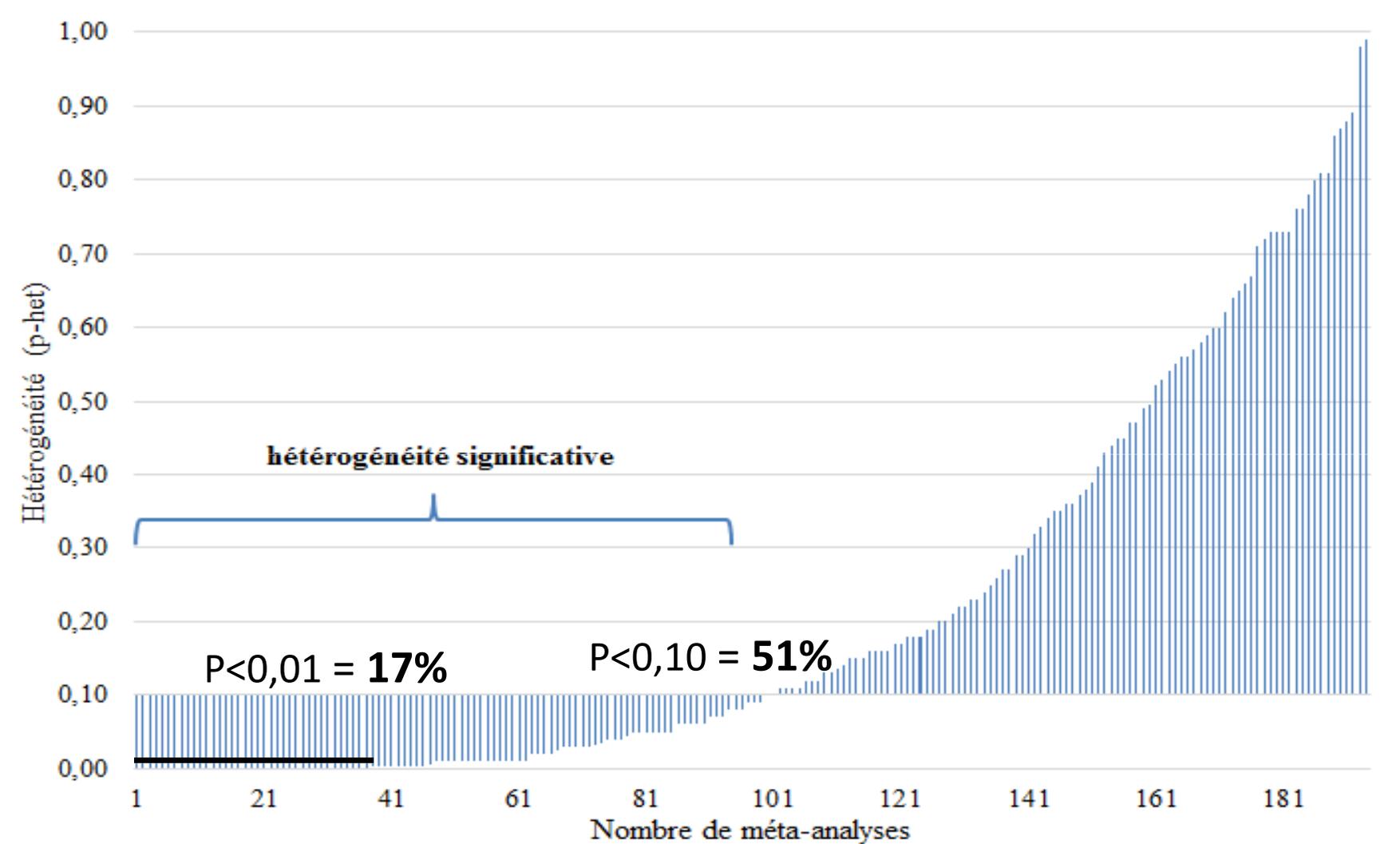
Résultats : description des 256 méta-analyses

Critères d'efficacité rapportés, N (%)	
ACR	203 (79)
EULAR	33 (13)
rémission/arrêt pour manque d'efficacité	10 (4)
DAS	10 (4)
Indice d'efficacité rapporté, N (%)	
RR ou OR	246 (96)
MD/WMD	10 (4)
N. essais dans les méta-analyses*, médiane (range)	4 (2 à 50)
N. patients dans les méta-analyses**, médiane (range)	1218 (145 à 18,628)
Rapportaient au moins une statistique d'hétérogénéité, N (%)	194 (76)
Présence d'une hétérogénéité, N (%)***	
importante, $I^2 > 75$	51 (26)
très significative, $p < 0,01$	33 (17)
$I^2 > 75$ et $p < 0,01$	31 (16)

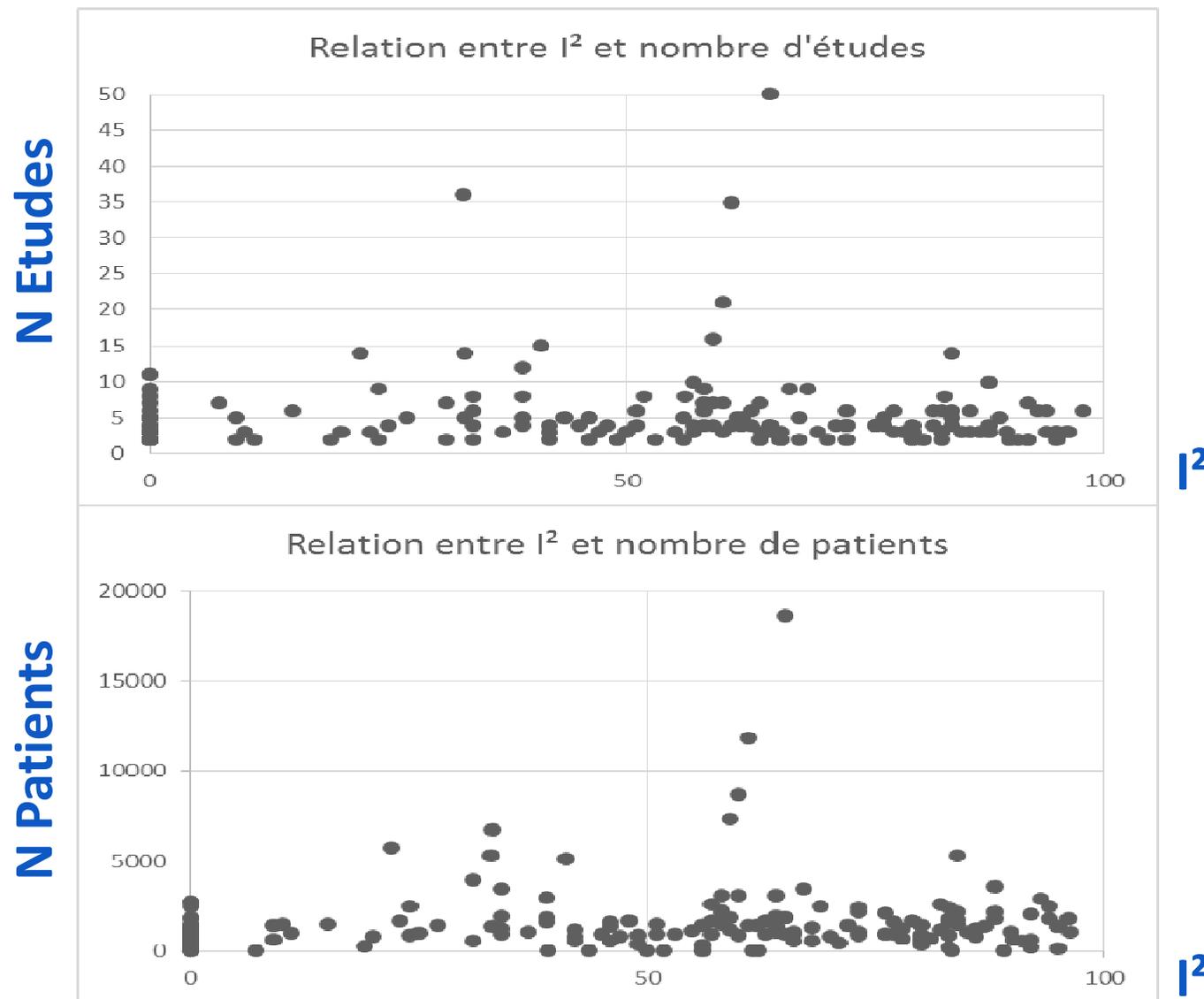
Résultats : hétérogénéité



Résultats : hétérogénéité



Résultats : hétérogénéité



Forces et limites de MAHRA

FORCES

- Seule étude sur le sujet
- Argument pour accéder aux données des essais cliniques randomisés sur le sujet (ex : MIDRA)

LIMITES

- Concordance entre l'hétérogénéité statistique et clinique non connue
- Intervalle de confiance du I^2 et τ^2 non exploré

Conclusion

Hétérogénéité clinique et statistique de la réponse aux anti-TNF dans la PR

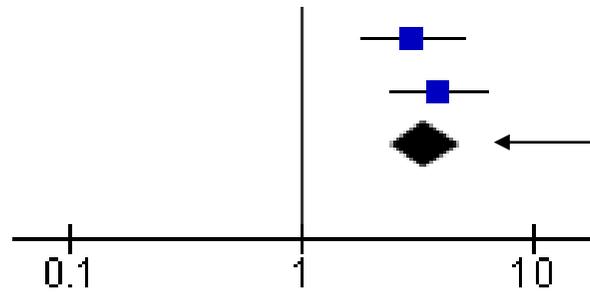
Pistes d'explication :

- Facteurs démographiques
- Environnementaux
- Facteurs liés à la maladie

Accès aux données des essais permettrait de quantifier cette influence (MIDRA)

Merci pour votre attention

Modèle à effet fixe



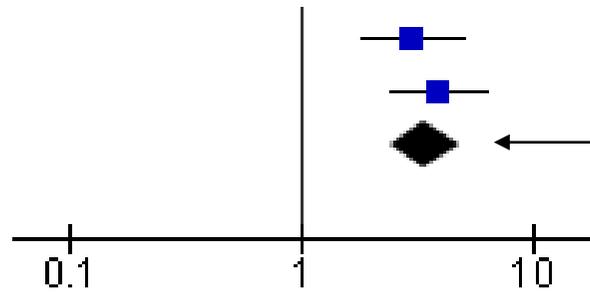
$$\hat{T}_i \sim N(T, v_i^2)$$

$$v_i^2$$

Effet moyen du
traitement estimé à
partir de toutes les
études

Part de variabilité
Intra-étude
(fluctuations d'échantillonnage)

Modèle à effet aléatoire



$$\hat{T}_i \sim N(T, \tau^2 + v_i^2)$$

Part d'Hétérogénéité expliquée

Inter-étude

(vraie variabilité du τ entre les différentes études)

Part de variabilité

Intra-étude

(fluctuations d'échantillonnage)

Nombre d'études incluses, médiane (range)	12 (3 à 90)
Modèle prévu, N (%)	
fixe	2 (8)
random	16 (64)
fixe et/ou random	6 (24)
non précisé	1 (4)
Statistique d'hétérogénéité utilisée, N (%)	
Q/test Q	4 (16)
I²	4 (16)
Q/test Q, I²	11 (44)
tau²	1 (4)
I², tau²	2 (8)
Au moins une méthode de gestion de l'hétérogénéité prévue, N (%)	17 (68)
Méthode de gestion de l'hétérogénéité, N (%)	
modèle à effet aléatoire	1 (4)
analyses en sous-groupes	10 (40)*
analyses de sensibilité	10 (40)
méta-régression	1 (4)
ne pas faire de méta-analyse	2 (8)
non précisé	8 (32)**
Rapportaient au moins une méta-analyse comportant un résultat hétérogène, N (%)	18 (72)
Ne rapportaient aucun indicateur d'hétérogénéité, N (%)	4 (16)
Hétérogénéité discutée, N (%)	13 (52)

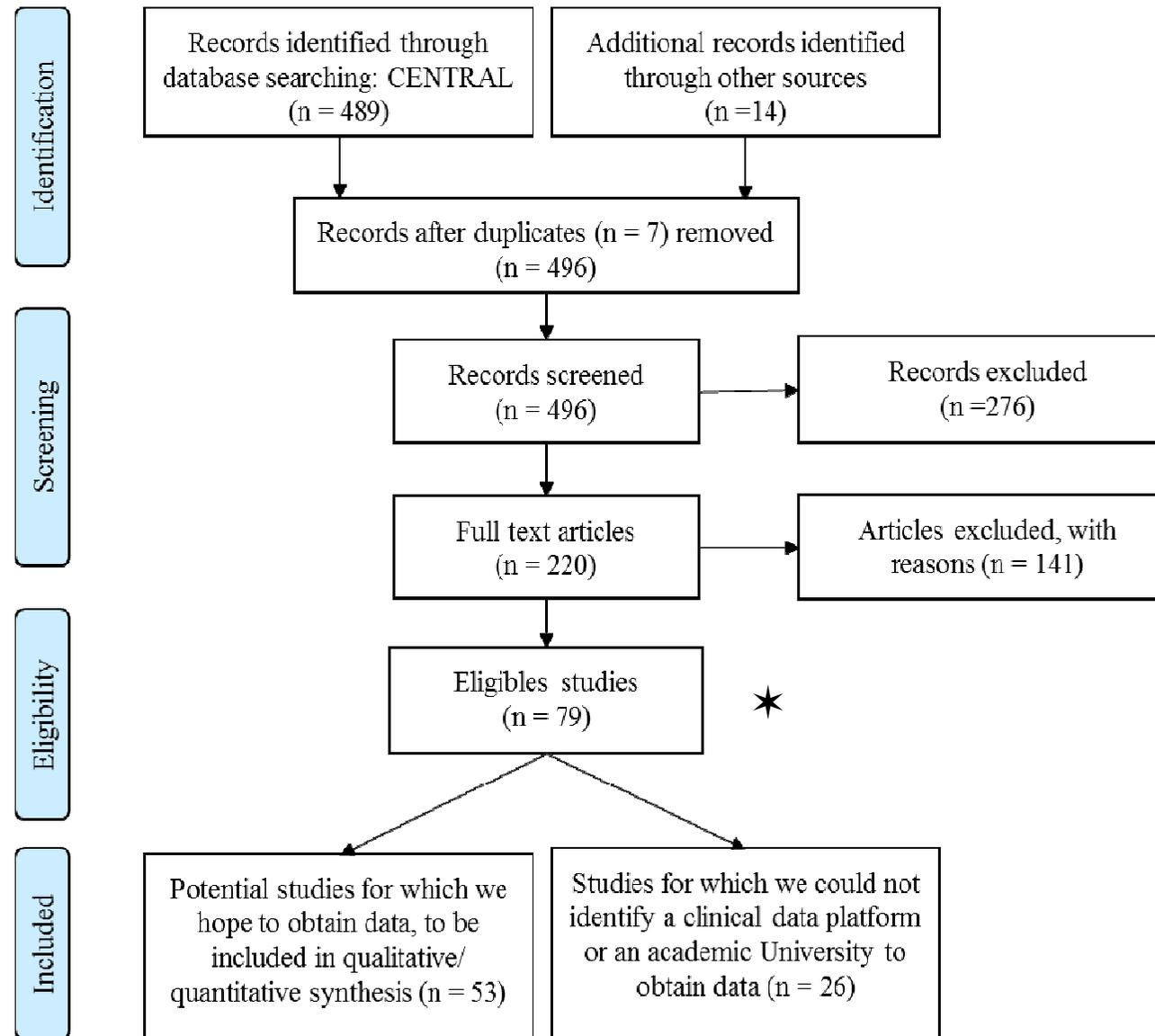
	N = 256
Critères d'efficacités rapportés, N (%)	
ACR	203 (79)
EULAR	33 (13)
rémission/arrêt pour manque d'efficacité	10 (4)
DAS	10 (4)
Indice d'efficacité rapporté, N (%)	
RR	161 (63)
OR	85 (33)
MD/WMD	10 (4)
Nombre d'essais inclus dans les méta-analyses*, médiane (range)	4 (2 à 50)
Nombre de patients inclus dans les méta-analyses**, médiane (range)	1218 (145 à 18,628)
Rapportaient au moins une statistique d'hétérogénéité, N (%)	194 (76)
Présence d'une hétérogénéité, N (%)***	
substantielle, $I^2 > 50$	102 (53)
importante, $I^2 > 75$	51 (26)
significative, $p < 0,10$	99 (51)
très significative, $p < 0,01$	33 (17)
$I^2 > 75$ et $p < 0,01$	31 (16)

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

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

Sophie Derolez, Theodora Bejan-Angoulvant, Denis Mulleman

Cette méta-analyse est réalisée selon les recommandations PRISMA et enregistrée dans la base de données PROSPERO sous le numéro CRD42018071079 en janvier 2018



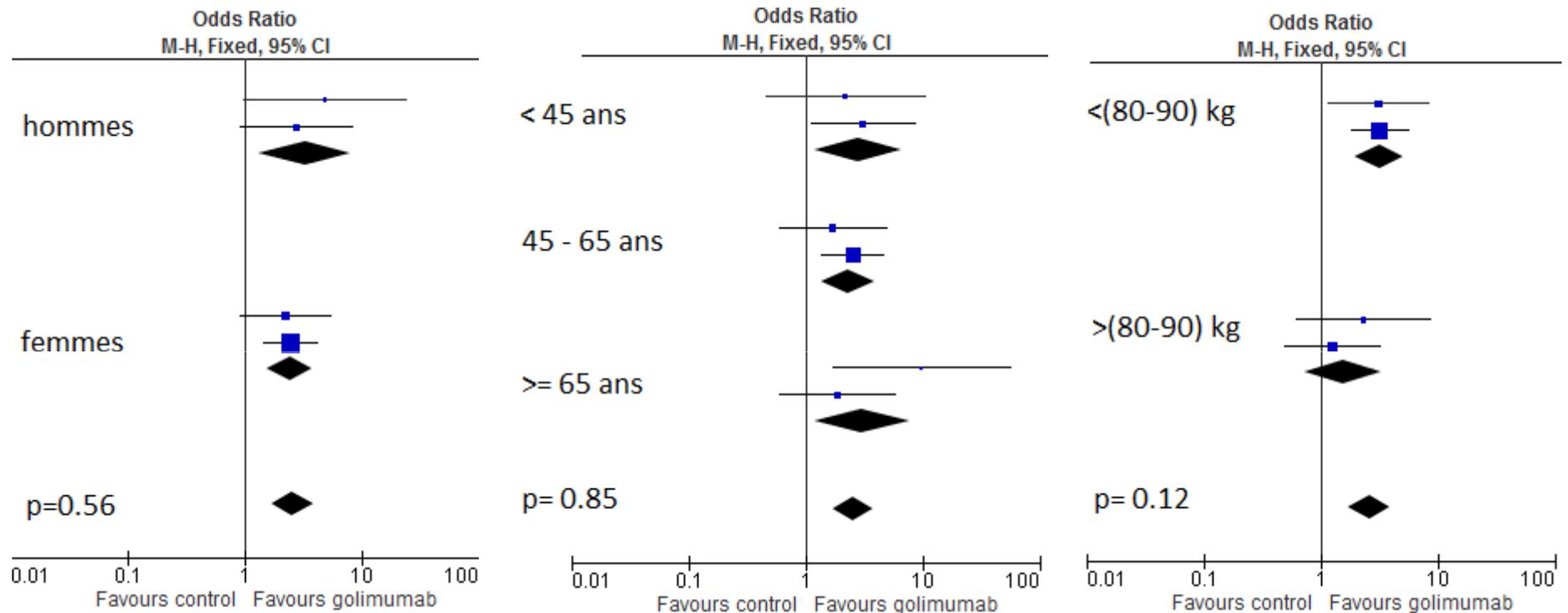
**Actuellement : récupération de 12 études,
et exploitation possible de 4**

Demandes de données

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

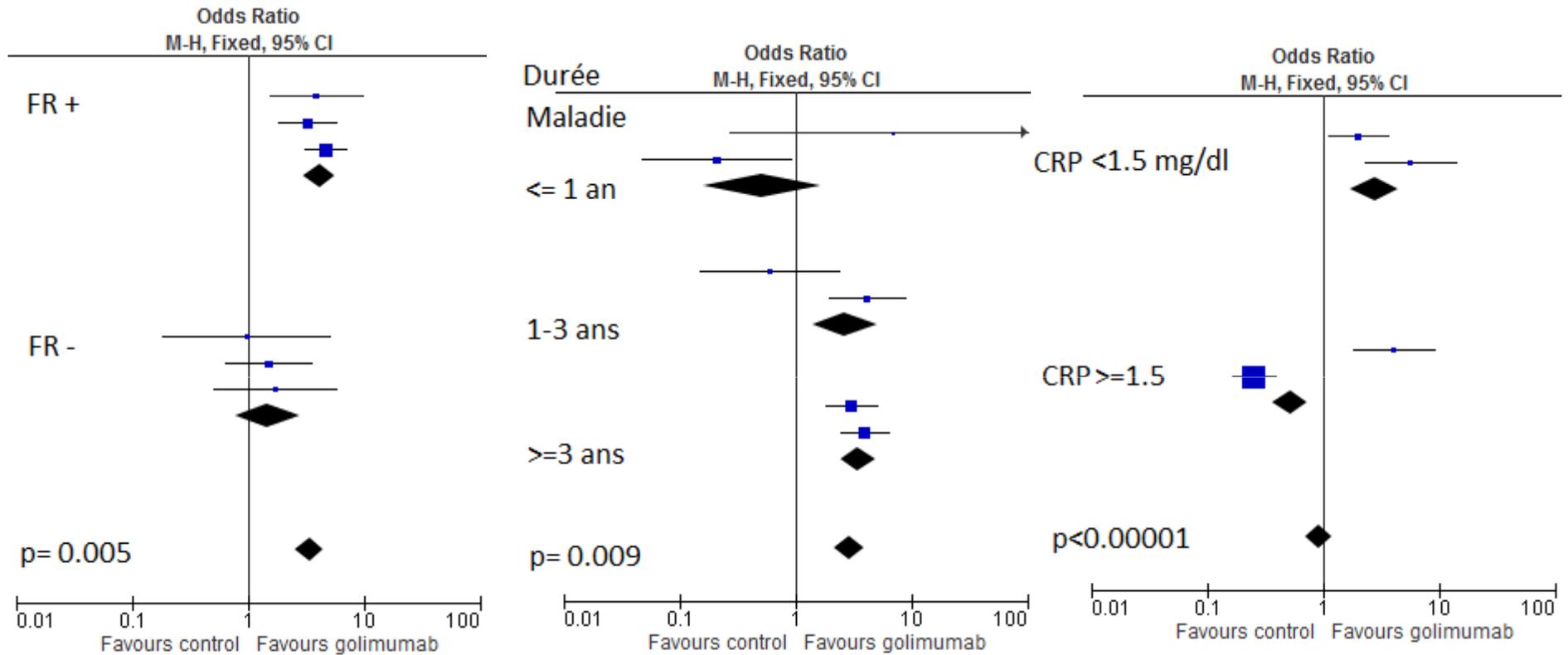
YODA= Yale Open Data Access, ISS=Investigator Sponsored Studies, CSDR= Clinical Study Data Request, IRP=Independent Review Panel, UCB=Union Chimique Belge, INSPIIRE=Integrated System for Pfizer Investigator Initiated Research, BMS=Bristol-Myers Squibb, MSD=Merck Sharp & Dohme, DUA=Data Use Agreement

Résultats intermédiaires



Comparaison GOL vs placebo. ACR20.

Résultats intermédiaires



Comparaison GOL vs placebo. ACR20.