



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Persistance des biomédicaments non anti-TNF alpha dans le rhumatisme  
psoriasique : résultats d'une étude observationnelle multicentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2018 à 18 h  
Au Pôle Formation  
**Par Jean-Guillaume Letarouilly**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur René-Marc Flipo**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Bernard Cortet**

**Monsieur le Professeur Pascal Richette**

**Monsieur le Professeur Julien Paccou**

**Monsieur le Professeur Eric Houvenagel**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Peggy Philippe**

---

# **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

<b>AMM</b>	<i>Autorisation de Mise sur le Marché</i>
<b>BASDAI</b>	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
<b>bDMARDs</b>	<i>Biological Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs</i>
<b>CASPAR</b>	<i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis</i>
<b>CHU</b>	<i>Centre Hospitalier Universitaire</i>
<b>CNIL</b>	<i>Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés</i>
<b>CPP</b>	<i>Comité de Protection des Personnes</i>
<b>CRP</b>	<i>C-Reactive Protein</i>
<b>csDMARDs</b>	<i>Conventional Synthetic Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs</i>
<b>DAS28</b>	<i>Disease activity score 28</i>
<b>EULAR</b>	<i>European Ligue Against Rheumatism</i>
<b>EVA</b>	<i>Échelle Visuelle Analogique</i>
<b>HAQ</b>	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
<b>HR</b>	<i>Hazard Ratio</i>
<b>IgG</b>	<i>Immunoglobuline G</i>
<b>IC</b>	<i>Intervalle de confiance</i>
<b>IL</b>	<i>Interleukine</i>
<b>IMC</b>	<i>Indice de Masse Corporelle</i>
<b>MDA</b>	<i>Moderate disease activity</i>
<b>NA</b>	<i>Non Analysable</i>
<b>NAD</b>	<i>Nombre d'Articulations Douloureuses</i>
<b>NAG</b>	<i>Nombre d'Articulations Gonflées</i>
<b>PASI</b>	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
<b>RIC</b>	<i>Rhumatismes Inflammatoires Chroniques</i>
<b>RP</b>	<i>Rhumatisme Psoriasique</i>
<b>SEK</b>	<i>Sécukinumab</i>
<b>Sous-unité p</b>	<i>Sous-unité protéique</i>
<b>Th</b>	<i>T helper</i>
<b>TNF</b>	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
<b>UST</b>	<i>Ustékinumab</i>

## Table des matières

<b>Résumé</b> .....	1
<b>Introduction</b> .....	3
<b>Méthodes</b> .....	6
I. Patients .....	6
II. Survie thérapeutique .....	7
III. Évaluation de la réponse et de la rémission .....	8
IV. Tolérance .....	9
V. Éthique .....	10
VI. Analyses statistiques .....	10
<b>Résultats</b> .....	12
I. Patients .....	12
II. Survie thérapeutique .....	16
III. Évaluation de la réponse et de la rémission .....	20
IV. Tolérance .....	25
<b>Discussion</b> .....	26
<b>Références bibliographiques</b> .....	31

## Résumé

### **Contexte :**

L'ustékinumab (UST) et le sécukinumab (SEK) sont deux nouvelles biothérapies dans le rhumatisme psoriasique (RP) sévère, ciblant les interleukines (IL) 12-23 et 17 respectivement. Il n'existe que peu – voire – aucune donnée de vraie vie pour ces traitements. Pour l'ustékinumab, une seule étude rétrospective a un effectif conséquent (160 patients). Pour le sécukinumab, nous ne disposons que des données des essais cliniques. L'objectif était d'évaluer la survie thérapeutique ainsi que la réponse et la rémission sous UST et sous SEK.

### **Méthodes :**

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique de patients atteints d'un RP selon les critères CASPAR de janvier 2011 à août 2018. Les patients devaient avoir un suivi minimal de six mois. Le critère de jugement principal était la survie thérapeutique, définie comme le temps entre l'initiation et l'arrêt du traitement. La réponse à 12 mois a été définie comme une diminution d'au moins 2 points sur une échelle de 0 à 10 (BASDAI 20) ou de 50 % comparativement au score initial (BASDAI 50) pour les formes axiales, et une amélioration d'au moins 30 % du nombre d'articulations douloureuses et gonflées pour les formes périphériques. La rémission a été définie selon les critères MDA. La tolérance a également été colligée.

**Résultats :**

186 patients ont été inclus : 111 sous UST et 75 sous SEK. 55 % étaient des femmes avec un âge moyen de  $51,7 \pm 12,9$  ans, un indice de masse corporelle de  $27,4 \text{ kg/m}^2$  et une durée moyenne de la maladie de  $9,6 \pm 8,1$  ans. Les patients étaient naïfs de biothérapie dans 15 % des cas. Les durées médianes de survie pour UST et SEK étaient respectivement de 12 et 14 mois. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour la survie thérapeutique à 18 mois entre les deux molécules chez les patients naïfs d'UST et de SEK ( $p=0,69$ ), de même que pour la réponse ( $p=0,89$ ) et la rémission à 12 mois ( $p=0,36$ ). Quant à la tolérance, pour SEK, 6 patients ont présenté des effets indésirables ayant amené à l'arrêt du traitement, dont une maladie de Crohn. Pour UST, seule une patiente a arrêté le traitement du fait d'une mycose linguale.

**Conclusion :**

Nous présentons la première étude descriptive de vraie vie des survies thérapeutiques d'UST et de SEK dans le rhumatisme psoriasique. Les deux molécules semblent avoir les mêmes survies thérapeutiques et les mêmes taux de réponse et de rémission. La survie thérapeutique est proche de celle décrite pour les anti-TNF alpha.

## Introduction

Le rhumatisme psoriasique (RP) est un rhumatisme inflammatoire chronique (RIC). Décrite pour la première fois en 1818 par Jean-Louis Alibert(1), cette pathologie est une entité protéiforme. Ses manifestations peuvent être axiales ou périphériques avec arthrites, dactylites et enthésites, voire mixtes (2). Bien souvent, le psoriasis précède le RP (environ 90 % des patients) (3). Le spectre de ce rhumatisme est également très étendu allant de formes légères à des atteintes sévères comme l'arthrite mutilante (4). Un traitement de fond (Disease-Modifying AntiRheumatic Drug ou DMARD) agressif est alors nécessaire tant leur impact sur le plan fonctionnel peut être important (5). De plus, l'inflammation chronique engendrée par ce rhumatisme a des conséquences non négligeables sur le plan cardiovasculaire, métabolique ou osseux (6–8).

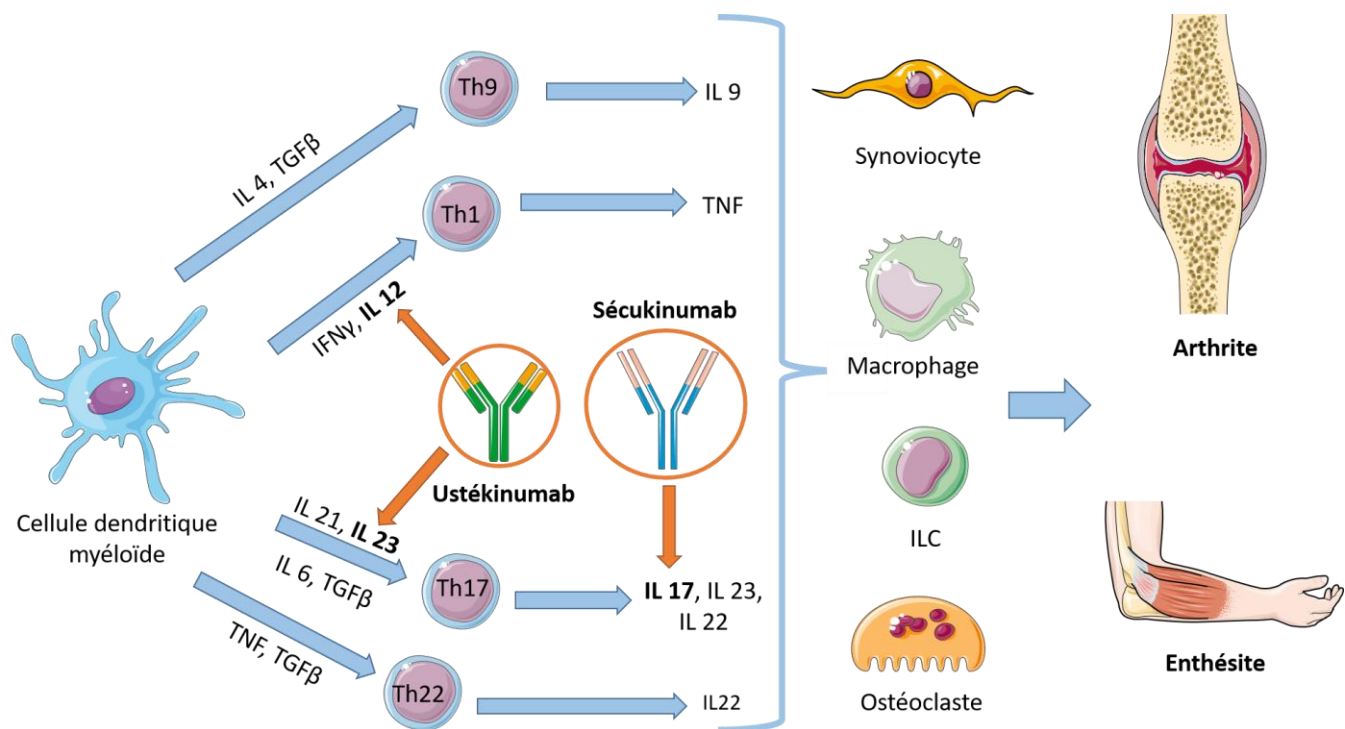
Pendant plus de 15 ans, les anti-TNF alpha, la seule classe thérapeutique disponible, ont permis d'apporter une solution efficace pour les formes les plus sévères (5). Cependant, environ 45 à 65 % patients ne répondent pas ou échappent à cette classe de biomédicaments ou biologic DMARDs (bDMARDs) (9). Une meilleure compréhension de la physiopathologie du RP a permis de proposer une alternative thérapeutique à ces patients. En effet, la voie Th17 semble jouer un rôle crucial dans la pathogenèse du psoriasis et du RP. Elle induit la production de médiateurs pro-inflammatoires par les kératinocytes et les synoviocytes. Elle participe ainsi au maintien d'une inflammation chronique (10).

Deux anticorps monoclonaux complètement humanisés ont été conçus dans cette optique. L'ustékinumab (UST), un anticorps entièrement humanisé IgG1, cible la sous-unité p40 commune aux interleukines IL-12 et IL-23, impliquées dans les voies Th1 pour IL-12 et la voie Th17 pour IL-23 (11). Le sécukinumab (SEK), anticorps entièrement humanisé IgG1 bloque l'interleukine 17A (12) (**figure 1**).

Ces deux anticorps sont très récents. En France, UST a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2014 et SEK en 2016 pour le RP. Les données sur ces deux biothérapies proviennent principalement des essais cliniques (13,14). Or, les patients dans ce type d'études sont très sélectionnés. La validité externe de ces travaux peut être remise en question tant il est parfois difficile d'appliquer leurs résultats dans la pratique quotidienne. Actuellement, il existe quelques études dites de vraie vie seulement pour UST, souvent avec un faible effectif (65 patients au maximum) (15–17). Une seule étude rétrospective a un effectif plus conséquent (160 patients) (18). Ces deux molécules enrichissent donc l'arsenal thérapeutique, mais d'autres thérapeutiques vont venir s'y ajouter comme le tofacitinib, un inhibiteur des Janus Kinases, avec l'obtention très récente d'une AMM européenne ou les anticorps anti-IL 23 ciblant la sous-unité p19 (le risankizumab et le guzelkumab). Il devient nécessaire de préciser la place d'UST et du SEK dans la prise en charge du RP.

Les objectifs de cette étude française rétrospective multicentrique dite de vraie vie étaient de réaliser une analyse descriptive des caractéristiques des patients traités en vraie vie par UST et SEK, mais aussi d'évaluer et de comparer la survie thérapeutique de ces deux biothérapies dans le RP. Nous nous sommes également intéressés à la réponse, notamment la rémission, et à la tolérance de ces deux bDMARDs.



**Figure 1** : Physiopathologie du RP et place d'UST et du SEK

Les cellules dendritiques myéloïdes jouent un rôle clef dans l'activation et la coordination de la réponse inflammatoire en engageant les lymphocytes vers les voies Th1, Th 9, Th17 et Th22. Ces derniers stimulent différentes cellules (synoviocytes, macrophages, ILC et ostéoclastes) impliquées dans l'arthrite et l'enthésite psoriasique vers un statut pro-inflammatoire. ILC : innate lymphoid cell. IL : interleukine. Th : T helper. TNF: tumor necrosis factor. TGF : tumor growth factor (19).

## Méthodes

### I. Patients

Nous avons mené une étude multicentrique rétrospective d'avril 2011 à février 2018 à partir des données des patients issus de la cohorte prospective du réseau RIC Nord de France. Il faut noter que certains patients ont été inclus avant l'AMM d'UST pour le RP. En effet, l'AMM d'UST pour le psoriasis date de 2009. Les patients pouvaient bénéficier de ce bDMARD avant 2014 sur indication dermatologique.

Le réseau RIC Nord de France est un réseau de rhumatologues hospitaliers et libéraux de la région Hauts-de-France, mais également des services de rhumatologie des centres hospitaliers universitaires (CHU) de Reims et de Poitiers. Les données sont collectées de manière prospective. Afin d'enrichir la population étudiée, nous avons également procédé à un recueil de patients suivis dans plusieurs services hospitaliers (CH Armentières, CHU Bichat, CHU Cochin, CHU Henri Mondor, CHU Lariboisière, CHU Lille, CHU Saint Antoine et CH Saint Philibert) à partir des listes des patients atteints de RP fournies par les services et obtenues soit par le codage informatique « arthropathie psoriasique » de la classification internationale des maladies (CIM) 10 (M 07.3), soit à partir de patients inclus dans des études (PsABio, STELARA-CC) ou à partir de la liste des patients initiant une biothérapie en hôpital de jour ou en consultation. Les données ont alors été extraites de manière rétrospective en consultant les dossiers des patients.

Les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus, répondre aux critères de classification pour le RP de CASPAR de 2006 (20) et être ou avoir été traités par UST ou SEK. Ils devaient avoir un suivi minimum de six mois à partir de l'initiation d'UST ou du SEK, si le traitement était poursuivi au moins six mois. Le suivi pouvait être inférieur à six mois si le traitement était arrêté. L'arrêt de traitement était défini comme la réalisation d'un relais vers un autre bDMARD.

À la visite initiale, les données démographiques et cliniques des patients comprenant l'âge, le sexe, le tabagisme, l'indice de masse corporelle, la forme (axiale, périphérique ou mixte), la durée d'évolution du RP, la présence d'un psoriasis cutané et unguéal et les traitements actuels et antérieurs du RP (notamment la combinaison avec un DMARD conventionnel synthétique ou csDMARD et les bDMARD) ont été colligées.

## **II. Survie thérapeutique**

Le critère de jugement principal était la survie thérapeutique. Elle est définie comme le temps entre l'initiation et l'arrêt du traitement. Le taux de rétention, défini comme le pourcentage de patients sous traitement au temps donné, a également été analysé. Les causes d'arrêt du traitement ont été notées et regroupées en échec primaire, échappement thérapeutique, intolérance et autres. L'échec primaire était défini comme une réponse initiale insuffisante avec arrêt du traitement dans les six premiers mois. L'échappement thérapeutique était défini comme une perte de réponse après une réponse initiale dans les six premiers mois.

Si le traitement était poursuivi à l'arrêt de l'étude, la durée était calculée à partir du point de censure défini (c'est-à-dire la date de dernière consultation). La durée de suivi a été définie comme la durée entre l'initiation du traitement d'intérêt (UST ou SEK) et la dernière consultation. La survie thérapeutique a été comparée entre le SEK et UST chez des patients naïfs de ces molécules.

Dans un deuxième temps, une analyse de sensibilité a été réalisée en incluant les patients ayant reçu UST après SEK ou inversement.

### **III. Évaluation de la réponse et de la rémission**

Pour les formes à prédominance périphérique, la réponse était définie comme une amélioration d'au moins 30 % des articulations douloureuses et gonflées. Pour les formes à prédominance axiale, un patient était considéré comme répondeur si le BASDAI au sixième mois après le début du traitement avait diminué d'au moins 2 points sur une échelle de 0 à 10 (BASDAI 20) ou de 50 % comparativement au score initial (BASDAI 50) (21,22). La réponse à 6 mois était étudiée chez les patients ayant un suivi d'au moins six mois si le traitement n'était pas arrêté ainsi que chez les patients ayant arrêté le traitement dans les 6 mois. Elle a été étudiée également à 12 mois selon la même méthodologie.

La rémission a été définie selon les critères Minimal Disease Activity (MDA) (23) : un score d'articulations douloureuses inférieur ou égal à 1, un score d'articulations gonflées inférieur ou égal à 1, un score Psoriasis Area and Severity Index (PASI) inférieur ou égal à 1, une Échelle Visuelle Analogique (EVA) douleur du patient inférieure ou égale à 15 mm, une EVA activité globale inférieure ou égale à 20 mm, un score Health Assessment Questionnaire (HAQ) inférieur ou égal à 0,5 et un score d'enthésites inférieur ou égal à 1. La rémission était donc obtenue si le patient répondait à cinq des sept critères. Elle a été étudiée à 6 et 12 mois selon la même méthodologie que celle utilisée pour la réponse.

Dans un deuxième temps, une analyse de sensibilité a été réalisée en incluant les patients ayant reçu UST après SEK ou inversement.

Nous avons également analysé l'évolution à 6 et 12 mois du BASDAI, des EVA douleur et activité, du DAS 28 CRP, du nombre d'articulations douloureuses (NAD) et gonflées (NAG), du nombre d'enthésites et de dactylites et de la CRP.

#### **IV. Tolérance**

Les effets indésirables ont été colligés qu'ils aient entraîné ou non l'arrêt du traitement, sans utilisation d'une classification.

## V. Éthique

De par sa nature rétrospective, cette étude n'était pas soumise à une déclaration à un Comité de Protection des Personnes (CPP). Une déclaration auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a été faite pour le réseau RIC (1653314 v2) et pour le recueil rétrospectif (numéro DECT 16-172).

## VI. Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques suivant une loi normale ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques ne suivant pas une loi normale en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les courbes de survie représentent le pourcentage de survie par rapport au délai étudié. La survie en différents temps a été déterminée grâce à la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison de survie en fonction des molécules a été effectuée grâce à un test du Logrank. L'effet des variables âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC), durée d'évolution de la maladie, tabac, psoriasis cutané, psoriasis unguéal, forme de RP (axiale pure, périphérique pure ou mixte), antécédent de bDMARD, combinaison csDMARD-bDMARD, CRP initiale, CRP initiale élevée et posologie de la biothérapie a été analysé grâce à un modèle de Cox (à risques proportionnels) après avoir vérifié les hypothèses de log-linéarité et de proportionnalité des risques au cours du temps. Une CRP initiale élevée était définie comme supérieure à 10 mg/L. Un calcul du score de propension a été envisagé sous réserve d'un effectif suffisant.

La comparaison du taux de rémission et du taux de répondeurs entre les groupes de molécules a été analysée en bivarié à l'aide d'un test du Chi-deux (ou de Fisher exact). Les facteurs associés au taux de rémission et au taux de répondeurs ont été analysés en bivarié à l'aide d'un test du Chi-deux (ou de Fisher exact) pour les paramètres qualitatifs et à l'aide d'un test U de Mann-Whitney pour les paramètres continus. Afin d'éviter la multiplicité des tests statistiques, les facteurs associés aux taux de rémission et de répondeurs ont été analysés uniquement à 12 mois.

Le niveau de significativité a été fixé à 5 %. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

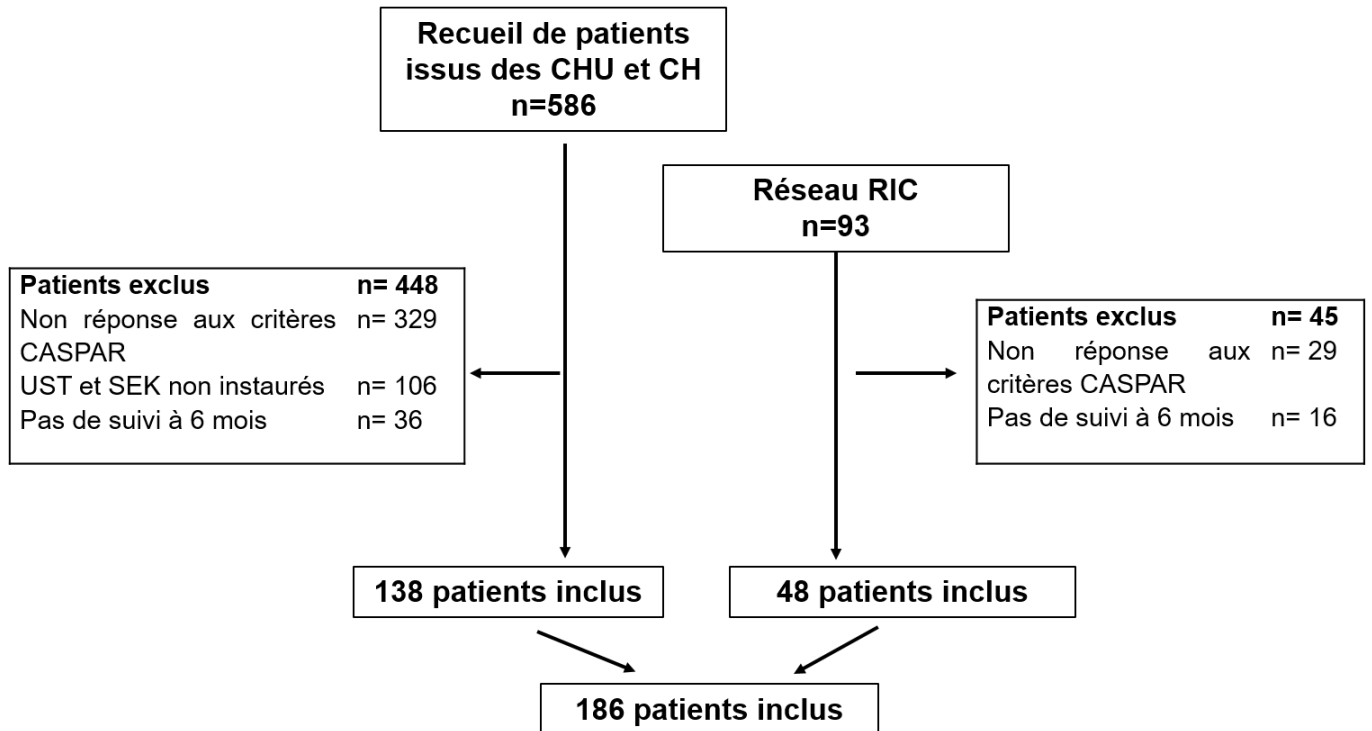
## Résultats

### I. Patients

Dans cette étude multicentrique, 186 patients atteints de RP, âgés de  $52 \pm 13$  ans, naïfs d'UST et du SEK ont été inclus (**figure 2**). La répartition par centre est détaillée dans le **tableau 1**. Les caractéristiques des patients sont décrites dans le **tableau 2**. Les patients avaient une durée longue d'évolution de leur maladie (plus de dix ans en moyenne), 24 % des patients étaient des fumeurs actifs. La grande majorité souffrait également de psoriasis cutané soit (85 %) et 16 % de psoriasis unguéal. Le RP était actif avec un BASDAI en moyenne à  $56,7 \pm 20,3$ , un NAD à  $5,1 \pm 6,4$ , un NAG à  $2,1 \pm 3,9$ , un DAS 28 CRP à  $3,7 \pm 1,2$  et une CRP moyenne à  $16,7 \pm 28,0$  mg/L.

84 % avaient bénéficié d'un traitement par csDMARD dont 73 % par méthotrexate. Seuls 15 % des patients étaient naïfs de bDMARD. 31 % avaient été traités par infliximab, 69 % par étanercept, 65 % par adalimumab, 21 % par golimumab et 14 % par certolizumab. 24 % étaient sous combinaison csDMARD et bDMARD. La dernière biothérapie utilisée était l'adalimumab dans 22 % des cas, l'étanercept dans 20 %, l'infliximab dans 12 %, le golimumab dans 16 % et le certolizumab dans 10 %. La cause d'arrêt était l'échec primaire dans 40 % des cas, les effets indésirables dans 30 % et l'échappement thérapeutique dans 28 %.



**Figure 2** : Diagramme de flux de l'étude

CH : Centre Hospitalier. CHU : Centre Hospitalier Universitaire. RIC : Rhumatisme Inflammatoire Chronique.

**Tableau 1** : Répartition selon les centres chez des patients naïfs de SEK et UST

	UST (N=111)	SEK (N=75)
CHU Bichat, n (%)	9 (8)	5 (7)
CHU Cochin, n (%)	0	8 (10)
CHU Henri Mondor, n (%)	9 (8)	5 (7)
CHU Lariboisière, n (%)	8 (7)	9 (12)
CHU Lille, n (%)	37 (33)	3 (4)
CHU Poitiers, n (%)	7 (6)	12 (16)
CHU Saint Antoine, n (%)	13 (12)	9 (12)
CH Saint Philibert, n (%)	5 (5)	13 (17)
Autre, n (%)	23 (21)	11 (15)

CH : Centre Hospitalier. CHU : Centre Hospitalier Universitaire. RIC : Rhumatisme Inflammatoire Chronique.

**Tableau 2** : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients naïfs d'UST  
ou du SEK.

	Nombre	Tous (N=186)	UST (N=111)	SEK (N=75)
Âge, ans (moyenne et écart-type)	186	51,5 ± 12,9	52,1 ± 11,8	50,0 ± 14,5
Durée d'évolution, ans (moyenne et écart-type)	183	10,8 ± 8,1	10,9 ± 7,4	10,7 ± 8,8
Femmes, n (%)	186	103 (55)	58 (52)	45 (60)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	162	27,3 ± 5,8	28,2 ± 6,1	25,8 ± 4,9
Tabagisme actif, n (%)	161	38 (24)	25 (25,5)	13 (20,6)
Psoriasis cutané, n (%)	184	157 (85)	98 (90)	59 (79)
Psoriasis unguéal, n (%)	177	28 (16)	18 (16)	10 (15)
Forme axiale, n (%)	182	8 (4)	1 (1)	7 (9)
Forme périphérique, n (%)	182	73 (40)	50 (47)	23 (31)
Forme mixte, n (%)	186	96 (53)	54 (51)	42 (56)
BASDAI	60	56,7 ± 20,3	56,9 ± 22,0	56,4 ± 18,0
Enthésite, n (%)	145	35 (24)	20 (23)	15 (27)
Dactylite, n (%)	145	22 (15)	15 (17)	7 (13)
NAD	168	5,1 ± 6,3	6,4 ± 7,4	3,3 ± 3,8
NAG	167	2,1 ± 3,9	2,8 ± 4,7	1,0 ± 1,6
CRP (mg/L)	151	16,7 ± 28,0	21,1 ± 33,5	10,1 ± 13,4
Combinaison DMARD Méthotrexate	186	45 (24) 42 (23)	22 (20) 20 (11)	23 (31) 22 (12)
Naïfs d'anti-TNF $\alpha$ , n (%)	186	27 (15)	16 (15)	11 (15)
1 anti-TNF $\alpha$ , n (%)	186	44 (24)	27 (24)	17 (22)
≥2 anti-TNF $\alpha$ , n (%)	186	115 (62)	68 (61)	47 (63)

Combinaison : association csDMARD et bDMARD. Forme mixte : association d'une forme axiale et d'une forme périphérique, IMC : Indice de Masse Corporelle. Enthésite et dactylite : patients ayant au moins une enthésite ou au moins une dactylite. NAD : nombre d'articulations douloureuses. NAG: nombre d'articulations gonflées.

Au moment de l'initiation du traitement, les groupes UST et SEK étaient similaires pour l'âge, la durée d'évolution, le psoriasis unguéal. Le groupe UST paraît diverger du groupe SEK pour le sexe-ratio (52,3 % contre 60 %), l'IMC (28,2 kg/m<sup>2</sup> contre 25,8 kg/m<sup>2</sup>), le tabagisme actif (25,5 % contre 20,6 %), les formes cliniques (0,9 % contre 9 % pour la forme axiale, 46,7 % contre 31 % pour la forme périphérique et 50,5 % contre 56 % pour la forme mixte), le pourcentage de patients présentant des enthésites (22,5 % contre 27,3 %) et de dactylites (16,9 % contre 12,5 %), les patients naïfs de biothérapies (16,2 % contre 12 %), la combinaison csDMARD-bDMARD (19,8 % contre 31 %).

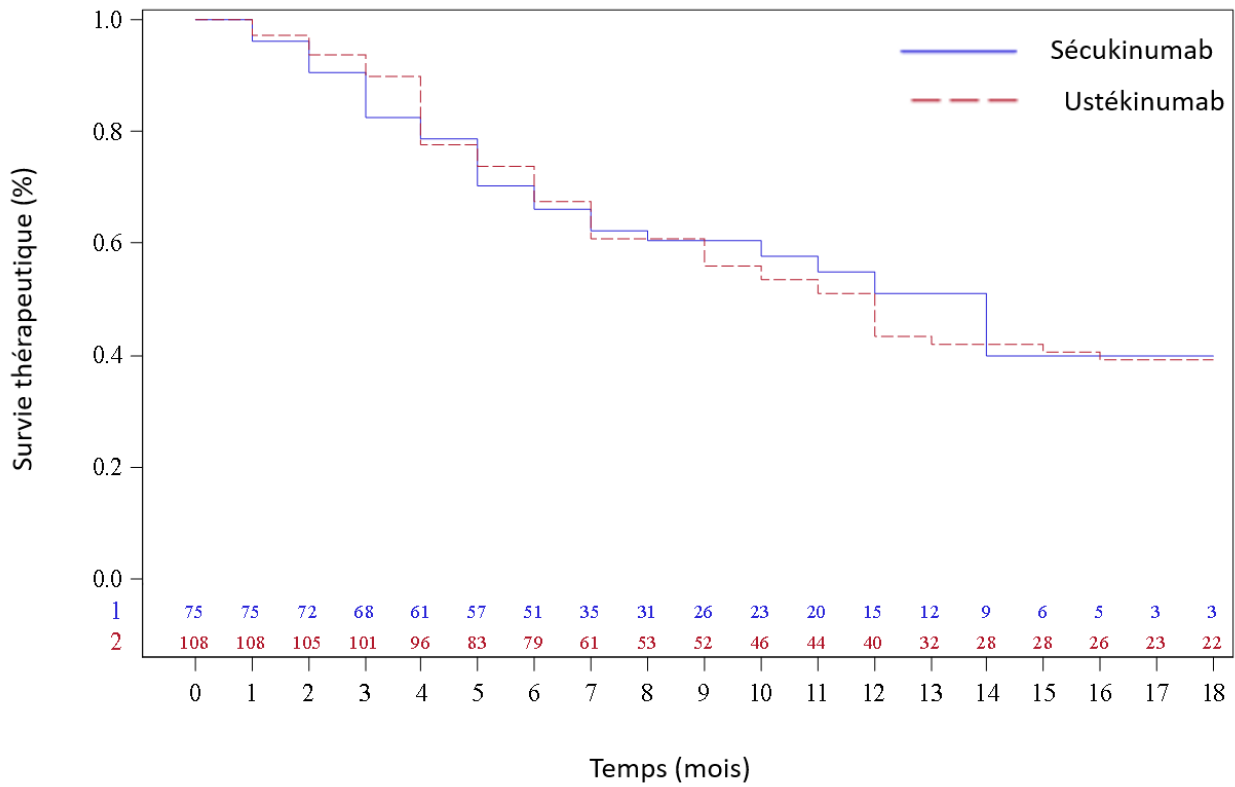
La posologie d'UST était au moment de l'initiation du traitement de 45 mg tous les trois mois chez 74 patients soit 67 % et de 90 mg tous les trois mois chez 36 patients soit 33 %. La posologie de SEK était de 150 mg tous les mois chez 38 patients, soit 52 % et de 300 mg tous les mois chez 35 patients soit 48 %. 9 patients sous 150 mg de SEK ont eu une majoration de leur posologie à 300 mg lors des consultations de suivi de six mois. 3 patients sous UST sont passés de 45 à 90 mg et un patient a eu un rapprochement de ses injections tous les deux mois. Nous ne disposons pas des données de posologie pour un patient sous UST et pour deux patients sous SEK.

## II. Survie thérapeutique

Chez les patients naïfs des deux molécules, la médiane de survie thérapeutique était de 12 mois pour UST (Intervalle de confiance [IC] 95 % 9-16) et de 14 mois pour SEK (IC95 % 7 -). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux molécules sur la survie thérapeutique totale à 18 mois ( $p=0,69$ ) (**figure 3**). Le taux de rétention à 6 mois était respectivement pour UST et SEK de 74 % et de 71 % et à 12 mois de 55 % et 60 %. Sous UST, l'arrêt était dû à un échec primaire dans 81 % des cas, à un échappement thérapeutique dans 10 % et aux effets indésirables dans 6 %. Sous SEK, l'arrêt était dû à un échec primaire dans 54 % des cas, à un échappement thérapeutique dans 15 % et aux effets indésirables dans 27 %. Du fait d'un effectif insuffisant, un score de propension n'a pas pu être réalisé.

En analyse de sensibilité, la médiane de survie thérapeutique était de 12 mois (IC95 % 8-16) pour UST (N=114) et de 14 mois (IC95 % 9 -) pour SEK (N=106) (**figures 4 et 5**). Le taux de rétention à 6 mois était, respectivement pour UST et SEK, de 74 % et de 73 % et à 12 mois de 54 % et 59 %. Parmi les facteurs pronostiques de survie thérapeutique, le niveau de la CRP initiale était associé à une survie favorable (Hazard Ratio [HR] = 1,012 ; IC95 % 0,996-1,008 ;  $p < 0,001$ ), de même qu'une CRP élevée initialement ( $p < 0,05$ ) sous UST. Le tabac était associé à une survie défavorable sous SEK (HR= 0,45; IC95 0,224-0,906 ;  $p=0,03$ ) (**tableau 3**). Sous UST, l'arrêt était dû à un échec primaire dans 81 % des cas, à un échappement thérapeutique dans 10 % et aux effets indésirables dans 6 %. Sous SEK, l'arrêt était dû à un échec primaire dans 60 % des cas, à un échappement thérapeutique dans 13 % et aux effets indésirables dans 25 %.

**Figure 3** : Survies thérapeutiques d'UST et du SEK chez les patients naïfs de ces bDMARDs



**Figure 4** : Survie thérapeutique du SEK chez les patients naïfs et non naïfs d'UST

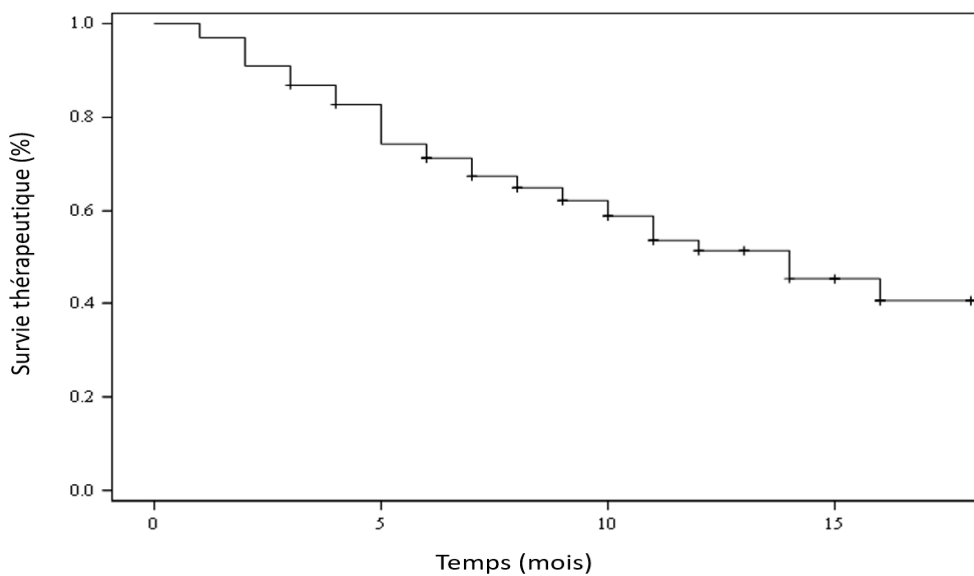
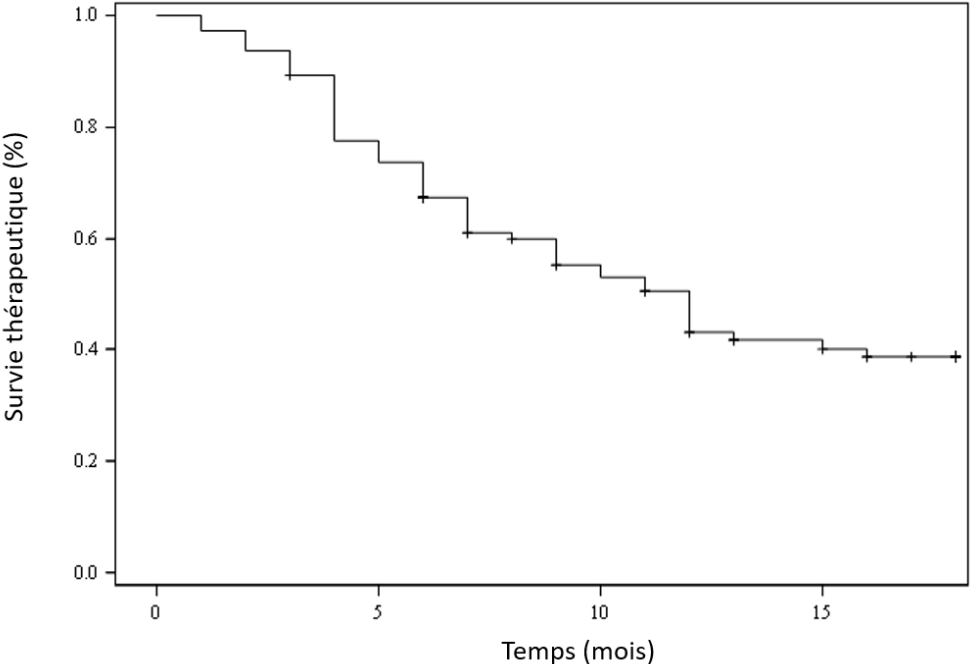


Figure 5 : Survie thérapeutique d’UST chez les patients naïfs et non naïfs du SEK



**Tableau 3.** Facteurs associés à la survie thérapeutique chez les patients naïfs et non naïfs des deux molécules.

	UST		SEK	
	HR (IC 95 %)	p	HR (IC 95 %)	p
Sexe	1,00 (0,60-1,66)	0,99	0,94 (0,52-1,68)	0,78
Âge	0,99 (0,97-1,01)	0,45	0,99 (0,97-1,01)	0,49
Forme axiale	NA		0,53 (0,21-1,34)	0,06
Forme périphérique	1,57 (0,91-2,69)	0,08	0,98 (0,54-1,79)	0,78
Forme mixte	0,60 (0,35-1,03)	0,06	1,29 (0,73-2,28)	0,39
Durée d'évolution	1,00 (0,99-1,00)	0,67	1,00 (0,99-1,00)	0,62
IMC	0,99 (0,95-1,04)	0,73	0,99 (0,95-1,05)	0,98
Tabac	1,22 (0,71-2,12)	0,46	<b>0,45 (0,22-0,91)</b>	<b>0,02</b>
Psoriasis cutané	1,00 (0,43-2,34)	0,99	1,30 (0,65-2,63)	0,34
Psoriasis unguéal	1,26 (0,58-2,78)	0,55	0,82 (0,38-1,76)	0,60
Atcd bDMARD antérieur	0,55 (0,24-0,24)	0,14	0,41 (0,09-1,68)	0,33
Combinaison	1,22 (0,70-2,12)	0,45	0,89 (0,48-1,65)	0,58
Posologie	1,13 (0,65-1,99)	0,65	1,20 (0,68-2,12)	0,92
CRP	<b>1,012 (0,996-1,008)</b>	<b>&lt;0,001</b>	1,00 (0,99-1,01)	0,33

Atcd : antécédent. Combinaison : association csDMARD et bDMARD. IMC : indice de masse corporelle. HR: Hazard Ratio. IC : intervalle de confiance. NA : non analysable du fait d'un effectif trop faible

### III. Évaluation de la réponse et de la rémission

À 6 mois, chez les patients naïfs des deux molécules, 35 % des patients étaient répondeurs sous UST et 46 % sous SEK ( $p=0,15$ ). La rémission selon les critères MDA était obtenue chez 13 % des patients sous UST et chez 26 % sous SEK ( $p=0,03$ ). À 12 mois, 27 % des patients étaient répondeurs sous UST et 28 % sous SEK, sans différence statistiquement significative ( $p=0,88$ ). La rémission était obtenue chez 9 % sous UST et 15 % sous SEK. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative ( $p=0,36$ ).

En analyse de sensibilité, à 6 mois, 35 % des patients sous UST étaient répondeurs contre 47 % sous SEK. À 12 mois, 27 % étaient répondeurs sous UST et 28 % sous SEK. Sous SEK, la forme périphérique était associée à une réponse favorable ( $p=0,013$ ) contrairement à la forme mixte ( $p=0,03$ ). Aucun facteur n'était associé à la réponse pour UST (**tableau 4**). À 6 mois, la rémission était obtenue chez 14 % des patients sous UST et chez 23 % sous SEK. À 12 mois, 10 % répondaient aux critères de rémission sous UST contre 15 % sous SEK. La posologie de 90 mg d'UST et la combinaison csDMARD-SEK étaient associées à une rémission plus importante (respectivement,  $p=0,02$  et  $p=0,047$ ) (**tableau 5**).

L'évolution des marqueurs de l'activité du rhumatisme à 6 et 12 mois est décrite dans la **figure 6**. Les indices d'activité qui avaient un effectif inférieur à 10 patients à 12 mois n'ont pas été inclus. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'initiation et l'évaluation à 12 mois. L'évolution des EVA douleur et activité et du nombre d'enthésites ou de dactylites n'a pas pu être analysée du fait d'un nombre trop élevé de données manquantes.



**Tableau 4.** Facteurs associés à la réponse chez les patients naïfs et non naïfs des deux molécules.

	UST	SEK
Sexe	p=0,56	p=0,47
Âge	p=0,77	p=0,10
Forme axiale	NA	NA
Forme périphérique	p=0,36	p= <b>0,01</b>
Forme mixte	p=0,21	p= <b>0,026</b>
Durée d'évolution	p=0,50	p=0,06
IMC	p=0,58	p=0,82
Tabac	p=0,75	p=0,10
Psoriasis cutané	p=1,00	p=1,00
Psoriasis unguéal	p=0,52	p=0,26
Atcd bDMARD antérieur	p=0,70	NA
Combinaison	p=0,50	p=0,71
Posologie	p=0,48	p=0,75
CRP	p=0,44	p=0,58

Atcd : antécédent. Combinaison : association csDMARD et bDMARD. IMC : indice de masse corporelle. NA : non analysable du fait du nombre trop important de données manquantes

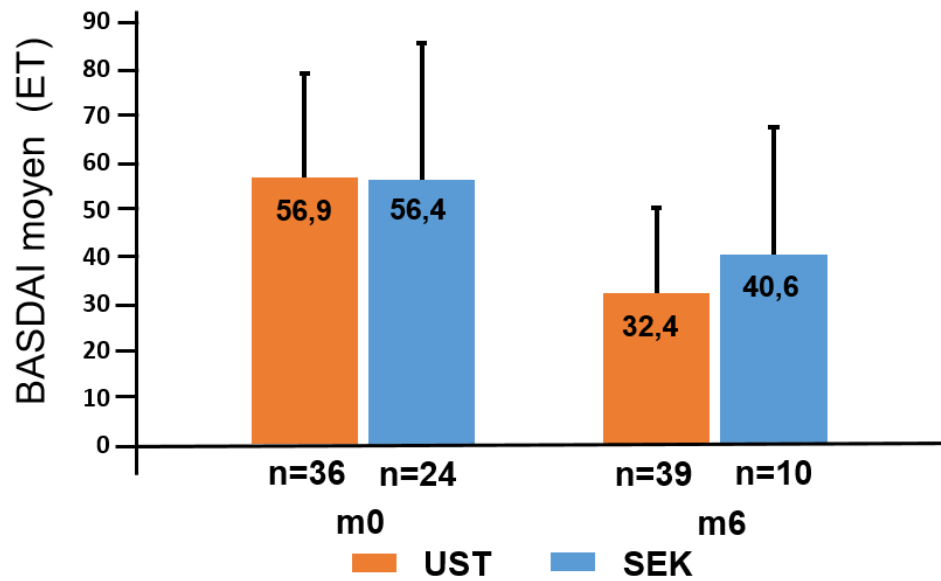
**Tableau 5.** Facteurs influençant la rémission chez les patients naïfs et non naïfs des deux molécules.

	UST	SEK
Sexe	p=0,49	p=0,28
Âge	p=1,00	p=0,36
Forme axiale	NA	NA
Forme périphérique	p=1,00	p=0,48
Forme mixte	p=0,73	p=0,47
Durée d'évolution	p=0,37	p=0,59
IMC	p=0,43	p=0,63
Tabac	NA	p=1,00
Psoriasis cutané	p=0,59	p=0,40
Psoriasis unguéal	p=0,14	p=0,33
Atcd bDMARD antérieur	p=0,21	NA
Combinaison	p=1,00	p< <b>0,05</b>
Posologie	p= <b>0,02</b>	p=1,00
CRP	NA	NA

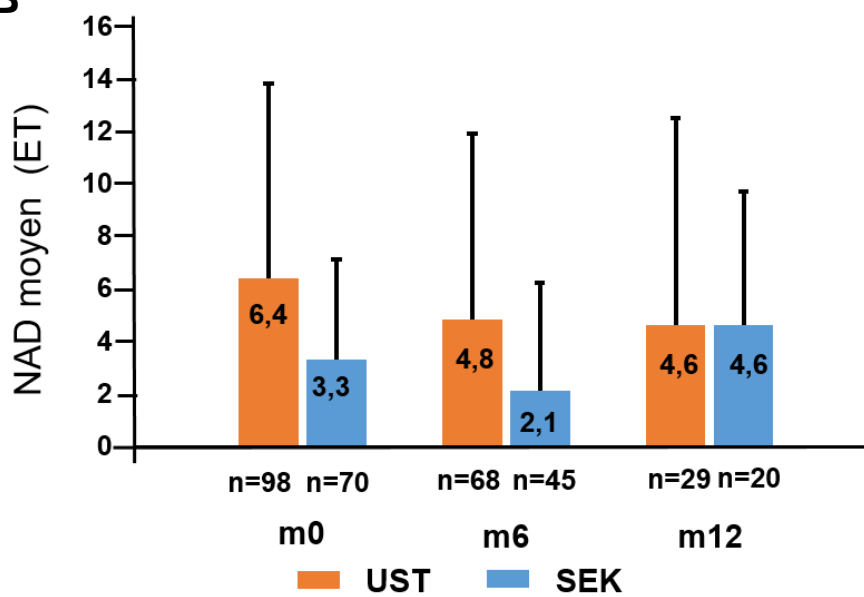
Atcd : antécédent. Combinaison : association csDMARD et bDMARD. IMC : indice de masse corporelle. NA : non analysable du fait du nombre trop important de données manquantes ou d'un effectif trop faible

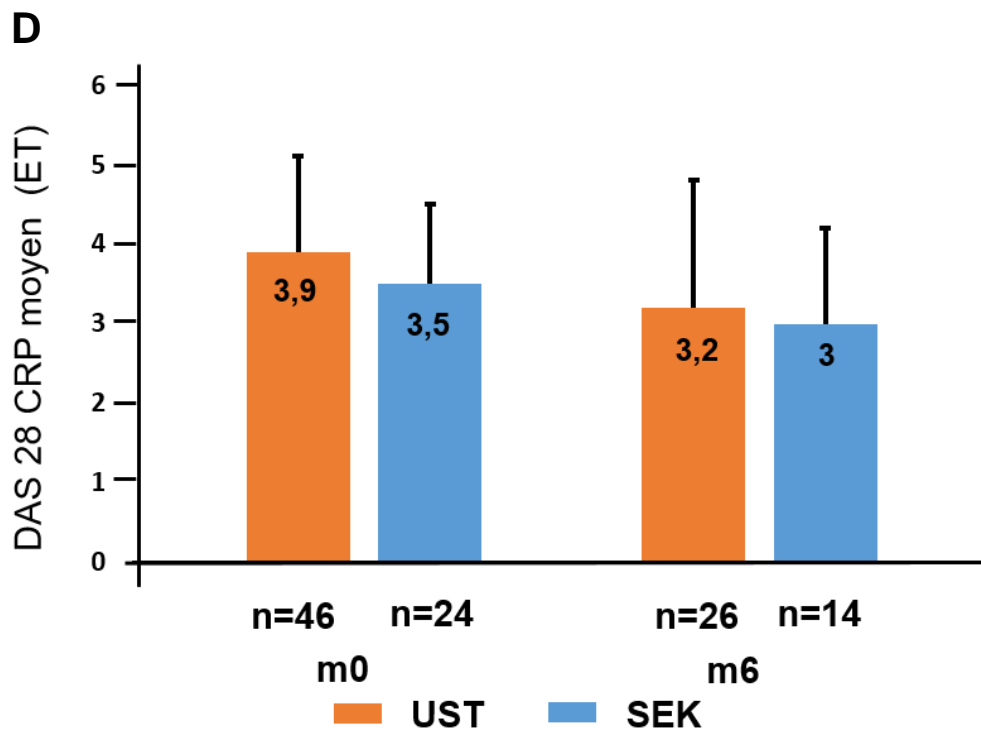
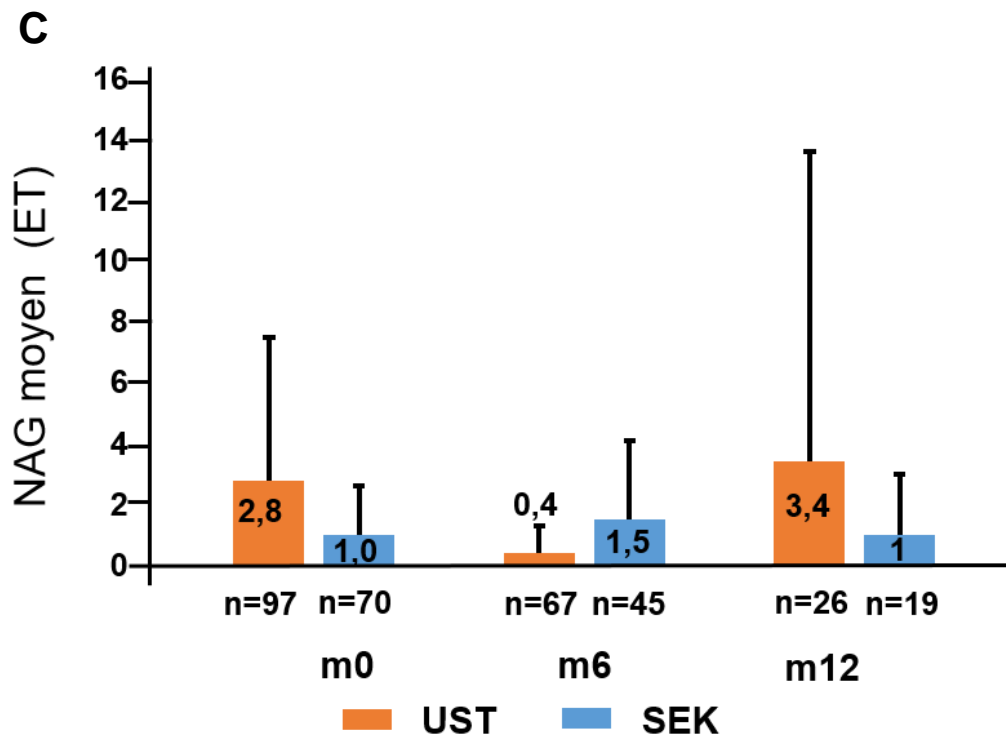
**Figure 6.** Évolution des marqueurs d'activité chez les patients sous UST naïfs des deux biothérapies

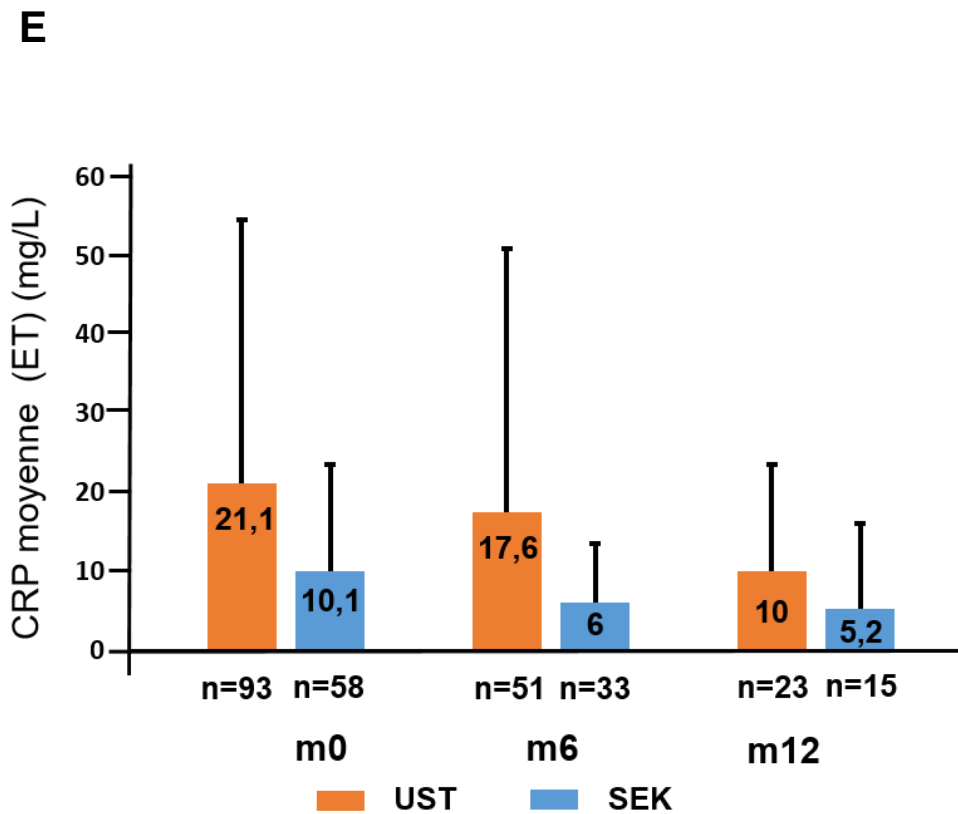
**A**



**B**







À : BASDAI. B : NAD. C : NAG. D : DAS 28 CRP. E : CRP. ET : écart-type. NAD : nombre d'articulations douloureuses. NAG : nombre d'articulations gonflées. n : nombre de patients pour lesquels nous disposons des données. Les indices d'activité qui avaient un effectif inférieur à 10 patients à 12 mois n'ont pas été inclus.

#### IV. Tolérance

Pour SEK, 11 patients ont présenté des effets indésirables : asthénie (n=1), diarrhée (n=1), syndrome pseudogrippal (n=1), dépression (n=1), maladie de Crohn (n=1), allergie (n=1), cytolysé hépatique inférieure à trois fois la normale (n=1), prurit (n=2), infections oropharyngées (n=2), éruption cutanée sans précision (n=1), œdème des membres inférieures (n=1) et pyélonéphrite (n=1). Tous sauf le syndrome pseudogrippal et la cytolysé hépatique ont mené à l'arrêt du traitement. Deux effets indésirables étaient qualifiés de sévères avec hospitalisation : maladie de Crohn et pyélonéphrite.

Pour UST, une patiente a arrêté le traitement en raison d'une mycose linguale et une autre pour oppression thoracique. Néanmoins, des effets indésirables sans arrêt du traitement ont été notés : céphalée (n=1), troubles de l'humeur (n=1), paresthésie (n=1) et sécheresse oculaire (n=1). Aucun effet indésirable n'était qualifié de sévère.

## Discussion

Cette étude rétrospective multicentrique menée auprès de 186 patients atteints de RP naïfs d'UST et du SEK a montré que ces deux bDMARDs semblent avoir la même survie thérapeutique. Le tabac était un facteur pronostique de mauvaise survie pour le SEK. Au contraire, une CRP élevée était associée à une meilleure survie pour l'UST. À 12 mois, la réponse et la rémission n'étaient pas statistiquement différentes. La posologie de 90 mg d'UST était associée à une rémission plus importante. Pour le SEK, la forme périphérique était associée à une réponse favorable contrairement à la forme mixte.

Le RP est un RIC dont la prévalence est en augmentation depuis une vingtaine d'années avec une prévalence à 0,28 % en 2010 (24). Son impact socioprofessionnel est non négligeable (25), de même que les comorbidités associées (6–8). Les dernières recommandations de la Ligue Européenne contre le Rhumatisme (EULAR) de 2015 ont pour objectif la rémission ou tout au moins la MDA. En cas d'échec au traitement conventionnel, les anti-TNF alpha sont les premiers bDMARDs recommandés. S'il existe une contre-indication à ces derniers, UST et SEK sont les bDMARD préconisés (5). Au contraire, les recommandations françaises placent UST et SEK parmi les bDMARD de première intention (26).

Il existe peu d'études de vraie vie sur UST et aucune sur SEK. Dans la seule étude rétrospective portant sur la survie thérapeutique d'un effectif conséquent (160 patients) issu de la cohorte apulienne BIOPURE de décembre 2014 à décembre 2016, Iannone et al. observent une survie moyenne allant de 11,3 mois pour les patients naïfs de biothérapie à 10,5 mois pour ceux non naïfs. Notre étude, issue d'une cohorte de vraie vie de plus de cents patients, présente des résultats similaires. Par contre, nos deux populations divergent sur le taux de rétention. Les patients italiens avaient un taux de rétention plus élevé que celui de notre population (87 % pour les patients naïfs de biothérapie et 68 % pour ceux non naïfs) (18). Il faut noter que notre pourcentage de patients naïfs de biothérapies était plus faible que celui des patients apuliens (34 %). Dans notre cohorte, UST et SEK ont été initialement proposés à des patients résistants aux autres thérapeutiques. Néanmoins, l'antécédent de biothérapie antérieure ne ressortait pas dans notre analyse comme facteur influençant la survie thérapeutique. Dans une étude très récente analysant les données d'assurances maladie privées et publiques de 1 235 patients, Walsh et al. rapportent une durée moyenne de survie à 202,3 jours soit 17 mois pour 89 patients sous UST. Le taux de rétention à 12 mois était de 45 % inférieur à celui de notre étude (27).

À titre de comparaison, Fautrel et al. ont analysé les données des 2011 patients atteints de RP traités par anti-TNF alpha à partir de la base du système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM). Le taux de rétention à un an allait de 37,3 % pour le certolizumab à 54,7 % pour l'adalimumab (28). Dans le cadre du registre CORRONA, le taux de rétention à 12 mois, chez les patients non naïfs de biothérapies, était de 63,2 % et de 73,8 % chez les patients naïfs de biothérapie (24).

Concernant la réponse, deux études italiennes observationnelles monocentriques récentes (2017 et 2018) de faible effectif (34 et 50 patients) utilisaient les critères de rémission MDA. Napolitano et al. notent une rémission de 24 sur 34 patients soit 70,5 % après six mois de traitement par UST(15). 23,6 % des patients étaient naïfs de biothérapie et 33,3 % des patients n'avaient bénéficié que d'une biothérapie avant UST.

Dans l'étude de Queiro et al., 27 sur 50 patients soit 54 % étaient en rémission, sans indication du moment où était évaluée la rémission. La durée d'évolution du rhumatisme était de 8,2 ans. 18 % étaient naïfs de bDMARDs(17). Les 111 patients de notre étude atteignaient rarement la rémission. Toutefois, notre effectif est plus important (111 contre 34) avec un passé de bDMARDs plus riche : au moins deux biothérapies dans 62,2 % contre 47,1 % et seuls 16,2 % des patients naïfs de biothérapie contre 23,6 % dans l'étude italienne. À nouveau, les résultats de notre étude nous semblent plus proches de la réalité des centres français.

Concernant la rémission selon les critères MDA pour SEK, nous ne disposons que des données des essais cliniques. Dans FUTURE 2, à 6 mois, 32 % et 25 % des patients, respectivement sous 150 mg et 300 mg, atteignaient la rémission. À un an, ces chiffres augmentent drastiquement : passant à 74 % sous 150 mg et 78 % sous 300 mg (29). Dans notre cohorte, 28,79 % des patients naïfs de SEK et d'UST étaient en rémission à 6 mois et 15,38 % à un an. En incluant, les patients non naïfs d'UST, la rémission était obtenue chez 22,7 % des patients à 6 mois et 14,6 % à 12 mois. Comme nous l'avons mentionné dans notre propos introductif, l'essai clinique présente un biais de sélection par rapport à l'étude de vraie vie.



La tolérance était bonne dans notre étude avec onze effets indésirables pour le SEK dont neuf ont entraîné l'arrêt du traitement et six pour UST dont deux avec arrêt du traitement, ce qui est en accord avec les résultats des essais cliniques (14,30).

Notre travail présente des limites. De par son caractère rétrospectif, des données sont manquantes pour certains critères comme l'EVA douleur, l'EVA activité du rhumatisme et le BASDAI. Le HAQ n'a jamais été évalué, car ce n'est pas une pratique courante dans les centres où le recueil a été réalisé. Certains patients n'avaient que quatre des sept critères et ne pouvaient pas être classés en rémission. Il est possible que plusieurs d'entre eux aient eu un HAQ inférieur ou égal à 0,5 et auraient pu être classés en rémission. Notre nombre de patients en rémission a donc probablement été sous-estimé.

D'une part, notre cohorte présentait une durée d'évolution longue et avait bénéficié de plusieurs bDMARDs (65,8 % en avaient déjà eu au moins deux). Les patients sous UST semblaient présenter des différences à la visite initiale par rapport à ceux sous SEK : IMC plus élevé, plus de tabagisme actif, plus de psoriasis cutané et une CRP plus élevée. Cependant, dans notre analyse, seule une CRP élevée était prédictive d'une meilleure survie chez les patients sous UST. Or, il n'y avait pas de différence statistique entre les deux groupes pour la survie. D'autre part, 7 patients dont le poids allait de 94 kg à 120 kg étaient sous 45 mg initialement. Seuls deux patients ont arrêté UST dans les six mois (4 et 6 mois). Dans notre analyse, la posologie de 90 mg d'UST était associée à une meilleure rémission, ce qui n'était pas le cas pour SEK.

Les modalités de prescription ont pu avoir un impact sur les résultats de survie et de réponse. En effet, le schéma de prescription du SEK à raison de cinq injections initiales puis d'une mensuelle pourrait le favoriser à six mois. Quant à UST, sa durée de vie prolongée peut lui être favorable à 12 mois.

Il est donc nécessaire de poursuivre les études de vraie vie pour ces deux molécules afin d'avoir un nombre plus important de patients naïfs de biothérapies et présentant une durée d'évolution plus courte.

À notre connaissance, il s'agit du premier travail comparant la survie thérapeutique et la réponse du SEK et d'UST dans le RP, que ce soit en essai clinique ou en vraie vie avec un nombre conséquent de patients. Nous présentons également la première étude de vraie vie sur la survie thérapeutique et la réponse du SEK dans le RP. Il est aussi multicentrique avec une localisation très variée des centres : de Lille à Poitiers permettant une bonne validité extrinsèque.

De notre travail, nous pouvons conclure qu'UST et SEK semblent avoir une survie thérapeutique proche des anti-TNF alpha, classe de biothérapies de référence pour le RP. Ce sont des résultats favorables qui complètent les essais contrôlés randomisés notamment chez les patients insuffisamment répondeurs aux anti-TNF alpha. Ces deux bDMARDs sont bien tolérés. Les données issues de notre étude sont donc rassurantes pour notamment une utilisation en première intention chez le patient ayant une indication de biothérapie. Ces résultats de vraie vie permettent de mieux situer UST et SEK dans l'algorithme décisionnel du traitement du RP à la veille de la mise sur le marché des anticorps anti-p19 comme le guselkumab ou le rizankizumab ou des inhibiteurs des Janus kinases comme le tofacitinib.

## Références bibliographiques

1. Lincum D, Mease R. Psoriatic arthritis: classification and holistic management. *The Lancet*. 2018;391:2185.
2. Raychaudhuri SP, Wilken R, Sukhov AC, Raychaudhuri SK, Mavroukakis E. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun*. 2017;76:21- 37.
3. Eder L, Cohen AD, Feldhamer I, Greenberg-Dotan S, Batat E, Zisman D. The epidemiology of psoriatic arthritis in Israel - a population-based study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:3.
4. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3:55- 78.
5. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. mars 2016;75:499- 510.
6. Sobchak C, Eder L. Cardiometabolic Disorders in Psoriatic Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19:63.
7. Feld J, Nissan S, Eder L, et al. Increased Prevalence of Metabolic Syndrome and Adipocytokine Levels in a Psoriatic Arthritis Cohort. *J Clin Rheumatol*. 2018; 24:302-307

8. Kathuria P, Gordon KB, Silverberg JI. Association of psoriasis and psoriatic arthritis with osteoporosis and pathological fractures. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:1045-1053.e3.
9. Harrold LR, Stolshek BS, Rebello S, et al. Impact of prior biologic use on persistence of treatment in patients with psoriatic arthritis enrolled in the US Corrona registry. *Clin Rheumatol*. 2017;36:895- 901.
10. Lubrano E, Perrotta FM. Secukinumab for ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1587- 92.
11. Roberts J, O’Rielly DD, Rahman P. A review of ustekinumab in the treatment of psoriatic arthritis. *Immunotherapy*. 2018;10:361- 72.
12. Caso F, Del Puente A, Peluso R, Caso P, et al. Emerging drugs for psoriatic arthritis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2016;21:69- 79.
13. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382:780- 9.
14. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386:1137- 46.

15. Napolitano M, Costa L, Caso F, et al. Minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis treated with ustekinumab: results from a 24-week real-world study. *Clin Rheumatol*. 2017;36:1589- 93.
16. Chimenti MS, Ortolan A, Lorenzin M, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab in naïve or TNF-inhibitors failure psoriatic arthritis patients: a 24-month prospective multicentric study. *Clin Rheumatol*. 2018;37:397-405.
17. Queiro R, Brandy A, Rosado MC, et al. Minimal Disease Activity and Patient-Acceptable Symptom State in Psoriatic Arthritis: A Real-World Evidence Study With Ustekinumab. *J Clin Rheumatol* 2018; doi: 10.1097/RHU.0000000000000751
18. Iannone F, Santo L, Bucci R, Semeraro A, et al. Drug survival and effectiveness of ustekinumab in patients with psoriatic arthritis. Real-life data from the biologic Apulian registry (BIOPURE). *Clin Rheumatol*. 2018;37:667- 75.
19. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391:2273- 84.
20. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665- 73.

21. Pham T, Fautrel B, Dernis E, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with.  
2007;74:638- 46.
22. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. mars 2006;65:316- 20.
23. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. Arthritis Care Res. 2010;62:965- 9.
24. Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study. Ann Rheum Dis. 2017;76:1591- 7.
25. Kennedy M, Papneja A, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Prevalence and predictors of reduced work productivity in patients with psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2014;32:342- 8.
26. 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.

27. Walsh JA, Adejoro O, Chastek B, Palmer JB, Hur P. Treatment Patterns Among Patients with Psoriatic Arthritis Treated with a Biologic in the United States: Descriptive Analyses from an Administrative Claims Database. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24:623- 31.
28. Fautrel B, Belhassen M, Hudry C, et al. Determinants of 12-months persistence in psoriatic arthritis patients initiating subcutaneous tnf-alpha inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1034
29. Coates LC, Mease PJ, Gossec L, et al. Minimal Disease Activity Among Active Psoriatic Arthritis Patients Treated With Secukinumab: 2-Year Results From a Multicenter Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase-III Study. *Arthritis Care Res.* 2018; doi: 10.1002/acr.23537
30. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1000-6.

**AUTEUR : Nom : Letarouilly**

**Prénom : Jean-Guillaume**

**Date de Soutenance : 8 octobre 2018**

**Titre de la Thèse : Persistance des biomédicaments non anti-TNF alpha dans le rhumatisme psoriasique : résultats d'une étude observationnelle multicentrique**

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement : Thèse d'exercice**

**DES + spécialité : Rhumatologie**

**Mots-clés : rhumatisme psoriasique, survie thérapeutique, rémission, réponse, ustekinumab, sécukinumab**

**Résumé :**

**Contexte :** L'ustékinumab (UST) et le sécukinumab (SEK) sont deux nouvelles biothérapies dans le rhumatisme psoriasique (RP) sévère, ciblant les interleukines (IL) 12-23 et 17 respectivement. Il n'existe que peu – voire – aucune donnée de vraie vie pour ces traitements. Pour l'ustékinumab, une seule étude rétrospective a un effectif conséquent (160 patients). Pour le sécukinumab, nous ne disposons que des données des essais cliniques. L'objectif était d'évaluer la survie thérapeutique ainsi que la réponse et la rémission sous UST et sous SEK.

**Méthodes :** Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique de patients atteints d'un RP selon les critères CASPAR de janvier 2011 à août 2018. Les patients devaient avoir un suivi minimal de 6 mois. Le critère de jugement principal était la survie thérapeutique, définie comme le temps entre l'initiation et l'arrêt du traitement. La réponse à 12 mois a été définie comme une diminution d'au moins 2 points sur une échelle de 0 à 10 (BASDAI 20) ou de 50 % comparativement au score initial (BASDAI 50) pour les formes axiales, et une amélioration d'au moins 30 % du nombre d'articulations douloureuses et gonflées pour les formes périphériques. La rémission a été définie selon les critères MDA. La tolérance a également été colligée.

**Résultats :** 186 patients ont été inclus : 111 sous UST et 75 sous SEK. 55 % étaient des femmes avec un âge moyen de  $51,7 \pm 12,9$  ans, un indice de masse corporelle de  $27,4 \text{ kg/m}^2$  et une durée moyenne de la maladie de  $9,6 \pm 8,1$  ans. Les patients étaient naïfs de biothérapie dans 15 % des cas. Les durées médianes de survie pour UST et SEK étaient respectivement de 12 et 14 mois. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour la survie thérapeutique à 18 mois entre les deux molécules chez les patients naïfs d'UST et de SEK ( $p=0,69$ ), de même que pour la réponse ( $p=0,89$ ) et la rémission à 12 mois ( $p=0,36$ ). Quant à la tolérance, pour SEK, 6 patients ont présenté des effets indésirables ayant amené à l'arrêt du traitement, dont une maladie de Crohn. Pour UST, seule une patiente a arrêté le traitement du fait d'une mycose linguale.

**Conclusion :** Nous présentons la première étude descriptive de vraie vie des survies thérapeutiques d'UST et de SEK dans le rhumatisme psoriasique. Les deux molécules semblent avoir les mêmes survies thérapeutiques et les mêmes taux de réponse et de rémission. La survie thérapeutique est proche de celle décrite pour les anti-TNF alpha.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur René-Marc Flipo

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Bernard Cortet, Monsieur le Professeur Pascal Richette, Monsieur le Professeur Julien Paccou, Monsieur le Professeur Eric Houvenagel, Madame le Docteur Peggy Philippe