

## Recommandations Tunisiennes de Bonne Pratique pour le Traitement des Spondyloarthrites par les Agents Biologiques

### Tunisian Good Clinical Practice Recommendations for the Management of Spondyloarthritis by Biological Agents

Raoudha Tekaya<sup>1</sup>, Aicha Ben Tekaya<sup>1</sup>, Inès Mahmoud<sup>1</sup>, Mohamed Manaa<sup>2</sup>, Imene Gharsallah<sup>3</sup>, Nédia Testouri<sup>4</sup>, Khadija Baccouche<sup>5</sup>, Saoussen Zrour<sup>6</sup>, Kaouther Maatallah<sup>7</sup>, Mohamed Younès<sup>8</sup>, Wafa Hamdi<sup>7</sup>, Alia Fazaa<sup>9</sup>, Saoussen Miladi<sup>9</sup>, Ahmed Laatar<sup>9</sup>, Mohamed Montacer Kchir<sup>7</sup>

1. Université de Tunis El Manar, faculté de médecine de Tunis, Hôpital Charles Nicolle, Service de rhumatologie, Tunis, Tunisie
2. Université de Tunis El Manar, faculté de médecine de Tunis, Hôpital des forces de sécurité intérieure de la Marsa, Service de médecine interne, La Marsa, Tunisie
3. Université de Tunis El Manar, faculté de médecine de Tunis, Hôpital Militaire de Tunis, Service de rhumatologie, Tunis, Tunisie
4. Hôpital Habib Thameur, Service de médecine interne, Tunis, Tunisie
5. Université de Sousse, Faculté de médecine Ibn El Jazzar de Sousse, Hôpital Farhat Hached, Service de rhumatologie, Sousse, Tunisie
6. Faculté de médecine de Monastir, université de Monastir, Hôpital Fattouma Bourguiba, Service de rhumatologie, Monastir, Tunisie
7. Université de Tunis El Manar, faculté de médecine de Tunis, Institut d'orthopédie Kassab, Service de rhumatologie, Mannouba, Tunisie
8. Faculté de médecine de Monastir, université de Monastir, Hôpital Tahar Sfar Mahdia, Service de rhumatologie, Mahdia, Tunisie
9. Université de Tunis El Manar, faculté de médecine de Tunis, Hôpital Mongi Slim, Service de rhumatologie, La Marsa, Tunisie

#### RÉSUMÉ

**Objectif:** Élaboration de recommandations Tunisiennes pour la prise en charge thérapeutique en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite et candidats à un traitement par un agent biologique.

**Méthodes:** Conformément aux procédures standardisées de l'Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS) et en collaboration avec la Ligue Tunisienne Anti-Rhumatismale (LITAR), une revue systématique de la littérature, effectuée par 6 rhumatologues, à partir des questions individualisées par le groupe de travail (15 rhumatologues experts), a servi de base aux réunions de travail, avec détermination de la force des recommandations et du degré d'accord des experts. Les recommandations ont été validées par un groupe de lecture indépendant comportant 19 experts appartenant à diverses spécialités apparentées.

**Résultats:** Dix recommandations de bonne pratique sont été élaborées. Les 2 premières recommandations concernent le bilan pré-thérapeutique et l'actualisation du statut vaccinal avant l'initiation d'une biothérapie. Les recommandations 3 à 8 s'intéressent à l'usage des biomédicaments, intégrant les nouvelles classes, dans leurs indications (maladie active malgré le traitement conventionnel, et pour les formes axiales non radiographiques, présence de signes objectifs d'inflammation) et suivi, leur gestion en cas d'échec ou en rémission. Les recommandations 9 et 10 concernent leur gestion en cas de grossesse ou de néoplasie. La force des recommandations variait de 8 à 9 avec un degré d'accord entre 72% et 100%.

**Conclusion:** Ce travail soutenu par la LITAR et accrédité par l'INEAS tient compte des données de la littérature et de la présentation clinique prédominante. Il offre des recommandations pratiques aux médecins pour faciliter la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite et qui nécessitent le recours aux agents biologiques

**Mots clés:** Spondyloarthrite, Traitement, Recommandations

#### ABSTRACT

**Aim:** To elaborate Tunisian recommendations for the therapeutic management in current practice of patients with spondyloarthritis who are candidates for treatment with a biological agent.

**Methods:** Following the standardized procedures of the INEAS (Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé) and in collaboration with the LITAR (Tunisian League against Rheumatism), a systematic review of the literature, carried out by 6 rheumatologists, based on the questions individualized by the working group (15 expert rheumatologists), served as the basis for the working meetings, with determination of the strength of the recommendations and the degree of agreement of the experts. The recommendations were validated by an independent reading group comprising 19 experts from various related specialties.

**Results:** Ten recommendations for good practice were drawn up. The first 2 recommendations concern the pre-therapeutic assessment and the updating of immunisation status prior to the initiation of biotherapy. Recommendations 3 to 8 deal with the use of biologics, including the new classes, in their indications (active disease despite conventional treatment, and for non-radiographic axial forms, presence of objective signs of inflammation) and follow-up, and their management in the event of failure or in remission. Recommendations 9 and 10 concern management in the event of pregnancy or neoplasia. The strength of the recommendations ranged from 8 to 9, with a degree of agreement of between 72% and 100%.

**Conclusion:** This work, supported by LITAR and accredited by INEAS, takes into account the data in the literature and the predominant clinical presentation. It offers practical recommendations to physicians to facilitate the management of patients with spondyloarthritis who require the use of biological agents.

**Key words:** Spondyloarthritis, Treatment, Recommendations

#### Correspondance

Raoudha Tekaya

Université de Tunis El Manar, faculté de médecine de Tunis, Hôpital Charles Nicolle, Service de rhumatologie, Tunis, Tunisie

Email: rawdha.tekaya@fmt.utm.tn

## INTRODUCTION

L'utilisation des traitements biologiques a révolutionné en 20 ans le traitement des spondyloarthrites (SpA). Ces molécules ont permis d'atteindre des objectifs thérapeutiques qui étaient jusqu'alors inaccessibles tels que la rémission prolongée et la modification de l'histoire naturelle de la maladie en prévenant l'ankylose rachidienne et la destruction articulaire. Des recommandations de bonnes pratiques sont nécessaires pour guider le rhumatologue à prescrire encore plus largement ces molécules aux malades qui les nécessitent. Plusieurs sociétés savantes internationales notamment européennes et américaines ont proposés des recommandations de prise en charge des SpA avec des mises à jour régulières [1,2,3]. Ces recommandations ne s'adaptent pas forcément à notre contexte Tunisien vu la différence du système de santé, les difficultés d'accès à certaines explorations et la spécificité de la situation socio-économique de notre pays. Il est à noter qu'avant le recours à un traitement par biologiques, il convient de vérifier deux conditions. La première condition consiste à confirmer le diagnostic de SpA, les recommandations de notre groupe de travail pour le diagnostic des SpA est publié dans ce même numéro [4]. La deuxième condition consiste en un échec du traitement symptomatique et/ou synthétique en suivant les recommandations de notre groupe de travail publié dans ce même numéro [5]. L'objectif principal de l'élaboration de recommandations Tunisiennes pour la prise en charge thérapeutique des malades atteints de SpA nécessitant un traitement biologique est de guider le praticien dans son choix afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire la morbi-mortalité conformément aux exigences scientifiques et économiques.

## MÉTHODES

La méthodologie de l'élaboration de ces recommandations est détaillée dans l'article de ce même numéro [6]. Un groupe de travail comprenant des médecins rhumatologues considérés comme experts de la maladie par la société savante Ligue Tunisienne Anti-Rhumatismale (LITAR) a été constitué pour l'élaboration des recommandations, coordonné par un chef de projet désigné par la LITAR.

Suivant les procédures standardisées de l'Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS), une revue systématique de la littérature, effectuée par 6 rhumatologues, à partir des questions individualisées par le groupe de travail (15 rhumatologues experts), a servi de base aux réunions de travail.

L'analyse systématique de la littérature a été effectuée par les 6 rhumatologues hospitalo-universitaires, formés à ce type d'analyse. Cette analyse a porté sur la période de Mars 2016 à Mai 2020, à l'aide des mots-clés adaptés, dans les bases de données Pubmed Medline, Cochrane, Embase et une recherche manuelle (références d'articles, résumés des congrès SFR, EULAR, ACR), avec détermination de la force des recommandations et du

degré d'accord des experts. Un travail préalable du groupe de travail a permis de faire émerger les questions non envisagées préalablement et les points d'actualisation à développer. Une réunion physique de travail a permis l'élaboration du libellé des recommandations (reformulation, réorganisation, suppression ou ajout), après exposition des données de la littérature et discussion entre les experts, avec adoption du consensus d'au moins les 3/4 des participants.

La version initiale des recommandations a été soumise à un groupe de lecture indépendant comportant 19 experts appartenant à diverses spécialités apparentées.

Les commentaires et suggestions ont été collectés par le chef de projet puis présentés au groupe de travail pour discussion. La version finale a été validée après relecture par les experts.

La force perçue de la recommandation (SOR) pour chaque proposition a été notée après soumission du draft aux rhumatologues tunisiens sous forme d'un Questionnaire Google Form comportant une échelle numérique graduée de 1 (pas du tout d'accord) à 9 (tout à fait d'accord) avec un espace réservé aux commentaires pour chaque recommandation. Les scores reflétaient à la fois les preuves issues de la recherche et les résultats d'expertise clinique des participants.

## RÉSULTATS

Dix recommandations de bonne pratique ont été élaborées. Les 2 premières recommandations concernent le bilan pré-thérapeutique et l'actualisation du statut vaccinal avant l'initiation d'une biothérapie. Les recommandations 3 à 8 s'intéressent à l'usage des biomédicaments, intégrant les nouvelles classes, dans leurs indications (maladie active malgré le traitement conventionnel, et pour les formes axiales non radiographiques, présence de signes objectifs d'inflammation) et suivi, leur gestion en cas d'échec ou en rémission. Les recommandations 9 et 10 concernent leur gestion en cas de grossesse ou de néoplasie. La force (basée sur le niveau de preuve) et le degré d'accord des experts (cf supra) sont indiqués pour chaque recommandation. La force des recommandations variait de 8 à 9 avec un degré d'accord entre 72% et 100%.

### Recommandation 1 :

Un bilan pré-thérapeutique approprié est recommandé avant toute biothérapie.

Mentions particulières pour:

- La tuberculose: Le dépistage d'une tuberculose active ou latente est obligatoire avant d'instaurer un traitement par anti TNF $\alpha$  (IA) et doit comporter:

- La recherche de facteurs de risque de réactivation tuberculeuse.

- La Radiographie thoracique (complétée par la recherche de BK dans les crachats en cas anomalies)

- Les tests IGRA ou à défaut l'IDR à la tuberculine (IB). L'IDR est considérée positive au-delà de 10mm (IIB).

En cas de tuberculose latente, l'anti TNF $\alpha$  ne peut être initié qu'après au moins 3 semaines d'une

chimiothérapie prophylactique antituberculeuse (IIB).

- **L'hépatite B et C** : Le dépistage est obligatoire par la recherche de l'Ag HBs, de l'Ac anti-HBc (pour l'hépatite B) et des Ac anti-HVC (pour l'hépatite C) (IIC). En cas d'hépatite, la prise en charge sera réalisée en concertation avec les spécialités concernées.

Cette recommandation reprend les précautions de prescription des traitements biologiques. Un dépistage de la tuberculose est nécessaire, d'autant que la Tunisie est un pays endémique et que la prévalence de la tuberculose sous antiTNF reste élevée en pays d'endémie tuberculeuse [7-9]. Une chimioprophylaxie inadéquate représente un facteur de risque de réactivation tuberculeuse [7]. Le bilan de dépistage de l'infection tuberculeuse latente (LTBI) comprend la recherche de facteurs de risque de réactivation tuberculeuse par l'interrogatoire, l'examen clinique, la réalisation d'une radiographie du thorax et d'une recherche de BK dans les crachats en présence d'anomalies à la Rx du thorax [9,11,12,13]. Les stratégies combinant IDR et IGRA pour le diagnostic de LTBI doivent être implémentées [13]. La majorité des études fixent le cutt off de l'IDR à la tuberculine à 5mm, cependant 10 mm semble plus pertinent dans les pays à endémicité élevée où la vaccination par le BCG est obligatoire à la naissance [12-16]. Les 2 tests IGRAs (quantiféron et Tspot TB) utilisés sont comparables [9]. Dans les pays où la prévalence de la tuberculose est intermédiaire ou élevée, et où le BCG est obligatoire à la naissance, les tests IGRA devraient être utilisés comme référence et non l'IDR [13-15]. Certains auteurs recommandent de réaliser les 2 tests (IDR et IGRA) avant l'introduction de l'anti TNF [17] mais pour d'autres, la réalisation de l'un des 2 tests est acceptable pour le dépistage de la LTBI avant un traitement par anti TNF [16]. Toutefois, et en l'absence de gold standard pour le dépistage de la tuberculose latente, les tests IGRAs, notamment le quantiféron, sont plus spécifiques et probablement plus sensibles que l'IDR [18]. Le quantiféron est plus performant que l'IDR pour le dépistage d'une LTBI dans les situations suivantes: sujets âgés, les sujets vaccinés, les patients sous immunosuppresseurs ou corticoïdes et en présence de facteurs de risque de réactivation tuberculeuse [10,12,18-20].

Un dépistage des hépatites virales B et C est également nécessaire : le dépistage de l'hépatite C est obligatoire avant d'instaurer un traitement par anti TNF alpha par la recherche de l'anticorps anti HVC. Le suivi sera réalisé en concertation avec les gastroentérologues. En cas de positivité de la sérologie de l'hépatite C, une étude a montré l'efficacité et la bonne tolérance de l'étanercept et de l'adalimumab dans le rhumatisme psoriasique [21]. En cas de positivité de la sérologie de l'hépatite B, l'attitude est calquée sur celle du "Consensus Tunisien de prise en charge de l'hépatite virale B en 2019".

### Recommandation 2 :

- Il est recommandé de vérifier le statut vaccinal et d'effectuer les mises à jour selon le calendrier vaccinal en vigueur.

- Chez les patients traités par immunosuppresseurs (biothérapie, méthotrexate, ou corticothérapie générale), il est suggéré de vacciner contre:

\* la grippe: tous les ans (CE)

\* le pneumocoque: vaccin pneumococcique polysidique (13-valent) suivi à 8 semaines et à 5 ans par le vaccin pneumococcique polysidique (23-valent) (CE)

\* l'hépatite B : avant l'instauration du traitement (CE).

- Contrairement aux vaccins inactivés, les vaccins atténués ne peuvent être utilisés qu'après un délai d'arrêt des immunosuppresseurs d'au moins 3 mois (CE). La reprise du traitement ne pourra se faire que 3 semaines après la vaccination.

Cette recommandation précise la nécessité de la vérification du statut vaccinal avant l'initiation d'une biothérapie ainsi que les modalités. Par manque de données concernant la vaccination chez les patients atteints de SpA, il a été décidé dans le cadre d'un consensus d'experts, de suivre les recommandations actuellement en vigueur concernant la vaccination au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques et des maladies autoimmunes [22].

### Recommandation 3 :

- Il est recommandé de choisir l'agent biologique selon une décision médicale en concertation avec le patient et tenant compte de plusieurs facteurs, notamment la forme clinique, les manifestations extra articulaires, les comorbidités, la tolérance et le risque de progression structurale (IA).

Le choix du traitement biologique est une étape cruciale dans la prise en charge des patients atteints de SpA. Chacun de ces traitements se distingue par un spectre d'activité différent, un profil de tolérance différent, un profil d'immunogénicité différent nécessitant pour certains une combothérapie avec le méthotrexate et enfin un mode et un rythme d'administration différents. L'objectif est de prodiguer les meilleurs soins au patient et le choix doit être basé sur une décision partagée entre le patient et le rhumatologue [23,24]. A ce jour il n'existe pas de biomarqueur validé permettant de guider ce choix [25]. Très peu d'études ont comparé de façon directe les traitements biologiques au cours de la SpA [26,31]. Une méta-analyse de type « Bayesian network » a comparé les anti-TNF au cours de la SpA [26]. Elle n'a pas montré de supériorité d'un traitement par rapport aux autres à 24 semaines. Deux études tête-à-tête permettant de comparer un inhibiteur du TNF vs un inhibiteur de l'IL-17A au cours du rhumatisme psoriasique ont montré un profil de tolérance et d'efficacité équivalent [32,33]. Une méta-analyse a comparé 14 biomolécules (anti cytokines et JAKi) dans le traitement du rhumatisme psoriasique

[30]. Elle a montré un avantage thérapeutique pour certaines molécules et un meilleur profil de tolérance pour d'autres molécules. Cependant des différences sont souvent notées à l'échelle individuelle. Ainsi, il est crucial de noter que les critères de sélection très stricte des patients dans ces études ne reflètent pas toujours à l'échelle individuelle les particularités de la maladie. Ceci fait que le traitement doit être adapté à chaque patient et le choix du traitement doit tenir compte de tous ces facteurs.

**Recommandation 4 :**

- Il est recommandé de prescrire un agent biologique anti-TNF alpha (original ou biosimilaire) ou un anti-IL17 dans les SpA axiales radiographiques actives (ASDAS-CRP  $\geq 1.1$  ou BASDAI  $\geq 4$ ) (IA) en échec à au moins 3 classes d'AINS prescrits pour une durée totale minimale de 12 semaines et pris chacun à des doses optimales.
- Il est suggéré d'envisager les anti-IL23 en cas d'échec ou de contre-indications des anti-TNF et des anti-IL17 (CE).
- Pour les SpA axiales non radiographiques en échec à un traitement symptomatique, une biothérapie est recommandée en présence d'une preuve d'inflammation à la biologie (CRP élevée) ou à l'IRM (IA).

Cette recommandation précise la place du traitement biologique dans la stratégie thérapeutique de la SpA axiale (figure 1). Les anti-TNF alpha ou les anti-IL17 devraient être proposés aux patients ayant une maladie dont l'activité est persistante malgré le traitement conventionnel par AINS. L'échec des AINS dans les formes axiales est défini comme : persistance d'une douleur rachidienne ou d'un niveau d'activité de la maladie sous AINS, ou nécessité de posologies maximales prolongées avec risque d'effets secondaires [33-38]. Pour des raisons d'économie de santé, et compte tenu de l'efficacité prouvée des AINS au cours des SpA axiales, il sera éligible de recourir à un traitement biologique après échec d'au moins 3 AINS avec une durée totale minimale de 12 semaines. L'absence de réponse thérapeutique est également exprimée par les marqueurs d'activité (BASDAI  $\geq 4$ , ASDAS  $\geq 2.1$ ) constatée à 2 consultations différentes espacées de 4 semaines [36-39]. Pour les formes non radiographiques, une preuve objective d'inflammation est nécessaire telle qu'une CRP élevée sans autre cause ou une imagerie positive (sacro-illite inflammatoire en IRM). Le choix du biologique se fait indifféremment pour un anti-TNF alpha ou un anti-IL17 car les réponses thérapeutiques et la tolérance sont comparables pour ces deux classes thérapeutiques [40]. Les anti-IL23 sont à considérer en cas d'échec ou d'effet secondaires des anti-TNF et/ou IL17 ou en cas de MICI associée.

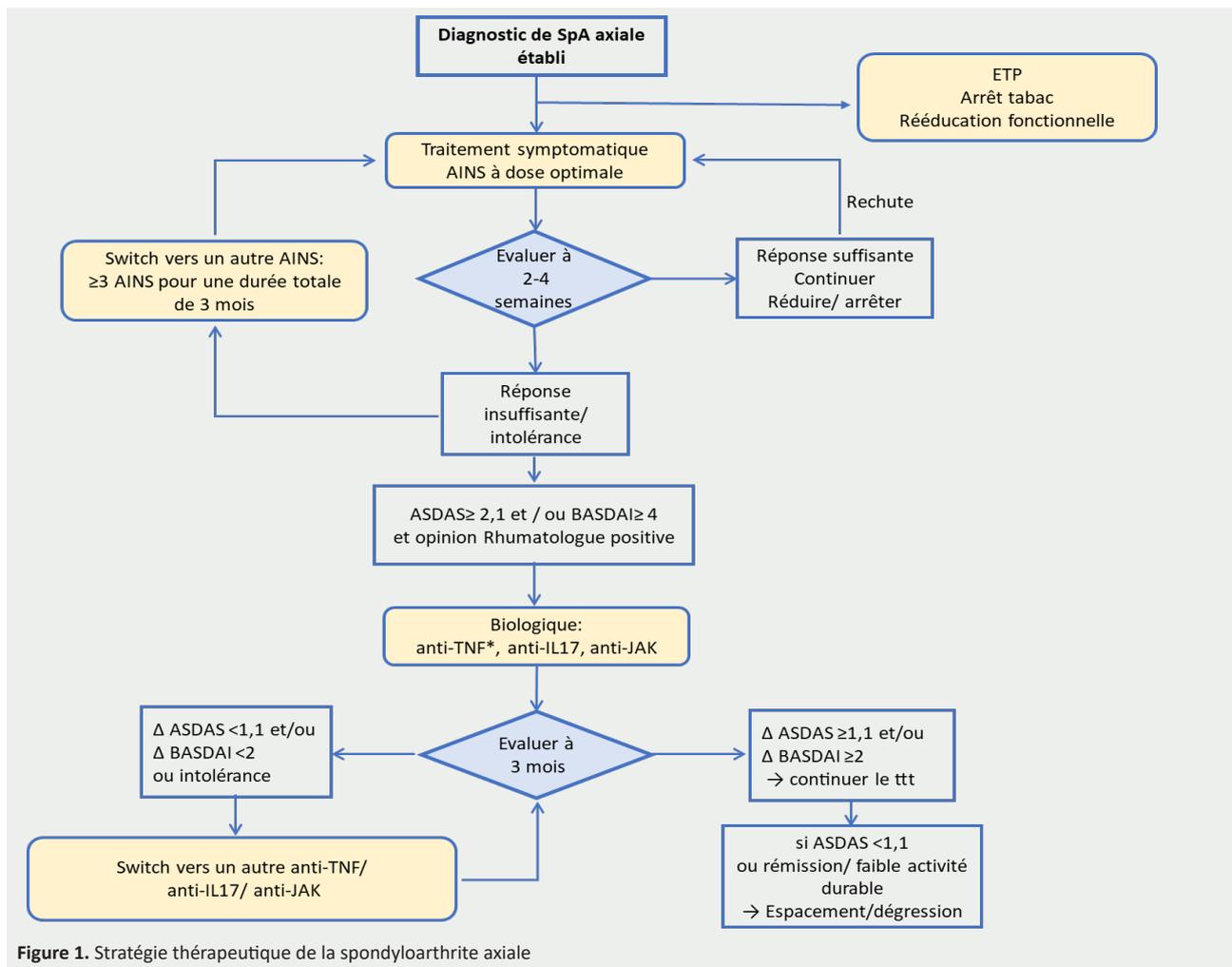


Figure 1. Stratégie thérapeutique de la spondyloarthrite axiale

**Recommandation 5 :**

- Il est recommandé de prescrire un agent biologique anti TNF (original ou biosimilaire) ou un anti IL17 dans :

- Les formes enthésitiques actives (IA) (EVA douleur  $\geq 4$ , CRP élevée ou inflammation à l'imagerie), en échec au traitement symptomatique
  - Les formes articulaires actives (IA) (NAD et NAG  $\geq 3$ ) en échec aux traitements symptomatiques et à un csDMARD.
  - Les formes associées à une coxite active et réfractaire (indication d'un anti TNF $\alpha$ ) (IIB).
- Dans les formes associées aux MICI, seuls les anti TNF $\alpha$  monoclonaux sont suggérés (IIC) et les anti IL17 ne sont pas recommandés (IA).

Cette recommandation précise la place du traitement biologique dans la stratégie thérapeutique de la spondyloarthrite périphérique (figure 2).

La spondyloarthrite périphérique est considérée active dans les situations d'échec du traitement conventionnel (AINS  $\pm$  infiltrations, et au moins un csDMARDs en cas d'atteinte articulaire périphérique) constaté à au moins deux reprises (intervalle de 3 mois), avec des signes d'inflammation (imagerie ou CRP associé à une douleur  $\geq 4/10$  pour les formes enthésitique, au moins 3 articulations douloureuses et 3 gonflées pour les formes

articulaires) [41-45]. Les anti-TNF alpha et les anti IL17 sont efficaces dans la spondyloarthrite périphérique (articulaire et enthésitique) avec un bon profil de tolérance. Pour l'atteinte structurale de la hanche (coxite) il y a également des preuves d'efficacité des anti-TNF avec une amélioration de la fonction, une réduction de la synovite échographique et un ralentissement de la progression structurale sous anti TNF alpha, [42,45-49]. En cas de rhumatisme psoriasique, le Secukinumab a démontré son efficacité, sur les paramètres d'activité, la fonction, la qualité de vie et le psoriasis cutané [41-43] avec à court terme une meilleure efficacité et tolérance que les anti TNF alpha.

Les anti IL 23 (Guselkumab et Ustekinumab) sont également indiqués en cas de rhumatisme psoriasique périphérique avec une amélioration significative des scores PASI du psoriasis cutané, scores enthésite, dactylite et qualité de vie avec un bon profil de tolérance comparable au placebo jusqu'à S44 [43,44,51-53].

En cas de MICI associée, les anti IL 17 sont à éviter [49]. Le choix se fait vers les anti-TNF alpha monoclonaux qui sont efficaces et bien tolérés à la fois que le versant rhumatologique et gastro-entérologique [46-48]. Le protocole sera établi en concertation avec les gastro-entérologues. L'ustekinumab est efficace chez les patients MICI qui ont une atteinte extra intestinale associée, à type de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique concomitant [42].

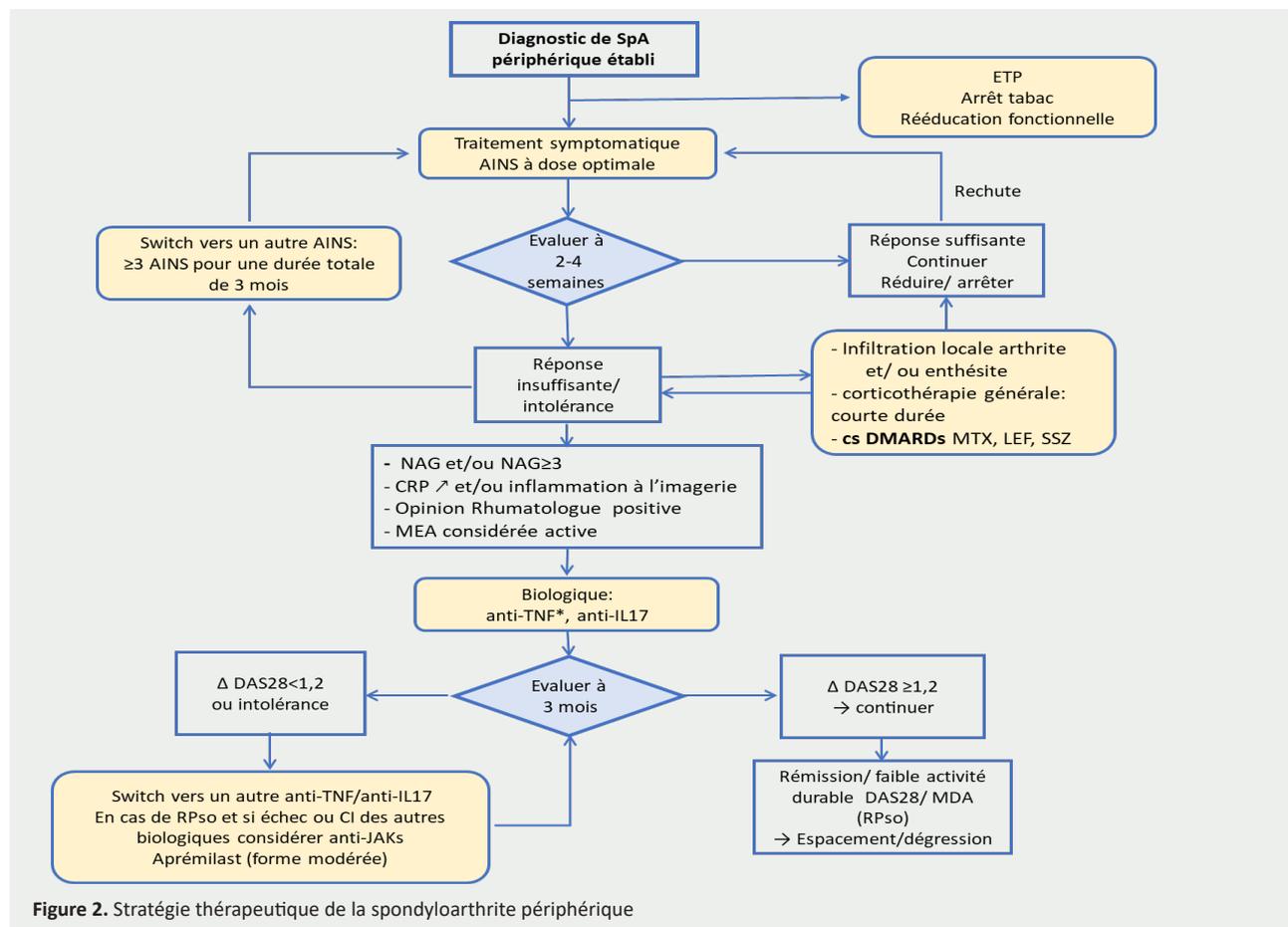


Figure 2. Stratégie thérapeutique de la spondyloarthrite périphérique

**Recommandation 6 :**

Il est recommandé d'évaluer la réponse thérapeutique au cours des SpA par un score adapté à la présentation clinique:

- Atteinte axiale: ASDAS (le plus utilisé), BASDAI, ASAS (IA) (de préférence l'ASDAS).
- Atteinte périphérique articulaire: DAS28, SDAI(CE).
- Psoriasis associé: MDA, DAPSA, PASDAS (IIA).

La définition de la rémission est indispensable comme objectif de la prise en charge thérapeutique des SpA. Cette définition n'est pas équivoque à cause de l'hétérogénéité des présentations cliniques de la maladie et des composantes à évaluer rendant nécessaire l'utilisation des scores composites. Dans les formes à prédominance axiale, le score ASDAS constitue un outil performant pour évaluer la réponse thérapeutique et le seuil inférieur à 1,3 (maladie inactive) peut être considéré comme objectif pertinent et servir de définition de la rémission [54,55]. Récemment, des critères pragmatiques de rémission clinique persistante basés sur le BASDAI associé à l'évaluation médecin, patient et CRP ont été élaborés [56]. Dans les formes à prédominance périphérique, les scores destinés à la polyarthrite rhumatoïde en particulier les dérivés du DAS et leurs seuils peuvent, par analogie, être utilisés. Pour le rhumatisme psoriasique, il existe plusieurs scores composites, mais les plus privilégiées sont la rémission ou la faible activité selon la Minimal disease activity (MDA) [57-59] et aussi le Disease activity index for psoriatic arthritis (DAPSA) [60,61]. Le maintien de la stratégie thérapeutique choisie est justifié en cas d'amélioration clinique pertinente à 3 mois, l'objectif initialement fixé devant être atteint après 6 mois de traitement. La durée de rémission nécessaire pour entreprendre une dégression de la dose du traitement biologique est au minimum de 6 mois [56,62].

**Recommandation 7 :**

En cas d'intolérance ou d'inefficacité d'un premier agent biologique, il est recommandé de prescrire un deuxième biologique de même classe ou de classe différente après analyse des causes de l'échec (IIB).

Cette recommandation précise l'attitude thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance d'un bDMARDs. En cas d'inefficacité primaire ou secondaire d'un anti-TNF, le changement du biomédicament peut correspondre à un autre anti-TNF avec une efficacité comparable [63-65]. Toutefois, la survie du premier anti-TNF est supérieure au deuxième [65] avec une efficacité supérieure d'un premier switch par rapport aux suivants [63,64]. Une rotation vers un biologique de classe différente est possible.

**Recommandation 8 :**

En cas de rémission (ou à défaut de faible niveau d'activité) durable ( $\geq 6$  mois), il est recommandé d'effectuer un espacement progressif des prises ou une réduction des doses d'un anti TNF alpha (IIB).

Après une rémission durable sous anti-TNF, il peut être envisageable d'espacer ou de réduire la posologie de l'anti-TNF alpha dans certaines situations : SpA précoces, âge jeune, début tardif ... [66-70]. Le risque de récurrence n'est pas négligeable, les patients cibles restent à définir. En cas de rechute après arrêt de l'anti-TNF dans la SpA en rémission, la reprise de la biothérapie à la posologie initiale permet dans la plupart des cas de retrouver la réponse antérieure et de récupérer les patients (état de rémission et amélioration des paramètres d'activité) [67,69,71,72]. Chez les patients ayant une SpA axiale active non radiographique et ayant obtenu une rémission persistante sous anti-TNF, il est préférable de poursuivre l'anti-TNF, ce qui expose à un risque moindre de poussée comparativement à l'arrêt de ce biologique [73].

**Recommandation 9 :**

En cas de conception d'une grossesse au cours des SpA, il est suggéré de tenir compte des contre-indications propres à chaque traitement médicamenteux (CE). Il est suggéré de poursuivre un traitement par un anti-TNF ou par un anti-IL17 lors de la conception ou de la gestation (IV) en tenant compte du rapport bénéfice/risque et dans le cadre d'une décision partagée entre le patient et le médecin (CE).

Cette recommandation concerne la gestion des biologiques en cas de grossesse. Les arguments scientifiques sont en faveur d'une bonne tolérance des biothérapies (anti-TNF [74-76] et du secukinumab [77]) au cours de la grossesse chez des patients suivies pour SpA. Ce fait a été confirmé que ce soit pour une exposition paternelle durant la conception ou une exposition maternelle avant la conception, durant le premier trimestre de la grossesse ou jusqu'à terme. Une meilleure tolérance d'une classe thérapeutique par rapport à une autre n'a pas été précisée dans la littérature.

**Recommandation 10 :**

En cas de survenue de néoplasie chez un patient suivi pour une Spa, les csDMARDs et les bDMARDs ne sont pas recommandés et devraient être arrêtés. La possibilité et le moment de leur reprise devraient être envisagés en concertation avec les oncologues (CE).

Cette recommandation aborde les attitudes thérapeutiques à adopter en cas de néoplasie au cours des SpA. Compte tenu des résultats des méta-analyses publiées, les DMARDs seraient associés à un surrisque de cancers solides et hématologiques [78,79]. Concernant les patients ayant des antécédents de pathologies néoplasiques, aucune étude chez des patients suivis pour SpA n'a été jusqu'à ce jour publiée. Toutefois, en extrapolations aux études concernant la PR, les traitements biologiques ne doivent pas être instaurés chez les patients suivis pour une Spa et présentant des signes cliniques de malignité ou en cours d'investigation de pathologies néoplasiques. Par ailleurs, des précautions doivent être prises lors de l'utilisation de produits biologiques chez les patients ayant des

## DISCUSSION

Ce travail a abouti à l'élaboration de recommandations tunisiennes sur l'utilisation des agents biologiques en pratique courante chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, y compris le rhumatisme psoriasique. Ces recommandations, conformes à l'objectif initial, permettent de couvrir la plupart des cas en tenant compte du phénotype rhumatologique, des manifestations extra-articulaires éventuelles, ainsi que du niveau d'activité de la maladie.

L'objectif est d'offrir un guide aux praticiens face à la complexité de cette pathologie et à la diversité des options thérapeutiques disponibles. Les prochaines étapes consistent en la diffusion de ces recommandations aux autorités sanitaires et aux instances nationales, mais aussi à l'application de ces recommandations par les professionnels de santé concernés. Une mise à jour sera envisagée par la LITAR en fonction de l'évolution des connaissances, des concepts, des résultats des études en cours ou prévues, ainsi que de la disponibilité des agents biologiques sur le marché tunisien.

## CONCLUSION

Les recommandations tunisiennes de bonne pratique pour le traitement des SpA par les agents biologiques s'alignent sur les recommandations internationales avec quelques particularités ethniques et économiques. Elles visent à guider le praticien concerné face à la diversité des options thérapeutiques disponibles afin de garantir une prise en charge optimale des patients atteints de SpA.

### Déclaration des liens d'intérêts

Les membres du panel d'experts sollicités pour participer au projet d'élaboration des recommandations de bonnes pratiques ont communiqué leurs déclarations de liens d'intérêts. Tous les intérêts déclarés ont été jugés compatibles avec leur participation à ce travail, assurant ainsi la transparence et l'intégrité du processus.

### Financement

Le guide de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des spondyloarthrites est entièrement financé par la Ligue Tunisienne Anti-Rhumatismale (LITAR), garantissant ainsi son indépendance et son impartialité.

### Remerciements

Nous remercions la LITAR, l'instance nationale d'évaluation et d'accréditation en santé (INEAS) et le comité de lecture de ces recommandations.

## RÉFÉRENCES

- MM Ward, A Deodhar, LS Gensler, M Dubreuil, D Yu, MA Khan, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1599-13.
- L Gossec, A Kerschbaumer, RJO Ferreira, D Aletaha, X Baraliakos, H Bertheussen, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(6):706-19.
- D. Wendling, C. Lukas, C. Prati, P. Claudepierre, L. Gossec, P. Goupille, 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.
- Hamdi W, Zrouf S, Maatallah K, Younès M, Fazaa A, Miladi S et al. Les recommandations de bonne pratique pour le diagnostic et l'évaluation des Spondyloarthrites. *Tunis Med.* 2025;103(1):22-31. DOI: 10.62438/tunismed.v103i1.5565
- Laatar A, Miladi S, Fazaa A, Tekaya R, Ben Tekaya A, Manaa M et al. Les recommandations de bonne pratique pour la prise en charge thérapeutique des Spondyloarthrites (Traitement biologique exclu). *Tunis Med.* 2025;103(1):32-43. DOI: 10.62438/tunismed.v103i1.5563
- Baccouche K, Mahmoud I, Manaa M, Gharsallah I, Testouri N, Maatallah K et al. Recommandations Tunisiennes de bonnes pratiques pour la prise en charge des Spondylarthrites : Méthodologie. *Tunis Med.* 2025;103(1):18-21 . DOI: 10.62438/tunismed.v103i1.5550
- Kisacik B, Pamuk ON, Onat AM, Erer SB, Hatemi G, Ozguler Y, et al. Characteristics Predicting Tuberculosis Risk under Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibitors: Report from a Large Multicenter Cohort with High Background Prevalence. *J Rheumatol.* 2016;43(3):524-9.
- Slouma M, Mahmoud I, Saidane O, Bouden S, Abdelmoula L. Latent tuberculosis infection screening prior to biological treatment in Tunisian patients. *Therapie.* 2017;72(5):573-8.
- Vassilopoulos D, Tsikrika S, Hatzara C, Podia V, Kandili A, Stamoulis N, et al. Comparison of two gamma interferon release assays and tuberculin skin testing for tuberculosis screening in a cohort of patients with rheumatic diseases starting anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(12):2102-8.
- Gogus F, Günendi Z, Karakus R, Erdogan Z, Hizel K, Atalay F. Comparison of tuberculin skin test and QuantiFERON-TB gold in tube test in patients with chronic inflammatory diseases living in a tuberculosis endemic population. *Clin Exp Med.* 2010;10(3):173-7.
- Nobre CA, Callado MR, Lima JR, Gomes KW, Martiniano GV, Vieira WP. Tuberculosis infection in rheumatic patients with infliximab therapy: experience with 157 patients. *Rheumatol Int.* 2012;32(9):2769-75.
- Inanc N, Aydin SZ, Karakurt S, Atagunduz P, Yavuz S, Direskeneli H. Agreement between QuantiFERON-TB gold test and tuberculin skin test in the identification of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2009;36(12):2675-81.
- Chang B, Park HY, Jeon K, Ahn JK, Cha HS, Koh EM et al. Interferon- $\gamma$  release assay in the diagnosis of latent tuberculosis infection in arthritis patients treated with tumor necrosis factor antagonists in Korea. *Clin Rheumatol.* 2011;30(12):1535-41.
- Lee H, Park HY, Jeon K, Jeong BH, Hwang JW, Lee J et al. QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay for screening arthritis patients for latent tuberculosis infection before starting anti tumor necrosis factor treatment. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119260.
- Jeong DH, Kang J, Jung YJ, Yoo B, Lee CK, Kim YG et al. Comparison of latent tuberculosis infection screening strategies before tumor necrosis factor inhibitor treatment in inflammatory arthritis: IGRAs alone versus combination of TST and IGRAs. *PLoS One.* 2018;13(7):e0198756.
- Kim HC, Jo KW, Jung YJ, Yoo B, Lee CK, Kim YG, et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection before initiation of anti-tumor necrosis factor therapy using both tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In Tube assay. *Scand J Infect Dis.* 2014;46(11):763-9.
- Costantino F, de Carvalho Bittencourt M, Rat AC, Loeuille D, Dintinger H, Béné MC et al. Screening for latent tuberculosis infection in patients with chronic inflammatory arthritis: discrepancies between tuberculin skin test and interferon- $\gamma$  release assay results. *J Rheumatol.* 2013;40(12):1986-93.

18. Hsia EC, Schluger N, Cush JJ, Chaisson RE, Matteson EL, Xu S, et al. Interferon- $\gamma$  release assay versus tuberculin skin test prior to treatment with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2068-77.
19. García-Gasalla, Fernández-Baca V, Juan-Mas A, Payeras-Cifre A, Cifuentes-Luna C, Taberner-Ferrer R, et al. Use of Quantiferon-TB-Gold in Tube<sup>®</sup> test for detecting latent tuberculosis in patients considered as candidates for anti-TNF therapy in routine clinical practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(2):76-81.
20. Ruan Q, Zhang S, Ai J, Shao L, Zhang W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon- $\gamma$  release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):417-25.
21. Costa L, Caso F, Atteno M. Long-term safety of anti-TNF- $\alpha$  in PsA patients with concomitant HCV infection: a retrospective observational multicenter study on 15 patients. *Clin Rheumatol*. 2014;33:273-6.
22. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:39-52.
23. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:978-91.
24. JA Singh, G Guyatt, A Ogdie, DD Gladman, C Deal, A Deodhar, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):5-32.
25. GE Fragoulis, S Siebert. Treatment strategies in axial spondyloarthritis: what, when and how? *Rheumatology*. 2020;59:79-89.
26. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in ankylosing spondylitis: a systematic review and bayesian network metaanalysis. *J Rheumatol*. 2018;45:481-90.
27. Cruz-Machado AR, Rodrigues-Manica S, Silva JL, Alho I, Coelho C, Duarte J, et al. Effect of biologic disease-modifying antirheumatic drugs targeting remission in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3158-71.
28. Simons N, Degboé Y, Barnetche T, Cantagrel A, Ruysen-Witrand A, Constantin A. Biological DMARD efficacy in psoriatic arthritis: a systematic literature review and meta-analysis on articular, enthesitis, dactylitis, skin and functional outcomes. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(3):508-15.
29. Hou LQ, Jiang GX, Chen YF, Yang XM, Meng L, Xue M, et al. The Comparative Safety of TNF Inhibitors in Ankylosing Spondylitis-a Meta-Analysis Update of 14 Randomized Controlled Trials. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(2):234-43.
30. Qiu M, Xu Z, Gao W, Xiong M, Wen X, Zhu W, et al. Fourteen small molecule and biological agents for psoriatic arthritis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(31):e21447.
31. Wu D, Li C, Zhang S, Wong P, Cao Y, Griffith JF, et al. Effect of biologics on radiographic progression of peripheral joint in patients with psoriatic arthritis: meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3172-80.
32. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Leage SL, Li L, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:123-31.
33. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2020;395:1496-505.
34. Ren L, Li J, Luo R, Tang R, Zhu S, Wan L. Efficacy of Antitumor Necrosis Factor(a) Agents on Patients With Ankylosing Spondylitis. *Am J Med Sci*. 2013;346(6):455-61.
35. Wang H, Zuo D, Sun M, Hua Y, Cai Z. Randomized, placebo controlled and double-blind trials of efficacy and safety of adalimumab for treating ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2014;17:142-8.
36. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, Lenaerts J, et al. Effects of Long-Term Etanercept Treatment on Clinical Outcomes and Objective Signs of Inflammation in Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: 104-Week Results From a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res*. 2017;69(10):1590-8.
37. Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, et al. Impact of Certolizumab Pegol on Patient-Reported Outcomes in Patients With Axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res*. 2015;67(10):1475-80.
38. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2702-12.
39. van der Heijde D, Breban M, Halter D, DiVittorio G, Bratt J, Cantini F, et al. Maintenance of improvement in spinal mobility, physical function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis after 5 years in a clinical trial of adalimumab. *Rheumatology*. 2015;54:1210-9.
40. Chen C, Zhang X, Xiao L, Zhang X, Ma X. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3060.
41. Kawalec P, Holko P, Močko P, Pilc A. Comparative effectiveness of abatacept, apremilast, secukinumab and ustekinumab treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and network metaanalysis. *Rheumatol Int*. 2017;38(2):189-201.
42. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying antirheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):428-38.
43. Qu X, Zhang S, Tao L, Song Y. A meta-analysis of apremilast on psoriatic arthritis long-term assessment of clinical efficacy (PALACE). *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(6):799-805.
44. Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, Dong B, Wang Y, Zhuang Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2018;391(10136):2213-24.
45. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, Kim TH, Maksymowych WP, Østergaard M, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10217):53-64.
46. Cawson MR, Mitchell SA, Knight C, Wildey H, Spurden D, Bird A, et al. Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:26.
47. Goulabchand R, Mouterde G, Barnetche T, Lukas C, Morel J, Combe B, et al. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:414-9.
48. Carron P, Varkas G, Cyfers H, Praet LV, Elewaut D, Van den Bosch F, et al. Anti-TNF-induced remission in very early peripheral spondyloarthritis: the CRESPA study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1389-95.
49. Damjanov N, Karpati S, Kemeny L, Bakos N, Bobic B, Majdan M, et al. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the PRESTA study: Analysis in patients from Central and Eastern Europe. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(1):8-12.
50. K Maatallah, I Mahmoud, S Belghali, Ben Abdelghani K, Saidane O, Bouajina E2, et al. Reparative radiological changes of hip joint after TNF inhibitors in ankylosing spondylitis. *Caspian J Intern Med*. 2018;9(3):303-5.
51. Wu D, Yue J, Tam LS. Efficacy and safety of biologics targeting interleukin-6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis. *Rheumatology(Oxford)*.

- 2018;57(3):563-71.
52. McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Rahman P, Gottlieb AB, Kirkham B, et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):1993-2003.
  53. McInnes IB, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin CT, Song M, You Y, et al. Association between enthesitis and health-related quality of life in psoriatic arthritis in anti-TNF-naïve patients from two Phase 3 ustekinumab trials. *J Rheumatol*. 2019;46(11):1458-61.
  54. Xu M, Lin Z, Deng X, Li L, Wei Y, Liao Z, et al. The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is a highly discriminatory measure of disease activity and efficacy following tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapies in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathies in China. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1466-72.
  55. van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Sieper J, Pedersen R, Szumski A, et al. Sensitivity and discriminatory ability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in patients treated with etanercept or sulphasalazine in the ASCEND trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(10):1894-905.
  56. Moreno M, Gratacós J, Torrente-Segarra V, Sanmarti R, Morlà R, Pontes C, et al. Withdrawal of infliximab therapy in ankylosing spondylitis in persistent clinical remission, results from the REMINEA study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):88.
  57. Perrotta FM, Marchesoni A, Lubrano E. Minimal Disease Activity and Remission in Psoriatic Arthritis Patients Treated with Anti-TNF- $\alpha$  Drugs. *J Rheumatol*. 2016; 43(2):350-5.
  58. Queiro R, Cañete JD, Montilla C, Abad M, Montoro M, Gómez S, et al. Minimal disease activity and impact of disease in psoriatic arthritis: a Spanish cross-sectional multicenter study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):72.
  59. Lubrano E, De Socio A, Perrotta FM. Comparison of Composite Indices Tailored for Psoriatic Arthritis Treated with csDMARD and bDMARD: A Cross-sectional Analysis of a Longitudinal Cohort. *J Rheumatol*. 2017;44(8):1159-64.
  60. Wervers K, Vis M, Tchetveriko I, Gerards AH, Kok MR, Appels CWY, et al. Burden of Psoriatic Arthritis According to Different Definitions of Disease Activity: Comparing Minimal Disease Activity and the Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(12):1764-70.
  61. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):811-8.
  62. Gratacós J, Pontes C, Juanola X, Sanz J, Torres F, Avendaño C, et al. Non-inferiority of dose reduction versus standard dosing of TNF-inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):11
  63. 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
  64. Reddy SM, Crean S, Martin AL, Burns MD, Jacqueline B Palmer JB. Realworld Effectiveness of anti-TNF Switching in Psoriatic Arthritis: A Systematic Review of the Literature. *Clin Rheumatol*. 2016;35(12):2955-66.
  65. Deodhar A, Yu D. Switching Tumor Necrosis Factor Inhibitors in the Treatment of Axial Spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(3):343-50.
  66. Edwards CJ, Fautrel B, Schulze-Koops H, Huizinga TWJ, Kruger K. Dosing down with biologic therapies: a systematic review and clinicians' perspective. *Rheumatology*. 2017; 56:1847-56.
  67. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):2211-3.
  68. Song IH, Haibel H, Poddubnyy D, Braun J, Sieper J. Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in early disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:537-42.
  69. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1212-5.
  70. Zhao M, Zhang P, Fang L, Luo Z, Gu J, Lin Z. Possible predictors for relapse from etanercept discontinuation in ankylosing spondylitis patients in remission: a three years' following-up study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(1):87-92.
  71. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R439-44.
  72. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Alten R, Burmester G, et al. Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2007;34:510-5.
  73. Landewé R, Sieper J, Mease P, Inman RD, Lambert RG, Deodhar A et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with nonradiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet*. 2018;392(10142):134-44.
  74. JM Berthelot, De Bandt M, Goupille P, Solau-Gervais E, Lioté F, Goeb V, et al. Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2009;76(1):28-34.
  75. Hoxha A, Calligaro A, Di Poi E, Peccatori S, Favaro M, Del Ross T, et al. Pregnancy and foetal outcomes following anti-tumor necrosis factor alpha therapy: A prospective multicentre study. *Joint Bone Spine*. 2017;84(2):169-73.
  76. Genest G, Spitzer KA, Laskin CA. Maternal and Fetal Outcomes in a Cohort of Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors throughout Pregnancy. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1109-15.
  77. Warren RB, Reich K, Langley RG, Strober B, Gladman D, Deodhar A, et al. Secukinumab in pregnancy: outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1205-7.
  78. Deng C, Li W, Fei Y, Li Y, Zhang F. Risk of malignancy in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;18(6):32063
  79. Luo X, Deng C, Fei Y, Zhang W, Li Y, Zhang X, et al. Malignancy development risk in psoriatic arthritis patients undergoing treatment: A systematic review and metaanalysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):626-31.