



**HAL**  
open science

# Maintien thérapeutique de l'Ustekinumab et du Secukinumab dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite axiale comparativement aux anti-TNF, en vie réelle

Céline Labadie

## ► To cite this version:

Céline Labadie. Maintien thérapeutique de l'Ustekinumab et du Secukinumab dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite axiale comparativement aux anti-TNF, en vie réelle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02510797

**HAL Id: dumas-02510797**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02510797>**

Submitted on 18 Mar 2020

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

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

Université de Bordeaux  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

N° 3100

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 02/10/2019

Par Céline LABADIE

Née le 14/05/1991 à AGEN

**Maintien thérapeutique de l'Ustekinumab et du Secukinumab dans  
le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale  
comparativement aux anti-TNF, en vie réelle**

**Directeur de thèse**

Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ

**Rapporteur**

Madame le Professeur Thao PHAM

**Jury**

Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE, Président

Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ, Directeur

Madame le Docteur Marie-Elise TRUCHETET, Juge

Monsieur le Professeur Julien SENESCHAL, Juge

Madame le Professeur Thao PHAM, Juge



Université de Bordeaux  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

N° 3100

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 02/10/2019

Par Céline LABADIE

Née le 14/05/1991 à AGEN

**Maintien thérapeutique de l'Ustekinumab et du Secukinumab dans  
le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale  
comparativement aux anti-TNF, en vie réelle**

**Directeur de thèse**

Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ

**Rapporteur**

Madame le Professeur Thao PHAM

**Jury**

Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE, Président

Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ, Directeur

Madame le Docteur Marie-Elise TRUCHETET, Juge

Monsieur le Professeur Julien SENESCHAL, Juge

Madame le Professeur Thao PHAM, Juge

## REMERCIEMENTS

### **A Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie de m'avoir fait songer à devenir rhumatologue à travers vos cours à la faculté pour définitivement me convaincre après mon passage dans le service. Les visites ainsi que toutes vos prises de parole sont toujours très enrichissantes. C'est avec joie que je demeure dans le service pour deux années supplémentaires en tant qu'assistante partagée.

### **A Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ,**

Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de l'avoir encadré au fil des mois. Je te remercie également pour ta disponibilité (même quand tu te caches dans ton bureau pour ne pas être dérangé ^^) notamment lorsque j'étais au poste de consultations ainsi que pour les cours que tu nous as donné en cours de DES. Je suis ravie de pouvoir encore profiter de ton enseignement et de tes conseils durant les deux années à venir.

### **A Madame le Docteur Marie-Elise TRUCHETET**

Merci pour ton enseignement notamment dans le domaine de la sclérodermie et plus récemment lors des visites. Grâce à toi, j'espère être devenue experte en score de Rodnan ! Je suis également admiratrice de tes topos qui sont toujours très clairs et jamais ennuyeux !

### **A Monsieur le Professeur Julien SENESCHAL,**

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse. Merci pour votre expertise dermatologique à travers nos patients communs. J'espère avoir l'occasion de collaborer avec vous durant ces deux années d'assistantat.

### **A Madame le Professeur Thao PHAM,**

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de relire ce travail ainsi que pour votre collaboration dans l'aboutissement du projet national.

### **Aux autres membres du service, la grande famille de la rhumatologie :**

**A Monsieur le Professeur BANNWARTH,** pour votre bienveillance et votre disponibilité dont je suis extrêmement reconnaissante. J'apprécie votre sens clinique, votre sens critique et vos anecdotes et enfin je suis toujours aussi impressionnée par votre culture que j'espère égaler un jour !

**A Nadia,** pour ta disponibilité, ta patience et ta douceur auprès des patients ; pas étonnant qu'aucun malade ne souhaite quitter l'HDJ !

**A Nicolas**, pour ton apprentissage et tes conseils lors de mes premiers pas en échographie et également pour ta disponibilité et ton écoute lors du stage de consultations. Ta rigueur médicale et ton sens clinique sont pour moi un modèle à suivre.

**A Marie, Laetitia, Clotilde, Léa, Pauline et François (chefs de clinique/assistantes en or)** : Je vous remercie pour votre dynamisme et pour tous les moments de bonne humeur et de rire au travail et en dehors.

**A Thomas** : Merci pour ta disponibilité et ta collaboration dans l'élaboration de ce travail.

**A mes cointernes de promotion Raphaëlle, Pauline et Eléonore** : Merci pour ces quatre années d'internat à vos côtés, pour mes premiers pas en écho avec Eléonore, pour les moments de collaboration au travail avec Raphaëlle (mention spéciale aux mails et aux bons roses), pour nos messages de soutien et surtout pour tous les moments en dehors du boulot.

**A mes autres cointernes** : Samar, Léa, Claire-Sophie, Itsaso, Maeva, Thibaut, Olivier, Camille, Léa, Ilitch, Déborah, Emilie, Anna et Thomas. Je m'engage à être une assistante à l'écoute, disponible et à la hauteur ^^

**A toute l'équipe paramédicale** : Merci pour ce travail d'équipe au quotidien pour prodiguer les meilleurs soins à nos patients mais aussi pour votre gentillesse, votre attention et tous ces moments de décompression nécessaires.

**Aux secrétaires** et tout particulièrement à Véronique et Nadine.

### **A tous les services qui m'ont accueilli durant cet internat**

*Au service de rhumatologie de Bayonne* et à mes cointernes Boris et Thomas avec qui j'ai fait mes premiers pas.

*Au service de médecine interne et de maladies infectieuses de Périgueux* et tout particulièrement à Monsieur Lataste pour sa bienveillance et pour m'avoir appris à réaliser mon premier myélogramme ; à Nicolas pour ton humour, ta rigueur professionnelle et pour mon tout premier diagnostic de maladie de Whipple. J'ai le plaisir de revenir parmi vous pour mon assistantat partagé.

*Au service de maladies infectieuses de Pellegrin (4<sup>ème</sup> aile 1)* et tout particulièrement à Hervé pour sa disponibilité et sa connaissance cinématographique ainsi qu'à l'équipe paramédicale pour sa gentillesse et sa compétence. A mes cointernes, Florence, Annabelle, Emilie, Laure, Elsa et Maïlys avec qui j'ai passé de bons moments en dehors des astreintes interminables.

*Au service de médecine interne et maladies infectieuses du G2* qui fût ma maison durant l'hiver 2018 ^^ Je remercie toute l'équipe médicale et paramédicale ainsi que mes cointernes Laure, Marine, Inès, Camille, Maëlig, Tony et Pauline. Mention spéciale à Laure avec qui j'ai partagé mes aller/retour quotidien à Haut Lévêque ^^

*Au service de neuromusculaire du CHU de Pellegrin* avec son équipe médicale et paramédicale aux petits soins. Un grand merci à Antoine et à Fanny ma maman durant ce semestre ; j'espère continuer à collaborer encore avec vous. A mes cointernes durant ce semestre, Lisa, Camille, Steeven, Pierre, Grégoire et Mégane.

## **A mes amis,**

*A Fanny, Laetitia, Claire, Valentin et Dorian*, mes amis depuis le lycée et pour de nombreuses années encore je l'espère.

*A Camille et Zaza*, mes amies de la côte. Je n'énumérerai pas ici les nombreux souvenirs de plages et de férias...comme un air de vacances.

*A Mathilde*, une de mes premières rencontres en médecine et devenue amie. Je garde un souvenir ému de notre voyage en Amérique du Sud et rêve d'un nouveau voyage à l'autre bout du monde.

*A Ambre*, pour avoir partagé mon premier stage d'externat en cardiologie dans le service du Pr COSTE, pour toutes nos sessions footing et surtout pour ces soirées mémorables ! *A Clémence* que tu m'as permis de rencontrer.

*A Christelle*, pour avoir partagé mon stage d'externat au G2 et devenue une amie. Je n'oublierai jamais les bons moments que l'on a passé en post-ECN !

*A la team de l'externat Florent, Romain, Samuel, Laetitia et Léa*, pour toutes ces heures passées à la BU à travailler mais aussi pour toutes ces soirées entre amis, les semaines d'intégration, les WEI, mais aussi les vacances. Nos chemins se sont séparés à travers la France mais je ne vous oublie pas !

*A la team Périgueux*, Lucie.J, Lucie.C, Pauline, Camille, Chloé, Claire, Louise, Marine, Boris, Baptiste, Quentin, Alex, Jeffrey, Joris, Benjamin, Christophe, Jean-Baptiste, Timothée et les autres. Merci pour ces moments inoubliables à l'internat.

## **A mes proches,**

A mes parents sans qui je ne serais jamais devenue médecin. Merci pour votre soutien précieux tout au long de ces années de médecine. Merci également pour tous ces beaux moments de vie. Je serais toujours présente à vos côtés, je vous aime.

A mes grands-parents, Ginou et Jeannot et Renée et Charles, vous n'êtes plus là aujourd'hui mais j'espère que vous auriez été fiers de moi. Merci d'avoir contribué à la personne que je suis devenue.

A mon frère Thibaut, nous avons pris des chemins professionnels différents...j'espère échanger quelques bonnes pâtisseries contre des consultations gratuites ^^

Au reste de ma famille, oncles et tantes, cousins et cousines.

A Grégoire, pour m'avoir soutenu et supporté durant ces derniers mois mais aussi pour tes attentions au quotidien. A tous nos bons moments passés et surtout à venir. Je t'aime.

## TABLE DES MATIERES

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION</b>	
1.	Résumé des caractéristiques du produit : Ustekinumab	8
2.	Résumé des caractéristiques du produit : Secukinumab	8
3.	Recommandations dans le rhumatisme psoriasique	9
	a. Recommandations ACR	9
	b. Recommandations EULAR	10
	c. Recommandations GRAPPA	11
	d. Recommandations SFR	12
4.	Recommandations dans la spondyloarthrite axiale	12
	a. Recommandations ACR	12
	b. Recommandations EULAR	13
	c. Recommandations SFR	13
<b>II.</b>	<b>ARTICLE : Maintien thérapeutique de l’Ustekinumab et du Secukinumab dans le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale comparativement aux anti-TNF, en vie réelle</b>	<b>15</b>
1.	INTRODUCTION	16
2.	METHODES	18
	Plan et population de l’étude	18
	Critères d’évaluation	18
	Analyse statistique	19
3.	RESULTATS	19
	Caractéristiques des populations	19
	Maintien thérapeutique	22
	Facteurs prédictifs du maintien thérapeutique	23
	Tolérance	24
4.	DISCUSSION	25
5.	CONCLUSION	26
6.	REFERENCES	27



<b>III.</b>	<b>DISCUSSION</b>	30
	Annexe 1	31
	Annexe 2	33
<b>IV.</b>	<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b>	36

## ABBREVIATIONS

ACR : american college of rheumatology

EULAR : european league against rheumatism

GRAPPA : group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis

SFR : société française de rhumatologie

IL : interleukine

AMM : autorisation de mise sur le marché

SMR : service médical rendu

ASMR : amélioration du service médical rendu

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

MTX : méthotrexate

DMARD ou csDMARD : conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug (méthotrexate, léflunomide et sulfasalazine)

OSM : oral small molecules (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine, ciclosporine et aprémilast)

PDE4 : phosphodiesterase 4

bDMARD : biologic disease modifying anti-rheumatic drug

TNF : tumor necrosis factor

MICI : maladie inflammatoire de l'intestin

SA : spondylarthrite ankylosante

# I.INTRODUCTION

## 1. Résumé des caractéristiques du produit : Ustekinumab

L'Ustekinumab (Stelara) est un anticorps monoclonal IgG1kappa entièrement humain qui se lie avec une forte affinité et spécificité à la sous-unité protéique p40 des interleukines 12 (IL-12) et 23 (IL-23). Cette molécule inhibe l'activité de ces cytokines en les empêchant de se lier à leur récepteur protéique IL-12Rbêta1. A ce jour, ces indications thérapeutiques sont le psoriasis en plaques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans, le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn.

Concernant le rhumatisme psoriasique, l'Ustekinumab a obtenu l'AMM le 19/09/2013, seul ou en association avec le Méthotrexate (MTX), dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate. La posologie recommandée dans cette indication est une dose initiale de 45mg administrée par voie sous-cutanée à la semaine S0, puis à la semaine S4 puis toutes les 12 semaines. Pour les patients avec un poids > 100kg, la dose de 90mg est recommandée. Dans son avis du 15/10/2014, la commission de transparence a considéré que le service médical rendu (SMR) du Stelara était modéré et qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux anti-TNF, dans l'indication de l'AMM.

## 2. Résumé des caractéristiques du produit : Secukinumab

Le Secukinumab (Cosentyx) est un anticorps monoclonal IgG1kappa entièrement humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine 17A (IL-17A). Il agit en ciblant cette cytokine et en inhibant son interaction avec le récepteur de l'IL-17A. Actuellement, les indications thérapeutiques concernent le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante.

Concernant le rhumatisme psoriasique, le Secukinumab a obtenu l'AMM le 19/11/2015, seul ou en association avec le MTX, dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux DMARD antérieurs a été inadéquate. Pour la spondylarthrite axiale, le Cosentyx a obtenu l'AMM à la même date dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. Pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique avec un psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant ou qui ont répondu de façon inadéquate aux

anti-TNF, la dose recommandée est de 300mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines S0, S1, S2, S3, S4 puis tous les mois. Pour les autres, la dose recommandée est de 150mg en injection sous-cutanée selon le même schéma avec la possibilité d'augmenter la posologie à 300mg selon la réponse clinique. Pour les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, la dose recommandée est de 150mg par injection sous-cutanée selon le même schéma. Dans son avis du 22/06/2016, la commission de transparence a considéré que, le SMR du Cosentyx était modéré et qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF et à l'Ustekinumab, dans l'indication de l'AMM pour le rhumatisme psoriasique. En revanche, pour son indication de l'AMM dans la spondylarthrite axiale, la commission a considéré que le SMR était important mais qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF.

### **3. Recommandations dans le rhumatisme psoriasique**

#### *a. Recommandations ACR 2018 :*

Chez les patients naïfs de traitement avec un rhumatisme psoriasique actif, un agent biologique anti-TNF est recommandé en première intention par rapport à un traitement conventionnel oral (OSM). De plus, il est recommandé d'utiliser un anti-TNF ou un OSM par rapport à un anti-IL17 ou un anti-IL12/IL23. Un anti-IL17 ou un anti-IL12/IL23 peut être utilisé à la place d'un anti-TNF chez les patients atteints de psoriasis sévère ou présentant des contre-indications aux anti-TNF. Un anti-IL17 est recommandé par rapport à un anti-IL12/IL23.

Chez les patients avec un rhumatisme psoriasique actif malgré un OSM, il est recommandé de passer à un traitement biologique anti-TNF, anti-IL17 ou anti-IL12/IL23 plutôt qu'à un autre OSM. Un anti-TNF est recommandé par rapport à un anti-IL17, un anti-IL12/IL23, à l'abatacept ou au tofacitinib. Un anti-IL17 est recommandé par rapport à un anti-IL12/IL23, à l'abatacept ou au tofacitinib. Chez les patients avec un psoriasis sévère, un anti-IL17 ou un anti-IL12/23 peut être utilisé à la place d'un anti-TNF.

Chez les patients actifs malgré un anti-TNF en monothérapie, il est recommandé de passer à un autre anti-TNF en monothérapie plutôt qu'à un anti-IL12/IL23, un anti-IL17, à l'abatacept ou au tofacitinib en monothérapie ou à l'ajout de MTX au traitement anti-TNF. Toutefois, un anti-IL12/IL23, un anti-IL17, l'abatacept ou le tofacitinib peuvent être utilisés à la place d'un autre anti-TNF en monothérapie en cas d'échec primaire ou d'événement indésirable grave sous anti-TNF. Un anti-IL12/IL23 ou un anti-IL17 peut être utilisé à la

place d'un anti-TNF différent en particulier en présence d'un psoriasis sévère. De plus, un anti-IL17 est recommandé plutôt qu'un anti-IL12/IL23.

Dans le cas où les patients restent actifs malgré un anti-TNF associé au MTX, il est recommandé de passer à un autre anti-TNF associé au MTX. Par ailleurs, l'utilisation d'un anti-IL17 ou un anti-IL12/IL23 en monothérapie est recommandé plutôt que leur utilisation en combinaison au MTX.

Chez les patients actifs malgré un anti-IL17, il est recommandé de passer à un anti-TNF plutôt qu'à un anti-IL12/IL23, à l'ajout de MTX ou à un autre anti-IL17. Dans le cas où les patients restent actifs malgré un anti-IL12/IL23, il est recommandé de passer à un anti-TNF plutôt qu'ajouter du MTX ou passer à un anti-IL17.

Chez les patients avec une atteinte axiale active malgré un traitement par AINS, un anti-TNF est recommandé par rapport à un anti-IL17 ou un anti-IL12/IL23, et un anti-IL17 est recommandé plutôt qu'un anti-IL12/IL23.

Chez les patients naïfs de traitement et ayant une enthésite prédominante, un anti-TNF est recommandé en première intention par rapport à un OSM. Chez les patients ayant une enthésite prédominante malgré un OSM, un anti-TNF, un anti-IL17 ou un anti-IL12/IL23 est recommandé avant le passage à un autre OSM, et un anti-TNF est recommandé plutôt qu'un anti-IL17 ou un anti-IL12/IL23.

Chez les patients avec un rhumatisme psoriasique actif, naïfs de traitement et avec une maladie inflammatoire de l'intestin (MICI) active concomitante, un anti-TNF monoclonal est recommandé plutôt qu'un OSM. Chez les patients actifs malgré un OSM, un anti-TNF monoclonal ou un anti-IL12/IL23 devrait être utilisé par rapport à un anti-IL17. Un anti-TNF monoclonal est recommandé plutôt qu'un anti-IL12/IL23.

#### *b. Recommandations EULAR 2015*

Chez les patients présentant une arthrite périphérique et une réponse inadéquate à au moins un csDMARD, un traitement par biologique (bDMARD), généralement un anti-TNF, doit être instauré.

Chez les patients présentant une arthrite périphérique et une réponse inadéquate à au moins un csDMARD, si les anti-TNF ne sont pas appropriés, des bDMARDs ciblant les voies de l'IL12/IL23 ou de l'IL17 peuvent être envisagés.

Chez les patients présentant une arthrite périphérique et une réponse inadéquate à au moins un csDMARD, si les bDMARDs ne sont pas appropriés, un traitement de fond synthétique ciblé tel qu'un inhibiteur de la PDE4 peut être envisagé.

Chez les patients présentant une enthésite active et/ou une dactylite et une réponse insuffisante aux AINS ou aux injections locales de glucocorticoïdes, un traitement par bDMARD doit être envisagé, lequel, selon la pratique actuelle, est un inhibiteur du TNF.

Chez les patients avec une maladie essentiellement axiale active et dont la réponse aux AINS est insuffisante, un traitement par bDMARD doit être envisagé, lequel, selon la pratique actuelle, est un inhibiteur du TNF.

Chez les patients qui ne répondent pas correctement à un bDMARD, le passage à un autre bDMARD doit être envisagé, y compris le passage d'un inhibiteur du TNF à un autre.

*c. Recommandations GRAPPA 2015 :*

*En cas d'arthrite périphérique*, les AINS sont recommandés pour soulager les symptômes. Les corticoïdes sont recommandés sous certaines conditions, administrés par voie systémique ou intra-articulaire aux doses les plus faibles nécessaires à l'efficacité et pendant de courtes périodes afin de minimiser les effets indésirables. Chez les patients naïfs de DMARD, les DMARD et les anti-TNF sont fortement recommandés pour le traitement. Dans de nombreux cas, les DMARD peuvent être utilisés en premier, mais il faut envisager une escalade précoce du traitement, en particulier chez les patients présentant un pronostic défavorable. Pour les patients chez lesquels un DMARD a été infructueux, l'aprémilast ou des agents biologiques (anti-TNF et anti-IL12 /I23) sont fortement recommandés ; une recommandation conditionnelle est donnée pour l'anti-IL17 car les données de phase III ne sont disponibles que sous forme de résumé. En cas d'échec du traitement par un agent biologique en raison d'événements indésirables ou d'inefficacité, il est recommandé de passer soit à un agent biologique de la même classe ou soit à un médicament ayant un mode d'action différent.

*En cas d'atteinte axiale*, chez les patients n'ayant pas répondu aux AINS, à la physiothérapie et aux injections sacro-iliaques, l'initiation d'un anti-TNF est recommandée. L'ustekinumab et le secukinumab ne sont actuellement pas approuvés dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique de forme axiale.

*En cas d'enthésite*, les AINS sont les agents de première intention selon l'opinion d'experts. De plus, il existe des preuves de grande qualité de l'efficacité des anti-TNF et de l'ustekinumab. Les données sur l'efficacité de l'aprémilast et du secukinumab ne sont publiées que sous forme de résumé.

*En cas de dactylite*, contrairement à l'enthésite, les DMARD ont été recommandés en première intention. Les injections de corticostéroïdes doivent également être envisagées. Il existe des données d'efficacité concernant les anti-TNF et l'ustekinumab. De plus, les résumés publiés montrent l'efficacité à la fois de l'aprémilast et du sécukinumab.

*En cas d'atteinte cutanée*, les agents topiques constituent généralement le traitement de première intention, suivis de la photothérapie et des DMARD. Pour les patients qui ne répondent pas à ces traitements, les agents biologiques sont recommandés.

*En cas d'atteinte unguéale*, les meilleures données ont été obtenues lors d'études sur des agents biologiques, en particulier des anti-TNF. Des données de haute qualité sur les concernant l'ustekinumab et les anti-IL17 ont également été publiées et ces agents pourraient être considérés comme des thérapies biologiques alternatives aux anti-TNF. Malgré le peu de données disponibles, des agents topiques, des injections de corticostéroïdes ou des DMARD non biologiques pourraient être envisagés.

*d. Recommandations SFR 2018* : cf recommandations dans la spondyloarthrite axiale

#### **4. Recommandations dans la spondyloarthrite axiale**

##### *a. Recommandations ACR 2019*

Chez les adultes avec une spondylarthrite ankylosante (SA) active malgré un traitement par AINS, nous recommandons un traitement par anti-TNF par rapport à un traitement par secukinumab ou ixekizumab.

Chez les adultes avec une SA active malgré un traitement par AINS et contre-indiqués aux anti-TNF, nous recommandons un traitement par secukinumab ou ixekizumab par rapport à un traitement par sulfasalazine, méthotrexate ou tofacitinib.

Chez les adultes avec une SA active malgré un traitement par un premier anti-TNF, nous recommandons un traitement par secukinumab ou ixekizumab par rapport à un anti-TNF différent chez les patients présentant un échec primaire à l'anti-TNF.

Chez les adultes avec une SA active malgré un traitement par un premier anti-TNF, nous recommandons un traitement par un autre anti-TNF plutôt qu'avec un biomédicament non anti-TNF chez les patients présentant un échec secondaire à l'anti-TNF.

Chez les adultes atteints de SA et d'uvéite récurrente, nous recommandons un traitement par anti-TNF monoclonal par rapport à d'autres agents biologiques.

Chez les adultes atteints de SA et de MICI, nous recommandons un traitement par anti-TNF monoclonal par rapport à d'autres agents biologiques.

Les recommandations relatives à la spondyloarthrite axiale non radiographique ont été en grande partie extrapolées à partir de preuves dans la SA. Les recommandations sont identiques dans les deux groupes de patients avec une exception notable : l'utilisation du secukinumab et de l'ixekizumab est conditionnellement recommandée chez les patients avec une spondyloarthrite axiale non radiographique car aucun essai n'a été rapporté.

#### *b. Recommandations EULAR 2016*

Les patients souffrant de douleur et de raideur doivent utiliser un AINS en traitement de première intention jusqu'à la dose maximale, en tenant compte des risques et des avantages.

Les bDMARD doivent être envisagés chez les patients présentant une activité pathologique persistante malgré les traitements conventionnels ; la pratique actuelle est de commencer avec la thérapie anti-TNF.

Si le traitement anti-TNF échoue, il faut envisager de passer à un autre traitement anti-TNF ou anti-IL17.

#### *c. Recommandations SFR 2018*

Les AINS (jusqu'à dose maximale) sont indiqués en première ligne. En cas d'efficacité, ils seront poursuivis à la posologie et pour la durée nécessaire au contrôle des symptômes.

La corticothérapie générale n'est pas justifiée dans la majorité des cas, en particulier dans les formes axiales. Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées pour les arthrites et les enthésites.



Les csDMARD doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique, mais ne sont pas indiqués pour les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.

Pour les formes axiales, les biomédicaments (anti-TNF, anti-IL17), en général anti-TNF, doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS. Dans les spondyloarthrites axiales non radiographiques, en l'absence d'inflammation biologique et IRM, un biomédicament n'est pas indiqué sauf cas particulier. En l'attente de résultats d'études face-face avec un anti-TNF, le recul, l'expérience et les recommandations de la commission de transparence font envisager le plus souvent un anti-TNF en première ligne de biomédicament.

Pour les formes périphériques articulaires et enthésitiques, les biomédicaments (anti-TNF, anti-IL23, anti-IL17), en général anti-TNF, doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré le traitement conventionnel. En l'attente des résultats d'études face-face, le recul et l'expérience font envisager le plus souvent un médicament anti-TNF en première ligne de biomédicament.

En cas d'efficacité ou intolérance à un premier biomédicament, après avoir analysé les raisons de l'échec, un 2<sup>ème</sup> biomédicament peut être envisagé. Le changement de biomédicament peut correspondre à une autre classe ou une rotation d'un anti-TNF vers un autre anti-TNF.

**Maintien thérapeutique de l'Ustekinumab et du Secukinumab  
dans le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale  
comparativement aux anti-TNF, en vie réelle**

Céline Labadie<sup>1,2</sup>, Thomas Barnetche<sup>2</sup>, Marie Kostine<sup>1,2</sup>, Nicolas Poursac<sup>2</sup>, Nadia Mehse-  
Cetre<sup>2</sup>, Bernard Bannwarth<sup>1,2</sup>, Marie-Elise Truchetet<sup>1,2</sup>, Thierry Schaeffer<sup>1,2</sup>, Thao Pham<sup>3</sup>,  
Christophe Richez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France

<sup>2</sup>Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, FHU ACRONIM, Place Amélie Raba Léon,  
33076 Bordeaux, France

<sup>3</sup>Service de Rhumatologie, Hôpital Sainte Marguerite, 270 Boulevard de Sainte Marguerite,  
13009 Marseille, France

Auteur correspondant :

Céline Labadie

Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, service de rhumatologie, Place Amélie Raba  
Léon 33000 Bordeaux

E-mail : [celine.labadie@chu-bordeaux.fr](mailto:celine.labadie@chu-bordeaux.fr)

## INTRODUCTION

Le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale appartiennent au groupe des spondyloarthrites et partagent des manifestations cliniques et des mécanismes physiopathologiques communs. Sur un plan clinique, ces maladies peuvent associer un syndrome axial, un syndrome articulaire périphérique, des enthésopathies périphériques et des manifestations extra-articulaires (1). En l'absence de traitement de fond, l'inflammation chronique aboutit à des lésions structurales qui grèvent le pronostic fonctionnel réduisant ainsi la qualité de vie (2–4). De plus, l'inflammation chronique augmente le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire (5). Ainsi, l'objectif thérapeutique est d'obtenir la rémission ou une faible activité de la maladie. L'arrivée des anti-TNF a considérablement amélioré la prise en charge des patients réfractaires ou insuffisamment contrôlés par les traitements conventionnels (AINS et csDMARD). Toutefois, certains patients rapportent un manque d'efficacité et/ou des effets indésirables avec ces biomédicaments.

Plusieurs études pré-cliniques ont suggéré l'implication de l'axe IL-23/IL-17 dans la physiopathologie des spondyloarthrites (6). En effet, il a été montré une forte association génétique avec le gène codant pour le récepteur de l'interleukine 23 (7). De plus, il a été mis en évidence qu'un défaut de repliement de la chaîne lourde de l'HLA B27 pouvait induire une augmentation de la production d'IL-23 (8). Enfin, des études, sur l'animal puis sur l'humain, ont retrouvé une expression importante de cellules CD4+/Th17+ dans la circulation sanguine et dans les articulations et les enthèses des patients atteints de spondyloarthrite (9–12).

Cette constatation a amené au développement de nouvelles molécules ciblant l'axe IL-23/IL-17, dont l'Ustekinumab et le Secukinumab. Les essais cliniques randomisés PSUMITT 1 et 2 ont montré une amélioration clinique et une limitation de la progression radiographique supérieures sous Ustekinumab par rapport à un placebo, chez des patients avec un rhumatisme psoriasique actif (13–16). L'Ustekinumab qui est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la sous unité p40 commune aux interleukines 12 et 23 a obtenu une extension de commercialisation dans cette population le 15 octobre 2014. Les études pilotes FUTURE 1 et 2 et MEASURE 1, 2 et 3 ont montré une efficacité supérieure du Secukinumab versus Placebo dans le rhumatisme psoriasique et dans la spondyloarthrite axiale (17–20). Le Secukinumab, anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine 17A a obtenu sa commercialisation dans ces deux populations le 22/06/2016.

A ce jour, il existe peu d'études concernant le maintien thérapeutique et l'efficacité de ces molécules en vie réelle et ces études concernent seulement l'Ustekinumab (21–26). D'autre part, leur place vis-à-vis des anti-TNF reste à définir (27–32).

L'objectif de ce travail est donc d'évaluer le maintien thérapeutique de l'Ustekinumab et du Secukinumab dans le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale en pratique courante, comparativement aux anti-TNF. Les objectifs secondaires visent à définir les facteurs associés au maintien thérapeutique et à évaluer la tolérance.

## **METHODES**

### ***Plan et population de l'étude***

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, au sein du service de rhumatologie du CHU de Bordeaux. Les dossiers ont été recherchés à l'aide de la base de données DXCARE à partir des courriers de consultation et d'hospitalisation contenant les mots clés suivants « Ustekinumab - Stelara - Secukinumab - Cosentyx ».

Nous avons inclus les patients âgés de plus de 18 ans avec un diagnostic établi de rhumatisme psoriasique (RP) ou de spondyloarthrite axiale (axSpA) pour lesquels un traitement par Ustekinumab ou Secukinumab a été débuté entre le 22/06/2016 et le 31/12/2018, avec un suivi jusqu'en juin 2019. Nous avons exclu les patients avec un diagnostic de SAPHO ainsi que les patients pour lesquels ces traitements ont été instauré en raison d'un psoriasis paradoxal. Pour le groupe contrôle, nous avons inclus les patients avec les mêmes critères pour lesquels un traitement par anti-TNF a été introduit sur cette même période.

### ***Critères d'évaluation***

Nous avons recueilli les données démographiques (sexe, âge, IMC), les caractéristiques de la maladie (critères CASPAR ou ASAS, le sous-type axial, périphérique ou mixte pour les axSpA et la forme axiale, périphérique et/ou enthésitique pour les RP), les comorbidités (cardiovasculaires et le score de Charlson), la présence d'une fibromyalgie associée selon l'appréciation du médecin et les antécédents de traitement (AINS, corticothérapie, traitements conventionnels synthétiques et biomédicaments).

Le maintien thérapeutique a été évalué à 6 mois, 12 mois et 24 mois. A l'inclusion, nous avons relevé la durée de la maladie, la posologie initiale, la combinaison avec un traitement conventionnel synthétique (csDMARD) et la ligne de biomédicament. A chaque évaluation, nous avons collecté le BASDAI, le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées, la présence d'enthésite, la présence de dactylite, la présence de lésions de psoriasis, l'évaluation de l'activité de la maladie par le médecin et le taux de CRP. Concernant le Secukinumab, nous avons recueilli un éventuel changement de posologie, de 150mg/mois à 300mg/mois.

Enfin, nous avons également recueilli les effets indésirables et noté les causes d'arrêt des traitements en les classant en manque d'efficacité (articulaire, cutanée ou mixte), effets indésirables et autres.

### *Analyse statistique*

Une analyse statistique descriptive a été effectuée pour toutes les variables. Les tests du Chi-2 ou de Fisher exact ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives et les tests de Student et de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives. Le maintien thérapeutique a été comparé à M6, M12 et M24 pour les différents groupes de traitement en utilisant le test de Fisher. Une analyse univariée a été menée pour rechercher les facteurs associés au maintien thérapeutique. Les valeurs de  $p < 0.05$  ont été considérées comme statistiquement significative. Les résultats ont été analysés en utilisant le logiciel Stata 13.1.

## **RESULTATS**

### *Caractéristiques des populations*

Au total, 240 patients ont été inclus dont 57 avec un diagnostic de rhumatisme psoriasique (RP) et 183 avec celui de spondyloarthrite axiale (axSpA). Concernant les RP, 16 patients ont reçu de l'Ustekinumab, 20 du Secukinumab et 21 un anti-TNF. Concernant les axSpA, 31 patients ont reçu du Secukinumab et 152 un anti-TNF. Les caractéristiques étaient similaires dans les différents groupes de RP à l'exception du nombre de biomédicaments antérieurs, de la durée de la maladie et de la présence du gène HLA B27 (Tableau I). Pour les axSpA, les groupes différaient concernant l'âge et la durée de la maladie à l'inclusion et concernant les antécédents de dactylite et de psoriasis qui étaient tous deux plus nombreux dans le groupe sous Secukinumab. De plus, il existait, comme pour les RP, une différence concernant le nombre de biomédicaments antérieurs entre les deux groupes (Tableau II).

**Tableau I**

Caractéristiques des patients RA à l'inclusion

RP	Ustekinumab n = 16	Secukinumab n = 20	Anti-TNF n = 21	Valeur de p
Sexe masculin, n (%)	8/16 (50)	9/20 (45)	14/21 (67)	NS
Age (années), moyenne (SD)	52.3 +/- 10.3 (n=16)	56.5 +/- 11.5 (n=20)	56.3 +/- 10.7 (n=21)	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), moyenne (SD)	29.4 +/- 6.7 (n=14)	29.4 +/- 7.2 (n=17)	30.8 +/- 7.6 (n=11)	NS
<i>Comorbidités</i>				
Tabac, n (%)	3/8 (37)	4/16 (25)	5/14 (36)	NS
HTA, n (%)	4/15 (27)	9/20 (45)	7/21 (33)	NS
Diabète, n (%)	3/15 (20)	3/20 (15)	0/21 (0)	NS
Dyslipidémie, n (%)	3/15 (20)	5/20 (25)	5/21 (24)	NS
IDM, n (%)	1/15 (7)	4/20 (20)	6/21 (29)	NS
AVC, n (%)	2/15 (13)	1/20 (5)	1/21 (5)	NS
Score de Charlson, moyenne (SD)	1.9 +/- 2.2 (n=15)	2 +/- 1.9 (n=20)	1.6 +/- 1.7 (n=21)	NS
Fibromyalgie, n (%)	1/16 (6)	3/20 (15)	1/21 (5)	NS
<i>Pathologie</i>				
Forme axiale, n (%)	5/16 (31)	10/20 (50)	12/21 (57)	NS
Forme périphérique, n (%)	16/16 (100)	20/20 (100)	21/21 (100)	NS
Forme enthésitique, n (%)	2/16 (12)	3/20 (15)	8/21 (38)	NS
HLA B27 +, n (%)	4/5 (80)	6/11 (54)	1/9 (11)	p < 0.05
MICI, n (%)	1/16 (6)	0/20 (0)	0/21 (0)	NS
Critères CASPAR, n (%)	14/14 (100)	18/18 (100)	19/19 (100)	NS
Psoriasis, n (%)	16/16 (100)	19/20 (95)	20/21 (95)	NS
Psoriasis unguéal, n (%)	3/16 (19)	5/20 (25)	9/21 (43)	NS
Dactylite, n (%)	7/16 (44)	7/19 (37)	6/21 (29)	NS
Atteinte structurale, n (%)	3/13 (23)	4/18 (22)	7/18 (39)	NS
<i>A l'inclusion</i>				
Durée de la maladie (années), médiane (IQR)	16 (6-22) (n=13)	5 (3-13) (n=19)	3 (1-6) (n=21)	p < 0.05
BASDAI M0, moyenne (SD)	4.95 +/- 1.1 (n=4)	6.05 +/- 1.9 (n=4)	5.3 +/- 2 (n=10)	NS
CRP M0 (mg/L), médiane (IQR)	15 (6-25) (n=13)	13 (7-30) (n=18)	5 (1-20) (n=19)	NS
Combinaison csDMARD, n (%)	11/16 (69)	15/20 (75)	14/21 (67)	NS
Ligne thérapeutique				p < 0.05
1 <sup>ère</sup>	5/16 (31)	0/20 (0)	6/21 (29)	
2 <sup>ème</sup>	3/16 (19)	2/20 (10)	5/21 (24)	
3 <sup>ème</sup>	0/16 (0)	6/20 (30)	5/21 (24)	
4 <sup>ème</sup>	2/16 (12)	5/20 (25)	3/21 (14)	
5 <sup>ème</sup>	2/16 (12)	2/20 (10)	1/21 (5)	
6 <sup>ème</sup>	2/16 (12)	3/20 (15)	1/21 (5)	
7 <sup>ème</sup>	2/16 (12)	0/20 (0)	0/21 (0)	
9 <sup>ème</sup>	0/16 (0)	2/20 (10)	0/21 (0)	

IMC : index de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; MIC : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; NS : non significatif

**Tableau II**

Caractéristiques des patients axSpA à l'inclusion

axSpA	Secukinumab n = 31	Anti TNF n=152	Valeur de p
Sexe masculin, n (%)	16/31 (52)	86/152 (57)	NS
Age (années), moyenne (SD)	50.8 +/- 11.7 (n=31)	41.8 +/- 12.8 (n=152)	p < 0.001
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), moyenne (SD)	26.2 +/- 4.7 (n=22)	25.8 +/- 5.3 (n=114)	NS
<i>Comorbidités</i>			
Tabac, n (%)	8/24 (33)	48/94 (51)	NS
HTA, n (%)	4/29 (14)	17/151 (11)	NS
Diabète, n (%)	1/29 (3)	3/151 (2)	NS
Dyslipidémie, n (%)	3/30 (10)	10/151 (7)	NS
IDM, n (%)	1/29 (3)	3/151 (2)	NS
AVC, n (%)	0/29 (0)	2/151 (1)	NS
Score de Charlson, moyenne (SD)	1 +/- 0.6	0.6 +/- 1	NS
Fibromyalgie, n (%)	2/29 (7)	2/151 (1)	NS
<i>Pathologie</i>			
Forme axiale, n (%)	14/31 (45)	86/152 (57)	NS
Forme périphérique, n (%)	1/31 (3)	1/152 (1)	NS
Forme mixte, n (%)	16/31 (52)	65/152 (43)	NS
Critères ASAS, n (%)	24/28 (86)	145/151 (96)	NS
SI radiographique, n (%)	6/15 (40)	54/85 (63)	NS
SI IRM, n (%)	21/28 (75)	126/143 (88)	NS
HLA B27 +, n (%)	17/26 (65)	92/126 (73)	NS
CRP, n (%)	18/29 (62)	77/152 (51)	NS
Dactylite, n (%)	8/30 (27)	17/152 (11)	p < 0.05
Psoriasis, n (%)	12/30 (40)	30/152 (20)	p < 0.05
MICI, n (%)	4/30 (13)	9/152 (6)	NS
<i>A l'inclusion</i>			
Durée de la maladie (années), médiane (IQR)	9 (3-19) (n=29)	4 (1-10) (n=152)	p < 0.05
BASDAI M0, moyenne (SD)	6.2 +/- 1.3 (n=13)	5.1 +/- 1.4 (n=80)	p < 0.05
CRP M0 (mg/L), médiane (IQR)	6.5 (4-20) (n=23)	5 (1-19) (n=130)	NS
Combinaison csDMARD, n (%)	11/31 (35)	35/152 (23)	NS
Ligne thérapeutique, n (%)			p < 0.001
1 <sup>ère</sup>	3/31 (10)	68/152 (45)	
2 <sup>ème</sup>	4/31 (13)	47/152 (31)	
3 <sup>ème</sup>	7/31 (23)	18/152 (12)	
4 <sup>ème</sup>	10/31 (32)	13/152 (9)	
5 <sup>ème</sup>	1/31 (3)	4/152 (3)	
6 <sup>ème</sup>	3/31 (10)	2/152 (1)	
7 <sup>ème</sup>	1/31 (3)	0/152 (0)	
8 <sup>ème</sup>	2/31 (6)	0/152 (0)	

IMC : index de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; SI : sacro-illite ; MICI : maladie inflammatoire de l'intestin ; NS : non significatif



### **Maintien thérapeutique**

Le taux de maintien global est de 163 patients sur 222 à 6 mois, 110 patients sur 194 à 12 mois et 41 patients sur 143 à 24 mois, soit une médiane de durée de maintien de 10 mois (4-18).

Concernant les RP, le taux de maintien est équivalent dans les trois groupes de traitement à 6 mois, 12 mois et 24 mois. De plus, la durée médiane de maintien est comparable entre les trois groupes (Tableau III).

Concernant les axSpA, le taux de maintien est également équivalent entre les deux groupes de traitement à 6 mois, 12 mois et 24 mois avec une durée médiane de maintien comparable (Tableau IV).

**Tableau III**

Taux de maintien et durée médiane de maintien dans le groupe RP

RP	Ustekinumab	Secukinumab	Anti-TNF	Valeur de p
Taux de maintien, n (%)				
6 mois	12/16 (75)	16/20 (80)	14/21 (67)	NS
12 mois	7/14 (50)	8/19 (42)	6/18 (33)	NS
24 mois	1/10 (10)	3/16 (19)	4/17 (23)	NS
Durée de maintien (mois), médiane (IQR)	10.5 (5.5-16)	11 (7-16)	8 (4-12)	NS

*NS : non significatif ; IQR : interquartile range*

**Tableau IV**

Taux de maintien et durée de maintien dans le groupe axSpA

axSpA	Secukinumab	Anti-TNF	Valeur de p
Taux de maintien, n (%)			
6 mois	18/29 (62)	104/139 (75)	NS
12 mois	14/26 (54)	73/115 (63)	NS
24 mois	6/22 (27)	27/79 (34)	NS
Durée de maintien (mois), médiane (IQR)	7.5 (4-14)	10.5 (4-18)	NS

*NS : non significatif ; IQR : interquartile range*

Concernant les RP, sur les 16 patients sous Ustekinumab, 9 ont arrêté leur traitement : 7 pour manque d'efficacité (articulaire pour 5 et mixte pour 2) et 2 pour effets indésirables. Pour le groupe sous Secukinumab, 14 patients sur 20 ont arrêté leur traitement : 10 pour manque d'efficacité (8 articulaire et 2 mixte), 1 pour effets indésirables et 3 en raison d'une remise en cause du diagnostic. Enfin, pour le groupe sous anti-TNF, 13 patients sur 21 ont arrêté leur traitement : 8 pour manque d'efficacité (articulaire pour 5, cutané pour 1 et mixte pour 2), 4 pour effets indésirables et 1 par arrêt volontaire du patient.

Concernant les axSpA, sur les 31 patients sous Secukinumab, 17 ont arrêté leur traitement : 10 pour manque d'efficacité, 5 pour effets indésirables et 2 pour remise en cause du diagnostic. Pour le groupe sous anti-TNF, 65 patients sur 152 ont arrêté leur traitement : 47 par manque d'efficacité, 16 pour effets indésirables, 1 en raison d'une remise en cause du diagnostic et 1 par arrêt volontaire du patient.

### ***Facteurs prédictifs du maintien thérapeutique***

Concernant le RP, le maintien thérapeutique à M12 des patients sous Ustekinumab était négativement corrélé à la présence d'une atteinte axiale ( $p < 0.05$ ). Aucun facteur prédictif n'a été mis en évidence pour les patients sous Secukinumab et sous anti-TNF.

Pour les patients axSpA sous Secukinumab, le maintien thérapeutique était positivement associé à la présence d'une forme mixte ( $p < 0.05$  à M6 et  $p < 0.01$  à M12). À l'inverse, le maintien thérapeutique à M12 était négativement corrélé à la forme axiale pure ( $p < 0.05$ ). Pour ceux sous anti-TNF, le maintien thérapeutique à M6 était positivement corrélé à la présence des critères ASAS à l'inclusion ( $p < 0.05$ ) et le maintien à M12 à un faible nombre de biomédicaments antérieurs ( $p < 0.05$ ).

Quels que soient le traitement et la population étudiée, aucune association positive n'a été mise en évidence avec la ligne thérapeutique et la combinaison avec un csDMARD et aucune association négative avec l'IMC.

## *Tolérance*

Sur les 16 patients sous Ustekinumab, il a été rapporté un seul épisode infectieux qui était d'origine respiratoire et qui a nécessité la suspension transitoire du biomédicament. Le traitement a été arrêté chez deux patientes en raison en partie d'une mauvaise tolérance, digestive pour l'une et respiratoire pour l'autre.

Sur les 51 patients sous Secukinumab, il est survenu un syndrome coronarien aigu. Sept patients ont rapporté des effets indésirables avec un arrêt du traitement pour 5 d'entre eux (1 pour mauvaise tolérance post-prise, 1 pour céphalées avec bilan négatif résolutive à son arrêt, 1 pour psoriasis paradoxal, 1 pour infections à répétition et psoriasis paradoxal, 1 pour herpès buccal récurrent).

Aucun cancer n'a été rapporté. Le traitement a été suspendu transitoirement chez un patient en raison de la découverte fortuite sur une IRM d'une lésion intra-médullaire compatible avec un épéndymome qui a été pris en charge chirurgicalement.

En comparaison, sur les 173 patients sous anti-TNF, le traitement a été arrêté chez un patient en raison d'une allergie cutanée sous Infliximab, chez trois patients pour un psoriasis paradoxal et chez un patient pour des lésions à type de lupus engelure. Il est survenu un épisode d'uvéite chez un patient. Sur le plan infectieux, un patient a dû suspendre son traitement en raison du diagnostic de tuberculose maladie. D'autre part, 7 patients ont rapporté des infections à répétition avec un arrêt de la biothérapie pour 5 d'entre eux, un patient a fait une pneumopathie et un autre une angine réfractaire ayant nécessité une suspension du traitement. Le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 8 patients (4 pour réactions aux points d'injection, 1 pour asthénie, 1 pour dyspnée, 1 pour dysesthésies résolutive à l'arrêt, 1 pour aggravation clinique et ENMG de sa neuropathie possiblement imputable à la biothérapie). Enfin, un patient a dû suspendre son traitement suite au diagnostic de cancer du testicule.

## DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective monocentrique en vraie vie, les maintiens thérapeutiques de l'Ustekinumab, du Secukinumab et des anti-TNF sont comparables à 6 mois, 12 mois et 24 mois chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de spondyloarthrite axiale.

Dans la littérature, les études évaluant l'efficacité et la tolérance de ces nouvelles molécules en pratique courante sont rares. Celles-ci ne concernent que l'Ustekinumab et aucune n'est comparative aux anti-TNF. Dans l'étude de *Iannone et al* (21), dont l'objectif principal était d'évaluer le maintien thérapeutique de l'Ustekinumab chez des patients avec un rhumatisme psoriasique, les taux de maintien à 12 mois sont supérieurs à ceux de notre étude mais les durées de maintien sont similaires. En effet, sur les 160 patients inclus dont 54 naïfs de biomédicament et 106 ayant reçu un ou plusieurs anti-TNF, l'Ustekinumab a été maintenu chez 74,4% des patients à 12 mois. Chez les patients naïfs de biomédicament, le taux de maintien à 12 mois et la moyenne de durée de maintien étaient supérieurs à ceux des patients ayant déjà reçu un anti-TNF : 87% - 11.3 mois (intervalle de confiance 95% 10.6-11.7) versus 68% - 10.5 mois (intervalle de confiance 95% 10-11) ( $p=0.02$ ). Dans une autre étude de *Chimenti et al* (22), le taux de maintien de l'Ustekinumab est de 86% à 6 mois, 78,5% à 12 mois et 72% à 24 mois avec une durée moyenne de maintien de 11+/-7,4 mois. Dans notre étude, le taux de maintien à 12 mois est moindre (50%) probablement car la plupart des patients ont déjà reçu un ou plusieurs biomédicaments. A l'inverse, les durées de maintien sont semblables car dans notre étude il existe de grandes variabilités de durée de maintien.

Dans la plupart des études en vie réelle concernant l'Ustekinumab dans le rhumatisme psoriasique, l'efficacité est évaluée en utilisant un score de rémission ou de faible activité appelé « minimal disease activity » qui s'obtient en répondant au minimum à 5 des 7 critères. Dans l'étude de *Chimenti et al* (22), ce score a été obtenu chez 30,7% des patients à M6 puis a été maintenu à M12 (47%) et M24 (34%). Dans l'étude de *Napolitano et al* (23), il a été atteint chez 74% des patients à 6 mois et dans l'étude de *Queiro et al* (24) chez 54% des patients après 24 mois de traitement. Parallèlement, il a été constaté une amélioration indépendante des scores d'activité articulaire, cutanée et de qualité de vie dans chacune de ces études.

Si l'on s'intéresse aux causes d'arrêt, on observe que l'Ustekinumab et le Secukinumab ont principalement été arrêtés en raison d'un manque d'efficacité, le plus souvent articulaire, ce qui concorde avec les études de *Iannone et al* (21) et de *Chimenti et al* (22). Ces traitements ont plus rarement été arrêtés en raison d'effets indésirables. Dans notre étude, il est survenu un seul événement indésirable majeur à savoir un syndrome coronarien aigu sous Secukinumab. D'ailleurs, ce surrisque cardiovasculaire a été décrit dans les études pilotes de ces deux molécules. Il n'est pas survenu d'épisode infectieux sévère ni de cancer, confirmant ainsi la bonne tolérance de ces biomédicaments.

Enfin, concernant les facteurs prédictifs, dans notre étude la combinaison à un csDMARD n'est pas corrélée à un meilleur maintien thérapeutique de l'Ustekinumab et du Secukinumab, ce qui est en adéquation avec l'étude de *Iannone et al* concernant l'Ustekinumab. En revanche, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la ligne de biomédicament et le maintien thérapeutique de ces molécules alors que dans l'étude de *Iannone et al* le statut naïf de biomédicament est positivement associé au maintien thérapeutique de l'Ustekinumab.

En conclusion, cette étude en vraie vie est la première à étudier le maintien thérapeutique de l'Ustekinumab et du Secukinumab dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite axiale en comparaison aux anti-TNF. Les résultats de notre étude suggèrent une efficacité comparable de ces molécules ce qui suppose que l'Ustekinumab et le Secukinumab ont une place équivalente aux anti-TNF dans la stratégie thérapeutique. Toutefois, il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique et surtout comprenant de faibles échantillons de population concernant l'Ustekinumab et le Secukinumab. Par conséquent, des études de plus grandes ampleurs sont nécessaires afin d'affirmer ces résultats.

## REFERENCES

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet Lond Engl.* 18 juin 2011;377(9783):2127-37.
2. Carette S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* févr 1983;26(2):186-90.
3. Wanders A, Landewé R, Dougados M, Mielants H, van der Linden S, van der Heijde D. Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation? *Ann Rheum Dis.* juill 2005;64(7):988-94.
4. Kerschbaumer A, Baker D, Smolen JS, Aletaha D. The effects of structural damage on functional disability in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* déc 2017;76(12):2038-45.
5. Liew JW, Ramiro S, Gensler LS. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* juin 2018;32(3):369-89.
6. Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* juill 2014;26(4):361-70.
7. Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet.* nov 2007;39(11):1329-37.
8. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum.* sept 2009;60(9):2633-43.
9. Glatigny S, Fert I, Blaton MA, Lories RJ, Araujo LM, Chiocchia G, et al. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum.* janv 2012;64(1):110-20.
10. Jandus C, Bioley G, Rivals J-P, Dudler J, Speiser D, Romero P. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* août 2008;58(8):2307-17.
11. Appel H, Maier R, Wu P, Scheer R, Hempfing A, Kayser R, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther.* 20 juin 2011;13(3):R95.
12. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao C-C, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- $\gamma$ t<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> enthesal resident T cells. *Nat Med.* 1 juill 2012;18(7):1069-76.
13. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et 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 Lond Engl.* 31 août 2013;382(9894):780-9.
14. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-

month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* juin 2014;73(6):990-9.

15. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, 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.* juin 2014;73(6):1000-6.
16. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, Li S, Wang Y, et al. Maintenance of Clinical Efficacy and Radiographic Benefit Through Two Years of Ustekinumab Therapy in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Results From a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Trial. *Arthritis Care Res.* déc 2015;67(12):1739-49.
17. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* oct 2015;373(14):1329-39.
18. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, 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 Lond Engl.* 19 sept 2015;386(9999):1137-46.
19. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 24 déc 2015;373(26):2534-48.
20. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther.* 22 2017;19(1):285.
21. Iannone F, Santo L, Bucci R, Semeraro A, Carlino G, Paoletti F, et al. Drug survival and effectiveness of ustekinumab in patients with psoriatic arthritis. Real-life data from the biologic Apulian registry (BIOPURE). *Clin Rheumatol.* mars 2018;37(3):667-75.
22. Chimenti MS, Ortolan A, Lorenzin M, Triggianese P, Talamonti M, Costa L, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab in naïve or TNF-inhibitors failure psoriatic arthritis patients: a 24-month prospective multicentric study. *Clin Rheumatol.* févr 2018;37(2):397-405.
23. Napolitano M, Costa L, Caso F, Megna M, Scarpa R, Balato N, et al. Minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis treated with ustekinumab: results from a 24-week real-world study. *Clin Rheumatol.* juill 2017;36(7):1589-93.
24. Queiro R, Brandy A, Rosado MC, Lorenzo A, Coto P, Carriles C, et al. Minimal Disease Activity and Patient-Acceptable Symptom State in Psoriatic Arthritis: A Real-World Evidence Study With Ustekinumab. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* oct 2018;24(7):381-4.
25. Michel M, Reguiat Z, Fauconier M, Brochot P, Eschard J-P, Salmon J-H. [Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis after anti-TNF $\alpha$  failure in routine practice]. *Therapie.* juin 2016;71(3):281-6.
26. Almirall M, Rodriguez J, Mateo L, Carrascosa JM, Notario J, Gallardo F. Treatment with ustekinumab in a Spanish cohort of patients with psoriasis and psoriatic arthritis in daily clinical practice. *Clin Rheumatol.* févr 2017;36(2):439-43.

27. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res*. janv 2019;71(1):2-29.
28. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, 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(3):499-510.
29. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis: GRAPPA TREATMENT RECOMMENDATIONS FOR PsA. *Arthritis Rheumatol*. mars 2016;n/a-n/a.
30. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, 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 Care Res [Internet]*. 21 août 2019 [cité 2 sept 2019]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.24025>
31. 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*. juin 2017;76(6):978-91.
32. Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. mai 2018;85(3):275-84.



### III. DISCUSSION

Cette thèse s'intègre dans un projet national visant à évaluer le maintien thérapeutique de l'Ustekinumab et du Secukinumab dans le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale en pratique courante. Les données des centres hospitalo-universitaires et hospitaliers de Paris, Lille, Marseille, Nancy, Bordeaux, Poitiers, Roubaix, Armentières, Beuvry, Berck, Bethunes, Reims et Valenciennes ont été rassemblé afin de réaliser deux études multicentriques. Dans l'étude concernant l'Ustekinumab, 253 patients ont été inclus avec une médiane de survie du traitement de 12 mois (10-15) (Annexe 1). Un taux élevé de CRP à l'inclusion ainsi que la satisfaction des critères CASPAR étaient des facteurs associés à un meilleur maintien thérapeutique à la différence de l'atteinte unguéale et de la durée de la maladie. Concernant le Secukinumab, 556 patients ont été inclus dont 338 spondyloarthrite axiale et 183 rhumatisme psoriasique avec une médiane de survie du traitement de 76 semaines (65-88) soit 17 mois (Annexe 2). L'utilisation du Secukinumab en première ligne de biothérapie était associée à une meilleure survie comparativement aux patients étant en deuxième ligne ou plus. En définitive, ces deux études de grandes ampleurs confirment l'efficacité et la bonne tolérance de ces molécules en vie réelle. A l'avenir, une étude nationale de même ampleur comparant ces molécules aux anti-TNF serait intéressante afin d'affirmer les résultats de notre étude.

## *Annexe 1*

### **Drug Survival of Ustekinumab in Psoriatic arthritis: a Real-World Multicentric Cohort of 253 patients**

JG. Letarouilly (1); B. Flachaire (2); C. Labadie (3); J. Sellam (4); P. Richette (5); P. Dieude (6) ; P. Claudepierre (7) ; E. Houvenagel (8) ; C. Nguyen (9) ; MH. Guyot (10); N. Segaud (11) ; F. Maury (12); L. Marguerie (13) ; X. Deprez (14); JH. Salmon (15) ; G. Baudens (16); E. Gervais (17); I. Chary-Valckenaere (18); D. Loeuille (18); C. Richez(3); T. Pham (2); RM. Flipo (1)

(1) University of Lille, CHU Lille, department of rheumatology, 59,000 Lille, France. ; (2) Aix-Marseille University, CHU Marseille, department of Rheumatology, 13,000 Marseille, France; (3) Bordeaux University, CHU Bordeaux, department of Rheumatology, 33,000 Bordeaux, France; (4) Rheumatology, Saint Antoine Hospital, APHP, Paris; Rheumatology, (5) Lariboisière Hospital, APHP, Paris; (6) Rheumatology, Bichat Hospital, APHP, Paris; (7) Rheumatology, Henri Mondor Hospital, APHP, Paris; (8) Rheumatology, Saint Philibert Hospital, Lille Catholic Institute, Lomme; (9) Rheumatology, Hospital of Bethune, Bethune; (10) Rheumatology, Hospital of Roubaix, Roubaix; (11) Internal Medicine, Hospital of Armentières, Armentières; (12) Rheumatology, Private Practice, Beuvry; (13) Rheumatology, Calot Institute, Berck; (14) Rheumatology, Hospital of Valenciennes, Valenciennes; (15), Rheumatology, Reims University Hospital, Reims; (16) Rheumatology, Private Practice, Valenciennes; (17) Rheumatology, Poitiers University Hospital, Poitiers; (18) University of Nancy, CHU Nancy, department of rheumatology, 54,000 Nancy, France.

### **Background**

Ustekinumab (UST) is a new biological Disease-modifying AntiRheumatic Drug (bDMARD) available in psoriatic arthritis (PsA), targeting respectively IL12-23. Real-world data are missing for this drug on the contrary to TNF inhibitors. Median drug survival of TNF inhibitors is between 10 and 12 months according to the most recent studies (1). There are only few studies with a low number of patients in UST. Studying drug survival in PsA is important, since new therapies have been launched such IL-17 inhibitors or apremilast.

### **Methods**

This is a retrospective, national, multicentric, non-sponsored by any pharmaceutical company study from patients suffering from PsA (CASPAR criteria or diagnosis confirmed by the rheumatologist) from July 2011 to March 2019. UST has been launched in October 2014. Drug survival was defined as the time from initiation to discontinuation (stop/switch) of bDMARDs. Kaplan-Meier survival curves and Cox-regression analyses [hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CIs)] were used adjusting for patient demographics, disease characteristics, co-therapy with methotrexate, previous line of bDMARDs posology of UST and switch to 90 mg every 3 months when patients were at 45 mg every 3 months. Reasons of discontinuation were collected and pooled as primary failure, secondary failure and adverse events. Primary inefficacy was defined as an insufficient response to treatment during the six months after the initiation. Secondary inefficacy was defined as a loss of response to treatment after an initial six-month response.

## Results

253 patients were included with a mean follow-up  $\geq 6$  months: 183 patients satisfy CASPAR. At baseline, the mean age was 49.2 (11.2) years old. 58% of patients were women. 49% of patients were non-smoker. The body mass index was 28.8 (6.3) kg/m<sup>2</sup>. The disease duration was 10.2 (8.9) years. 44% of patients presented axial and peripheral form. 97% of patients presented psoriasis. The mean Charlson Index was 1.3 (1.5). Patients were bDMARDs-naïve in 22%, had a previous bDMARDs in 16% and more than two bDMARDs in 54% and had co-therapy with methotrexate in 39%. Patients had a switch to 90 mg every 3 months in 10%. The mean DAS28-CRP was 3.88 (1.3) and the mean CRP was 27.5 (42.7) mg/L. The median drug survival for UST was 12 months (95%CI: 10-15) (Fig1). Baseline high CRP levels and satisfying CASPAR criteria were associated with a favorable drug survival for UST, respectively (HR=1.007, 95%CI 1.002–1.012 and HR=5.56, 95%CI 2.79-11.13), whereas disease duration and nail psoriasis were associated with an unfavorable one, respectively (HR=0.965, 95%CI 0.00–0.99 and HR=0.52, 95%CI 0.00-0.84). 14 patients under UST stopped their treatment due to side effects.

## Conclusion

This real-world study for drug survival on PsA is among the studies with the largest number of patients for UST. Drug survival of UST seems similar to the survival of TNF inhibitors (1).

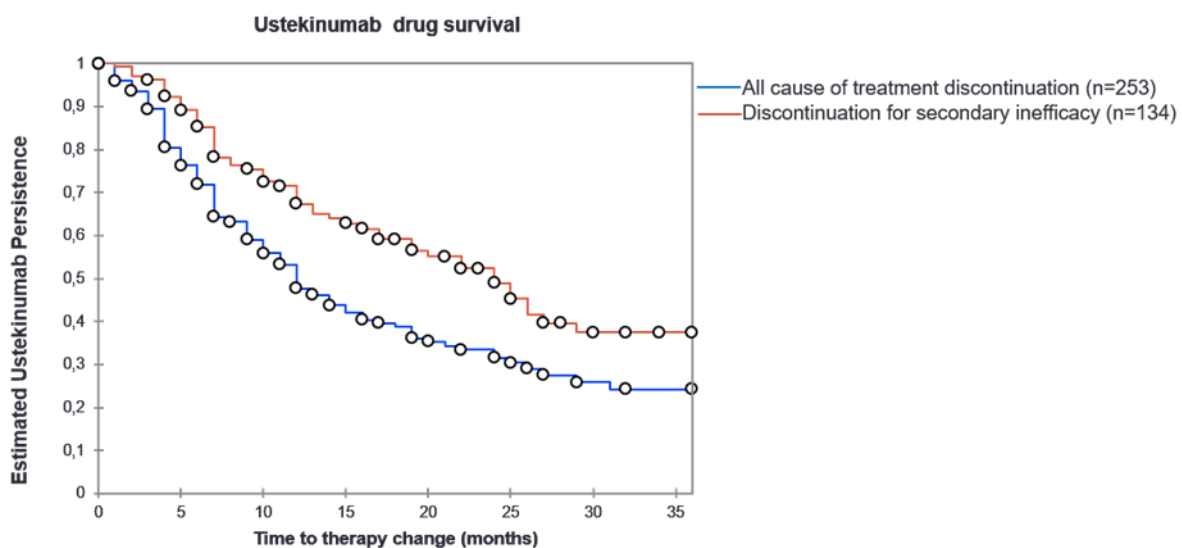


Figure 1 Drug survival of ustekinumab in psoriatic arthritis

References : (1) Walsh JA et al. Care Spec Pharm. 2018;24:623-631

## *Annexe 2*

### **Predictors of survival of secukinumab treatment in a multicenter cohort of 556 spondylarthritis**

B. Flachaire (1); JG. Letarouilly (2); C. Labadie (3); N. Cohen (1); V. Pradel (4) ; J. Sellam (5); P. Richette (6); P. Dieude (7); P. Claudepierre (8); E. Houvenagel (9); C. Nguyen (10); MH. Guyot (11) ; N. Segaud (12) ; F. Maury (13) ; L. Marguerie (14) ; X. Deprez (15) ; JH. Salmon (15) ; G. Baudens (16) ; E. Gervais (17) ; C. Micelli (18) ; I. Chary-Valckenaere (20) ; P. Lafforgue (1), D.Loeuille (20); C. Richez (3) ; RM. Flipo (2); T. Pham (1)

(1) Aix-Marseille University, CHU Marseille, department of Rheumatology, 13,000 Marseille, France ; (2) University of Lille, CHU Lille, department of rheumatology, 59,000 Lille, France ;(3) Bordeaux University, CHU Bordeaux, department of Rheumatology, 33,000 Bordeaux, France ;(4) Aix-Marseille University, CHU Marseille, department of Statistical Analysis, 13,000 Marseille, France ;(5) Rheumatology, Saint Antoine Hospital, APHP, Paris ; (6) Lariboisière Hospital, APHP, Paris ; (7) Rheumatology, Bichat Hospital, APHP, Paris ;(8) Rheumatology, Henri Mondor Hospital, APHP, Paris ;(9) Rheumatology, Saint Philibert Hospital, Lille Catholic Institute, Lomme ;(10) Rheumatology, Hospital of Bethune, Bethune ; (11) Rheumatology, Hospital of Roubaix, Roubaix; (12) Internal Medicine, Hospital of Armentières, Armentières; (13) Rheumatology, Private Practice, Beuvry; (14) Rheumatology, Calot Institute, Berck; (15), Rheumatology, Reims University Hospital, Reims; (16) Rheumatology, Private Practice, Valenciennes; (17) Rheumatology, Poitiers University Hospital, Poitiers; (18) Rheumatology, Cochin, APHP, Paris ; (19) University of Nancy, CHU Nancy, department of rheumatology, 54,000 Nancy, France.

#### **Objective :**

Secukinumab (SEC) is an interleukin-17 inhibitor used to treat patients with axial spondylarthritis (axSpA) and psoriatic arthritis (PsA). Drug survival is often used as a proxy for treatment effectiveness and safety. We aim to assess SEC survival in routine clinical practice and to identify survival predictors associated.

#### **Method :**

We conducted a retrospective, longitudinal, observational, multicentric study including all patients with axSpA or PsA who received at least 1 injection of SEC between July 2016 and April 2019. We collected demographic and clinic characteristics, onset date of initiation, initial dosage and dosage modification of SEC, previous biologic Disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and concomitant treatments. We stratified the reason of discontinuation in lack of effectiveness, adverse events and others. Potential predictors evaluated were baseline age, gender, smoking status, previous bDMARDs and concomitant treatment. Among the axSpA cohort, evidence of radiographic sacroiliitis, MRI sacroiliitis or elevated CRP were also assessed as potential predictors. Drug survival was analyzed by the Kaplan-Meier method and adjusted for baseline factors were estimated by multiple Cox regression analysis.

## Results :

The main characteristics of the 556 patients (pts) included were the following: 338 (61%) axSpA , 183 (33%) PsA, 324 (58%) female, mean age 47 +/- 12 years, 221 (40%) smokers, 160 (29%) radiographic sacroiliitis, 238 (43%) MRI sacroiliitis, 206 (37%) elevated CRP, 239 (43%) HLA B27 positive, mean BASDAI 48,9 +/- 27%. SEC was associated to methotrexate (MTX) in 140 pts (25%) and was the first line bDMARD in 56 patients (10%). The median drug survival (MDS) of SEC was 76 weeks (w) [65-88]. At 52w, 245 pts (60%) SpA were still treated with SEC. 172 (68%) pts discontinued SEC for lack of effectiveness, 46 (18%) for adverse events and 13 (5.1%) for others. First line SEC administration was associated with a longer survival versus second line and more: 111w [83-138] vs 69w [57-81] ( $p=0.01$ ) (figure 1). MDS was not significantly different according to gender, disease, MTX combo, elevated CRP, axSpA vs PsA and smoking status. Among the axSpA pts, absence of radiographic or MRI sacroiliitis and normal CRP did not modify SEC survival ( $p=0.85$ ) (figure2).

## Conclusion :

In routine clinical practice, SEC median survival was 76 weeks. First line administration was associated with improved SEC retention. Lack of effectiveness was the most common reason of discontinuation.

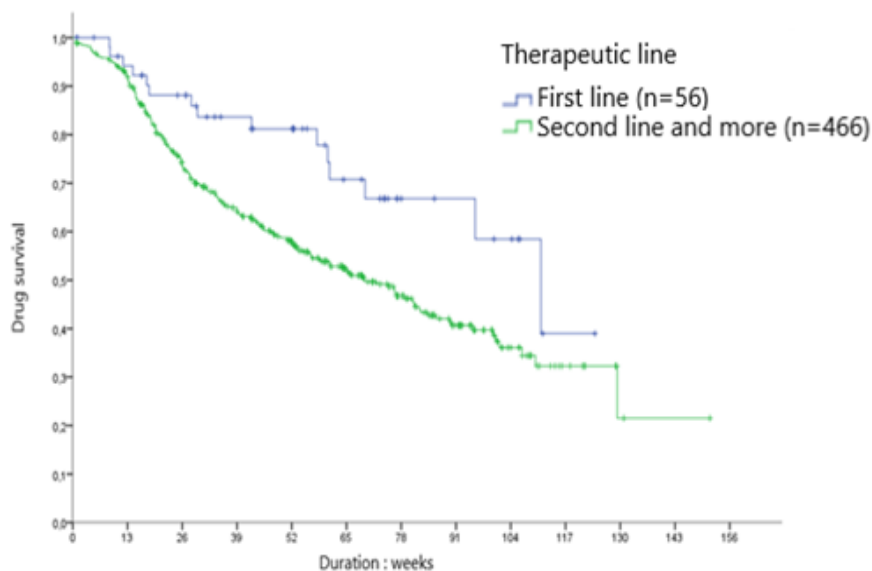


Figure 1 : Drug survival according to the therapeutic line among the whole population

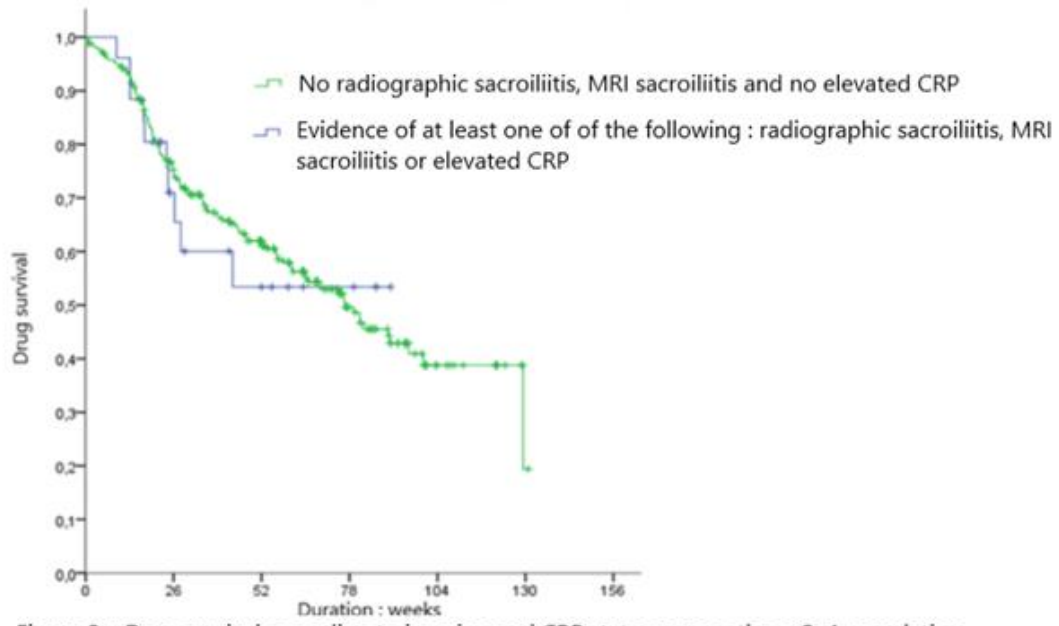


Figure 2 : Drug survival according to imaging and CRP status among the axSpA population

#### IV. SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif ou le gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.





## **Maintien thérapeutique de l'Ustekinumab et du Secukinumab dans le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale comparativement aux anti-TNF, en vie réelle**

**Objectifs :** L'Ustekinumab (UST) et le Secukinumab (SEC) viennent récemment d'enrichir l'arsenal thérapeutique permettant le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale et/ou périphérique. Leur place reste toutefois à définir vis-à-vis des anti-TNF. L'objectif de notre étude est donc d'évaluer le maintien thérapeutique de ces molécules dans le rhumatisme psoriasique (RP) et la spondyloarthrite axiale (axSpA) en vie réelle, comparativement aux anti-TNF.

**Méthodes :** Etude rétrospective monocentrique incluant l'ensemble des patients avec un diagnostic de RP ou de axSpA ayant reçu de l'UST, du SEC ou un anti-TNF entre le 22/06/2019 et le 31/12/2018, avec un suivi jusqu'en juin 2019. Le maintien thérapeutique a été évalué à 6 mois (M6), 12 mois (M12) et 24 mois (M24). Les causes d'arrêt ont été classées en manque d'efficacité, effets indésirables ou autres.

**Résultats :** 240 patients ont été inclus : 57 RA et 183 axSpA. La médiane du maintien global était de 10 mois. Concernant les RP, 16 ont reçu de l'UST, 20 du SEC et 21 un anti-TNF avec un maintien comparable à M6, M12 et M24. Pour les axSpA, 31 ont reçu du SEC et 152 un anti-TNF avec un maintien également comparable à chaque évaluation. La ligne thérapeutique et la combinaison à un csDMARD n'étaient pas associées à un meilleur maintien de l'UST et du SEC. Le manque d'efficacité était la première cause d'arrêt de ces molécules.

**Conclusion :** Notre étude en vraie vie suggère un maintien thérapeutique équivalent de l'UST, du SEC et des anti-TNF. Toutefois, des études de plus grandes ampleurs sont nécessaires afin d'affirmer ces résultats.

**Mots clés :** maintien thérapeutique - ustekinumab - secukinumab - anti-TNF - rhumatisme psoriasique - spondyloarthrite axiale

## **Drug survival of Ustekinumab and Secukinumab in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis compared to TNF inhibitors, in real life**

**Objectives :** Ustekinumab (UST) and Secukinumab (SEC) have been recently added to the therapeutic arsenal for the treatment of patients with axial and/or peripheral spondyloarthritis. However, their place remains to be defined with respect to anti-TNFs. The aim of our study is therefore to evaluate the drug survival of these molecules in psoriatic arthritis (PsA) and axial spondyloarthritis (axSpA) in real life, compared to TNF antagonists.

**Methods :** Monocentric retrospective study including all patients with PsA or axSpA diagnosis received from UST, SEC or TNF inhibitor between 22/06/2019 and 31/12/2018, with follow-up until June 2019. Drug survival was evaluated at 6 months (M6), 12 months (M12) and 24 months (M24). Causes of arrest have been classified as lacking effectiveness, adverse effects or other.

**Results :** 240 patients were included : 57 RA and 183 axSpA. The median of global maintenance was 10 months. Regarding PsA, 16 received from UST, 20 from SEC and 21 from TNF with a maintenance comparable to M6, M12 and M24. For axSpA, 31 received SEC and 152 TNF-antagonist with maintenance also comparable to each assessment. Therapeutic line and csDMARD combination were not associated with better maintenance of UST and SEC. Lack of efficacy was the first cause of arrest of these molecules.

**Conclusion :** Our real-life study suggests equivalent therapeutic maintenance of UST, SEC and TNF blockers. However, larger studies are needed to assert these results.

**Key words :** drug survival - ustekinumab - secukinumab - TNF inhibitors - psoriatic arthritis - axial spondyloarthritis

**Thèse de doctorat en médecine : Spécialité : Rhumatologie**

UNIVERSITE DE BORDEAUX, UFR des SCIENCES MEDICALES, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux