HAL
open science

Impact du secukinumab sur la fonction endothéliale, la rigidité artérielle, le métabolisme glycémique et lipidique, comparativement à un traitement anti-TNF dans la spondyloarthrite axiale et le rhumatisme psoriasique

Florent Ladouce

To cite this version:

Florent Ladouce. Impact du secukinumab sur la fonction endothéliale, la rigidité artérielle, le métabolisme glycémique et lipidique, comparativement à un traitement anti-TNF dans la spondyloarthrite axiale et le rhumatisme psoriasique. Rhumatologie et système ostéo-articulaire. 2020. dumas-03462996

HAL Id: dumas-03462996

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03462996

Submitted on 2 Dec 2021

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.

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

N°

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

LADOUCE, Florent

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2020

IMPACT DU SECUKINUMAB SUR LA FONCTION ENDOTHELIALE, LA RIGIDITE ARTERIELLE, LE METABOLISME GLYCEMIQUE ET LIPIDIQUE, COMPARATIVEMENT A UN TRAITEMENT ANTI-TNF DANS LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE ET LE RHUMATISME PSORIASIQUE

Directeur de thèse : Monsieur SOUBRIER Martin, Professeur, CHU Clermont-Ferrand (service de rhumatologie)

Président du jury : Monsieur SOUBRIER Martin, Professeur, CHU Clermont-Ferrand (service de rhumatologie)

Membres du jury : Madame TOURNADRE Anne, Professeur, CHU Clermont-Ferrand (service de rhumatologie) ; Monsieur RUIVARD Marc, Professeur, CHU Clermont-Ferrand (service de médecine interne) ; Monsieur BARBER-CHAMOUX Nicolas, Docteur, cabinet de cardiologie (Chamalières)

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

N°

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

LADOUCE, Florent

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2020

IMPACT DU SECUKINUMAB SUR LA FONCTION ENDOTHELIALE, LA RIGIDITE ARTERIELLE, LE METABOLISME GLYCEMIQUE ET LIPIDIQUE, COMPARATIVEMENT A UN TRAITEMENT ANTI-TNF DANS LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE ET LE RHUMATISME PSORIASIQUE

Directeur de thèse : Monsieur SOUBRIER Martin, Professeur, CHU Clermont-Ferrand (service de rhumatologie)

Président du jury : Monsieur SOUBRIER Martin, Professeur, CHU Clermont-Ferrand (service de rhumatologie)

Membres du jury : Madame TOURNADRE Anne, Professeur, CHU Clermont-Ferrand (service de rhumatologie) ; Monsieur RUIVARD Marc, Professeur, CHU Clermont-Ferrand (service de médecine interne) ; Monsieur BARBER-CHAMOUX Nicolas, Docteur, cabinet de cardiologie (Chamalières)

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES	: **JOYON** Louis
UNIVERSITE D'AUVERGNE	: **DOLY** Michel
	: **TURPIN** Dominique
	: **VEYRE** Annie
	: **DULBECCO** Philippe
	: **ESCHALIER** Alain
PRESIDENTS HONORAIRES	: **CABANES** Pierre
UNIVERSITE BLAISE PASCAL	: **FONTAINE** Jacques
	: **BOUTIN** Christian
	: **MONTEIL** Jean-Marc
	: **ODOUARD** Albert
	: **LAVIGNOTTE** Nadine
PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et	
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER	: **BERNARD** Mathias
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT	: **DEQUIEDT** Vianney
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION	: **WILLIAMS** Benjamin
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE	: **HENRARD** Pierre
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE	: **PEYRARD** Françoise
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES	: **PAQUIS** François

✧✧✧✧✧

UFR DE MEDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES	: **DETEIX** Patrice
	: **CHAZAL** Jean
DOYEN	: **CLAVELOU** Pierre
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques – DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mme GLANDDIER Phyllis – M. JACQUETIN Bernard – Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DETEIX Patrice – DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - KEMENY Jean- Louis – LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean- René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M.	LABBE André	Pédiatrie
M.	AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	DURIF Franck	Neurologie
M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation

		Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie

PROFESSEURS DE 1ère CLASSE

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie

M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique

PROFESSEURS DE 2ème CLASSE

Mme	CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme	KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M.	TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M.	CORNELIS François	Génétique
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M.	CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M.	LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M.	BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M.	BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M.	AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme	BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	ESCHALIER Romain	Cardiologie
M.	MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme	TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M.	DURANDO Xavier	Cancérologie
M.	DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme	FANTINI Maria Livia	Neurologie
M.	SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M.	BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUIEZE Romain	Hématologie
M.	POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M.	SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M.	EVRARD Bertrand	Immunologie
M.	POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M.	CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme	MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M.	VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme	BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M.	CAMBON Benoît	Médecine Générale
M.	TANGUY Gilles	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme	CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme	BOUTELOUP Corinne	Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M.	MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle	GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme	FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle	GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme	MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle	VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	DELMAS Julien	Bactériologie
Mle	MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M.	OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle	COSTE Karen	Pédiatrie
Mle	AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme	CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	LEBRETON Aurélien	Hématologie
M.	BUISSON Anthony	Gastroentérologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme	PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M.	JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M.	BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme	SARRET Catherine	Pédiatrie
M.	MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme	NOURRISSON Céline	Parasitologie – Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle	AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M.	BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle	GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M.	BIDET Yannick	Oncogénétique
M.	MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M.	DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M.	SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme	LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M.	LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme	MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M.	PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
M.	PIZON Frank	Santé Publique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M.	BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme	ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme	RICHARD Amélie	Médecine Générale
M.	TESSIERES Frédéric	Médecine Générale

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Martin SOUBRIER

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Faculté de médecine Clermont-Ferrand

Rhumatologie

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury et nous vous en remercions.

Impressionnés par votre rigueur scientifique et par l'étendue de vos connaissances nous avons pour vous la plus grande admiration.

Veuillez recevoir ma plus grande reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Madame le Professeur Anne TOURNADRE

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Faculté de médecine Clermont-Ferrand

Rhumatologie

Vous nous faites l'honneur d'être membre de ce jury.

Votre écoute attentive et votre pertinence clinique est un exemple pour nous tous.

Heureux de continuer la route à vos côtés dans le service de rhumatologie.

Veuillez recevoir ma plus grande reconnaissance.

Monsieur le Professeur Marc RUIVARD

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Faculté de médecine Clermont-Ferrand

Médecine interne

Vous nous faites l'honneur d'être membre de ce jury.

Votre pragmatisme, votre bienveillance et votre vaste domaine de compétences m'ont énormément inspiré au cours de mon bref passage dans votre service de médecine interne.

Veuillez recevoir ma plus grande reconnaissance.

Monsieur le Docteur Nicolas Barber-Chamoux

Docteur en médecine

Cardiologie et Maladies vasculaires

Vous nous faites l'honneur d'être membre de ce jury.

Je vous remercie très sincèrement de m'avoir accordé de votre temps et d'être présent aujourd'hui.

DEDICACES PERSONNELLES

A mes parents, merci de votre amour et de votre soutien, tant sur plan moral que financier, durant toutes ces années.

A ma sœur, merci de ta bonne humeur et de ton amour (de la charcuterie).

A Juliette, merci de ton amour inconditionnel des chats (et merci de supporter mon père).

A mes grands-parents, merci pour tous ces bocaux et petites attentions qui m'ont permis de subsister tout au long de mes études.

A mes amis d'enfance, Montoy, Tom, Alex et Bastien, merci de votre soutien. Un souvenir ému de nos quelques soirées toulousaines. C'est toujours un plaisir de vous retrouver à Cazilhac.

A mes premières rencontres auvergnates en terres montluçonnaises, Pauline, Lauriane, Carolyne, Julian, Florian, et tous les autres, heureux d'avoir pu croiser votre route et d'avoir partagé un bout de chemin ensemble.

A mes co-internes et chefs devenus amis, fier d'avoir été à vos côtés, dans les bons comme dans les mauvais moments, et heureux également de pouvoir continuer à échanger autour d'une bière (ou deux).

A mes amis et voisins Mariana, Guillaume et Elodie, merci de votre aide en particulier animalière et botanique. Guillaume, nostalgique de nos tennis passés, profite bien de ta nouvelle vie pour t'entrainer en revers.

A l'ensemble des médecins, rhumatologues ou non, avec qui j'ai pu travailler, merci de m'avoir permis de devenir le médecin que je suis maintenant.

A Melissa, mon âme sœur, ma plus belle rencontre, merci de partager ma vie.

Table des matières

INTRODUCTION 15

MATERIEL ET METHODES 19

POPULATION ETUDIEE 19

DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES 19

FONCTION ENDOTHELIALE 21

RIGIDITE ARTERIELLE 21

METABOLISME GLYCEMIQUE ET LIPIDIQUE 21

ANALYSE STATISTIQUE 22

RESULTATS 23

CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION A L'INCLUSION (TABLEAUX I ET II) 23

EVOLUTION DE LA FONCTION ENDOTHELIALE ET DE LA RIGIDITE ARTERIELLE (TABLEAUX III et IV) 24

EVOLUTION DES PARAMETRES GLYCEMIQUES ET LIPIDIQUES (TABLEAU V ET VI) 25

CORRELATION DES PARAMETRES DE FONCTION ENDOTHELIALE ET DE RIGIDITE ARTERIELLE

A L'ACTIVITE DU RHUMATISME A 12 MOIS (TABLEAU VII, VIII, IX) 25

DISCUSSION 26

CONCLUSION 30

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques des SA à l'inclusion

Tableau II : Caractéristiques des RPso a l'inclusion

Tableau III : Variation intra et intergroupes de la fonction endothéliale et de la rigidité artérielle dans les SA

Tableau IV : Variation intra et intergroupes de la fonction endothéliale et de la rigidité artérielle dans les RPso

Tableau V : Variation intra et intergroupes des paramètres lipidiques et glycémiques dans les SA

Tableau VI : Variation intra et intergroupes des paramètres lipidiques et glycémiques dans les RPso

Tableau VII : Variation du RHI selon la réponse au traitement à M12

Tableau VIII : Variation de PWV selon la réponse au traitement à M12

Tableau IX : Variation de AIx selon la réponse au traitement à M12

FIGURES

Figure 1 : Exemple de calcul du RHI sur le logiciel Endo-PAT2000

Figure 2 : Exemple de calcul de l'AIx sur le SphygmoCor XCEL

Figure 3 : Exemple de calcul de la PWV sur le SphygmoCor XCEL

LISTE DES ABREVIATIONS

AIx : Augmentation Index

ASAS : Assessment of SpondyloArthritis international Society

ASDAS : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASMI : Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

CASPAR : Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

CDAI : Clinical Disease Activity Index

CV : Cardio-Vasculaire

CRP : C-Reactive Protein

DAS 28 : Disease Activity Index

DMARD : Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

EAL : Exploration des Anomalies Lipidiques

EULAR : European League Against Rheumatism

FDRCV : Facteur De Risque Cardio-Vasculaire

HLA B27 : Human Leucocyte Antigen B27

HOMA-IR : Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

IMC : Indice de Masse Corporelle

IL17 : InterLeukine 17

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RCV : Risque Cardio-Vasculaire

RHI : Reactive Hyperemia Index

RPso : Rhumatisme Psoriasique

PWV : Pulse Wave Velocity

SA : Spondylarthrite Ankylosante

SCORE : Systematic COronary Risk Estimation

SDAI : Simple Disease Activity Index

SpA : SpondyloArthrite

TNF : Tumor Necrosis Factor

INTRODUCTION

Le groupe hétérogène des spondyloarthrites (SpA) (1) comprend la spondylarthrite ankylosante (SA), le rhumatisme psoriasique (RPso), l'arthrite liée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et l'arthrite réactionnelle.

Les comorbidités cardiovasculaires sont surreprésentées dans les SpA comme en témoigne les résultats de l'étude COMOSPA (COMOrbidities in SPondyloArthritis) et les données issues des cohortes DESIR et ESPOIR (2,3). C'est également le cas dans le RPso (4,5).

Ces comorbidités rendent compte d'une grande part de la morbi-mortalité (6,7). Dans la SA, la méta analyse de Mathieu et al. retrouve un sur-risque d'infarctus du myocarde (IDM) de 44% (IC_{95} : 1.25-1.67), et d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique de 37% (IC_{95} : 1.08-1.73) (8). Dans le rhumatisme psoriasique, la méta analyse de Polachek et al. retrouve un sur-risque d'IDM de 68% (IC_{95} : 1.31-2.15), d'événements cérébro-vasculaire de 22% (IC_{95} : 1.05-1.41) et d'insuffisance cardiaque de 32% (IC_{95} : 1.11-1.57) (9).

L'utilisation de l'équation de risque SCORE, évaluant le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans, est recommandée depuis 2017 par l'EULAR (European League Against Rheumatism) (10).

Dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC), la réponse inflammatoire, médiée par l'immunité innée et adaptative, joue un rôle important dans le développement de l'athérosclérose. Il a été montré que les monocytes/macrophages ont un effet pro-athérogène. La réponse Th1 présente un effet pro-athérogène incontestable tandis que le rôle pathogène d'autres sous-ensembles de lymphocytes T tels que Th2 et Th17 reste controversé (11,12). Les interactions entre inflammation et métabolisme lipidique sont d'ailleurs complexes (13).

L'inflammation systémique pourrait conférer des changements quantitatifs et qualitatifs du HDL-cholestérol.

En plus des facteurs de risque traditionnels, les traitements ont un impact sur le risque cardiovasculaire.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qu'ils soient sélectifs ou non sélectifs de la COX 2, augmentent le risque cardiovasculaire (notamment le risque d'IDM) et ce dès la première semaine de traitement (14). Une étude cas témoins (8149 SpA (115 IDM), 244 339 arthrose (6287 IDM) rapporte que l'utilisation de diclofenac dans les SpA était associée à un Odds Ratio (OR) de 3.32 d'IDM (IC_{95} : 1.57- 7.03) alors que l'utilisation de naproxene n'était associée à aucune augmentation significative du risque d'IDM (OR = 1.19, IC_{95} : 0.53 to 2.68) (15).

Les données sur le méthotrexate (MTX) et les anti-TNF proviennent essentiellement d'études s'intéressant à la PR.

Ainsi, le MTX diminuerait le risque d'IDM, d'AVC et/ou les évènements cardiovasculaires majeurs de 21% (RR=0,79 ; IC_{95} : 0,73-0,87) à 28% (16,17). Il n'aurait pas d'effet sur la tension artérielle (18). L'influence sur le profil lipidique a été étudié dans l'étude TEAR (19) et il a été retrouvé une augmentation du cholestérol total, du LDL et du HDL cholestérol ainsi qu'une diminution de l'indice d'athérogénicité (correspondant au rapport CT (cholestérol total)/HDL-C (HDL-cholestérol). Les données sur le métabolisme glycémique sont divergentes.

D'après les données du registre CORONA, les patients atteints de PR et traités par anti-TNF auraient un risque moindre d'évènements cardiovasculaires (IDM, AVC, décès) que les patients traités par MTX ou autre traitement de fond (HR = 0,39 ; IC_{95} : 0,19-0,82). Il a été

retrouvé chez les patients traités par anti-TNF une diminution significative du risque d'IDM et d'AVC non fatal (HR = 0,35 ; IC_{95} : 0,16-0,74) (20). Les anti-TNF augmenteraient le risque de développer une HTA (OR=1.88, 95% IC_{95} : 1.35-2.65) (21). Les données sur le métabolisme lipidique sont en faveur d'une augmentation du cholestérol total et du HDL cholestérol, avec un indice d'athérogénicité stable. Ils permettraient également de restaurer les propriétés anti-inflammatoires du HDL cholestérol (22). Dans la PR et le psoriasis, le traitement anti-TNF pourrait diminuer l'incidence de diabète, avec une réduction du risque de 38% (HR = 0,62 ; IC_{95} : 0,42-0,91) (23).

Dans la SA, les données sont moins certaines. Dans leur étude s'intéressant à 4140 RIC (561 SA, 412 RPso), Lee et al. ont retrouvé une réduction des évènements cardiovasculaires chez les patients traités par anti-TNF (HR = 0.85, IC_{95} : 0.76-0.95) ou autre biothérapie (HR = 0.81, IC_{95} : 0.70-0.95) (24). Maureen et al. ont quant à eux rapporté que l'utilisation des anti-TNF (seul ou en association avec des AINS ou des DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs)) n'était pas associée à une réduction du risque d'IDM (15).

Le traitement de la SA et du RPso a été considérablement modifié depuis l'arrivée des biothérapies. Celles-ci sont indiquées après échec de 2 AINS dans les formes axiales, et d'au moins un DMARD conventionnel synthétique (MTX essentiellement) dans les formes périphériques (dont le RPso). Habituellement c'est l'anti-TNF qui est prescrit en 1ère intention du fait du plus grand recul que ce soit en termes d'efficacité mais aussi de sécurité. Les anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab) sont arrivés plus récemment à notre disposition. Il a été suggéré, à la lumière des évènements cardiovasculaires majeurs observés dans les études FUTURE (FUTURE 1 : 5 AVC, FUTURE 2 : 1 IDM) (25,26) et MEASURE (MEASURE 1 : 1 IDM et 1 AVC, FUTURE 2 : 1 décès par IDM) (27), une augmentation du risque cardiovasculaire sous anti-IL17, bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs. Il a été montré que l'IL17 (en particulier l'IL17A) est au cœur de l'athérogenèse

(28,29) en ayant diverses fonctions comme l'induction de l'inflammation, le recrutement leucocytaire, l'apoptose, l'induction de la coagulation. Les anti-IL17 pourraient, de par leurs propriétés anti-inflammatoire, diminuer le risque d'athérome mais ils pourraient également déstabiliser la plaque d'athérome (30). Tandis que l'impact des anti-TNF sur l'athérome infra clinique a été largement étudiés (notamment dans la PR (31), suggérant en particulier une amélioration de la compliance artérielle chez les patients traités par anti-TNF), les données sur le ciblage de l'IL-17 sont moins nombreuses. L'effet du secukinumab tant sur la fonction endothéliale que sur la rigidité artérielle est mal connu et les données sur le métabolisme lipidique et glycémique sont encore peu nombreuses.

La dysfonction endothéliale, en particulier la réduction de la biodisponibilité du NO dérivé de l'endothélium, est un événement précoce clé dans l'athérogenèse (32), apparaissant bien avant la formation de changements structuraux athérosclérotiques. Une des techniques de référence évaluant la fonction endothéliale est la mesure de l'indice d'hyperémie réactive (Reactive Hyperemia Index, RHI) (33).

La rigidité artérielle a traditionnellement été évaluée par la vitesse de l'onde de pouls (Pulse Wave Velocity, PWV), un paramètre non invasif qui prédit la mortalité cardiovasculaire (34). Il a été démontré qu'une augmentation de la PWV d'1m/s était associée à une augmentation de 14% des événements cardiovasculaires ainsi qu'à une augmentation de 15% de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité totale (35). L'Augmentation Index (AIx) est également un marqueur du risque cardiovasculaire. Plus l'AIx est élevé, plus grande est la rigidité artérielle. La PWV et AIx sont donc les méthodes pronostiques les plus utilisées, les plus faciles à reproduire, les plus fiables et les plus efficaces en clinique pour évaluer la rigidité artérielle (36).

L'objectif de notre étude est donc d'évaluer l'impact du secukinumab sur la fonction endothéliale, la rigidité artérielle, le métabolisme glycémique et lipidique, comparativement à un traitement anti-TNF dans la SA et le RPso.

MATERIEL ET METHODES

POPULATION ETUDIEE

Les données ont été analysées à partir de la cohorte RCVRIC "Risque Cardio-Vasculaire et Rhumatismes Inflammatoires Chroniques", étude monocentrique (numéro 014-A01847-40), interventionnelle, réalisée dans le service de rhumatologie du CHU de Clermont-Ferrand, dont l'objectif était d'étudier de façon longitudinale l'évolution des marqueurs cliniques et paracliniques du risque cardiovasculaire, chez des patients suivis pour un rhumatisme inflammatoire chronique (PR et SpA), en tenant compte des évènements intercurrents (dont ceux de nature cardiovasculaire) et des traitements du rhumatisme. Les patients ont été inclus à partir d'avril 2014. Ils devaient être majeurs, répondre aux critères ASAS 2009 pour les SpA et CASPAR pour le RPso. Ils pouvaient avoir reçu un ou plusieurs AINS ou DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) conventionnel. Les patients atteints de SpA et de RPso ont été analysés séparément. L'étude a été approuvée par un comité d'éthique local et tous les patients ont signé un consentement éclairé avant l'inclusion.

DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Les données cliniques (taille (cm), poids (kg), IMC (kg/m2), tour de taille, symptomatologie axiale et/ou périphérique et/ou enthésitique, la présence de manifestations extra-articulaire), démographies (âge, sexe, …) et le statut HLA B27 étaient recueillis à l'inclusion. Les examens biologiques nécessaires au suivi habituel (numération formule sanguine, bilan hépatique, fonction rénale, CRP (mg/L) étaient colligés tout au long du suivi. La durée d'évolution de la

maladie, la présence d'une sacroiliite au diagnostic (radiographique ou à l'IRM), les traitements en cours mais aussi antérieurs (AINS, DMARDs), ainsi que les paramètres d'activité (BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) et DAS 28 CRP (Disease Activity Score)) étaient également recueilli à l'inclusion et lors du suivi, de même que les évènements cardiovasculaires (antécédents d'AVC, IDM, AOMI) et les facteurs de risques cardiovasculaires (HTA, diabète de type 2, tabagisme, âge, sexe, antécédents familiaux). Le syndrome métabolique était définit selon l'IDF (International Diabetes Federation) (37). L'équation de risque cardiovasculaire SCORE (38) était calculée à l'inclusion et lors du suivi.

Pour les SpA, la réponse thérapeutique (39) était évaluée par la réponse BASDAI (à savoir une diminution d'au moins 50% ou 20 points (sur un total de 100) du BASDAI après 12 mois de traitement par rapport au BASDAI à l'inclusion) et/ou la réponse ASDAS (à savoir une réponse cliniquement pertinente définie par la diminution du score ASDAS d'au moins 1,1 point ; une réponse clinique majeure définie par une diminution du score ASDAS d'au moins 2,2 points).

Pour les RPso (de forme périphérique), par analogie à la PR, la réponse thérapeutique était évaluée par les critères de réponse EULAR (40) à savoir : une absence de réponse définie par un DAS 28 > 5,1 et une variation du DAS 28 < 1,2, ou un DAS 28 < 5,1 et une variation du DAS 28 < 0,6 ; une réponse modérée définie par un DAS 28 entre 3,2 et 5,1 et une variation du DAS 28 > 0,6 ou un DAS 28 < 3,2 et une variation du DAS 28 entre 0,6 et 1,2 ; une bonne réponse définie par un DAS 28 < 3,2 et une variation du DAS > 1,2. La rémission DAS 28 CRP était quant à elle définie par un DAS 28 CRP < 2,6.

FONCTION ENDOTHELIALE

L'évaluation non invasive de la fonction endothéliale était basée sur la réponse endothéliale artérielle (à l'extrémité distale d'une phalange) après une occlusion de cinq minutes de l'artère brachiale. Cette mesure était réalisée en utilisant un tonomètre de pouls périphérique (Endo-PAT2000, Itamar Medical Ltd, Caesarea, Israël), technologie permettant de mesurer l'amplitude et la dynamique des changements de tonus artériel du lit artériel périphérique. Le RHI correspondait au rapport des valeurs moyennes du signal PAT enregistré sur un intervalle de temps de 1 min après l'arrêt de l'occlusion sur la moyenne du signal PAT enregistré sur une période de 3.5 min avant l'occlusion (baseline). Pour chaque mesure cet indice était calculé de façon automatique par le logiciel. Une valeur de RHI < 1.67 définissait la dysfonction endothéliale. L'amélioration de la fonction endothéliale était définie par une augmentation du RHI (Δ RHI > 0).

RIGIDITE ARTERIELLE

La compliance artérielle était évaluée par mesure de PWV (m/s) et par la détermination de l'AIx par le SphygmoCor XCEL (société AtCor Medical Pty Ltd, domiciliée en Australie (norme CE 0120)). Pour la réalisation de cet examen, un capteur était placé sur le bras puis à la base du cou (artère carotide commune) et un autre autour de la cuisse. Une amélioration de la rigidité artérielle était définie par une diminution de PWV (Δ PWV < 0) et/ou une diminution de l'AIx (Δ AIx < 0).

METABOLISME GLYCEMIQUE ET LIPIDIQUE

Le métabolisme lipidique était apprécié par le dosage du cholestérol total, du LDL-cholestérol, du HDL-cholestérol et des triglycérides. Le métabolisme glucidique était apprécié par la glycémie à jeun et l'insulinémie. Celles-ci étaient utilisées pour le calcul des modèles homéostatiques d'insulino-résistance, notamment l'HOMA-IR définit par l'équation suivante :

glycémie mmol/L × insulinémie à jeun (mU/mL) / 22.5. Marqueur d'insulinorésitance, une valeur d'HOMA-IR supérieure à 2.4 serait un bon prédicteur de risque cardiovasculaire (41).

ANALYSE STATISTIQUE

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 15, StataCorp, College Station, US). Les données catégorielles sont décrites par des effectifs et pourcentages, alors que les données catégorielles sont présentées, au regard de leur distribution statistique, en termes de moyenne et écart-type ou médiane et intervalle interquartile. La normalité (distribution gaussienne) a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk. Les comparaisons entre groupes ont été réalisées, pour les variables quantitatives, par test de Student ou test de Mann-Whitney si les conditions d'application du t-test n'étaient pas respectées. L'homoscédasticité a été étudiée par le test de Fisher-Snedecor. Les comparaisons entre groupes concernant les paramètres de nature catégorielle ont été réalisées par le test du Chi2 ou le cas échéant par le test exact de Fisher. Pour l'étude de l'évolution des données répétées, les analyses ont considéré des modèles mixtes permettant de prendre en compte la variabilité inter et intra individuelle (patient pris comme un effet aléatoire). Les effets groupe, temps d'évaluation et leur interaction ont été étudiés. La normalité des résidus a été analysée comme décrit précédemment ; si nécessaire, une transformation logarithmique de la variable dépendante à l'étude a été proposée. Les tests statistiques ont été réalisés en formulation bilatérale pour un risque d'erreur de première espèce de 5%. Ainsi, une différence a été considérée comme statistiquement significative quand le degré de signification était inférieur à 5%. Pour les comparaisons deux à deux (données répétées), une correction du risque d'erreur de première de type Sidak a été appliquée.

RESULTATS

Sur 261 patients atteints de SpA inclus dans la cohorte RCVRIC entre 2014 et 2019, étaient inclus dans notre étude 142 SA (120 traités par anti-TNF et 22 traités par secukinumab) et 54 RPso (38 traités par anti-TNF, 16 traités par secukinumab). N'ont été conservé dans l'analyse uniquement les patients ayant reçu un traitement entre 2 mois avant et 3 mois après leur inclusion.

CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION A L'INCLUSION

Dans la SA, les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires (Tableau I). La durée d'évolution du rhumatisme était sensiblement plus élevée chez les patients du groupe secukinumab (9.8 ans vs 6.7 ans ; p=0.07), tandis que les patients du groupe anti-TNF avaient plus souvent une sacroiliite radiographique (45% vs 20% ; p=0.06). Le rhumatisme était actif (BASDAI moyen 55 à 60, ASDAS CRP moyen 3.13 à 3.3).

Dans le RPso, les données à l'inclusion étaient également comparables (Tableau II), en dehors d'une durée d'évolution de du rhumatisme plus importante chez les patients du groupe secukinumab (12.9 ans vs 5.3 ans ; p=0.009). Le rhumatisme était actif (DAS 28 CRP moyen = 3.42 à 3.63).

Les valeurs de l'EAL et des paramètres glycémiques étaient comparables (Tableau I et II). Le syndrome métabolique était présent chez SA 74% à 81% des SA et chez 76% à 90% des RPso. En moyenne, les patients avaient un risque cardiovasculaire considéré comme faible ou modéré (SCORE moyen : 0.67 à 0.83 dans la SA, 0.75 à 1.19 dans le RPso).

Dans la SA, les valeurs de RHI étaient comparables entre les groupes (2.08 ± 0.75 dans le groupe anti-TNF, 2.12 ± 0.55 dans le groupe secukinumab, p=0.82) (Tableau I). Il en était de

même concernant les RPso (2.10 ± 0.7 dans le groupe anti-TNF, 1.97 ± 0.37 dans le groupe secukinumab) (Tableau II). Dans les 2 groupes (SA et RPso), les valeurs de PWV et AIx étaient également comparables (Tableaux I et II).

EVOLUTION DE LA FONCTION ENDOTHELIALE ET DE LA RIGIDITE ARTERIELLE

Dans la SA, il n'y avait pas de différence significative dans l'évolution du RHI à 6, 12 ou 24 mois, que ce soit en intragroupe (secukinumab ou anti-TNF) ou en intergroupes (secukinumab versus anti-TNF). A 12 mois, les patients traités par secukinumab avaient une réduction significative de la PWV (ΔM0-M12 = -0.84 ; p=0.04), tandis que chez les patients traités par anti-TNF la différence n'était pas significative (ΔM0-M12 = -0.24 ; p=0.29). A noter que cette différence était significative en intergroupes (p=0.02). Pour l'AIx, à 6, 12 et 24 mois les résultats n'étaient pas significatifs que ce soit en intra ou en intergroupes (Tableau III).

Dans le RPso, à 6 mois, les patients traités par anti-TNF avait une dégradation de leur RHI (ΔM0-M6 = -0.4 ; p=0.04) tandis que chez les patients traités par secukinumab la différence n'était pas significative (ΔM0-M6 = -0.18 ; p=0.5). Cette différence n'était pas significative en intergroupes (p=0.5). De plus, il n'était pas observé de variation significative de la PWV à 6, 12 ou 24 mois que ce soit en intra ou en intergroupes. A 24 mois, on retrouvait une dégradation significative des valeurs de l'AIx (ΔM0-M24 = +9.8 ; p=0.02) chez les patients traités par secukinumab, alors qu'il n'y avait pas de variation significative de l'AIx chez les patients traités par anti-TNF (Δ M0-M24 = -2.9 ; p=0.32). Cette différence était significative en intergroupes (p=0.016) (Tableau IV).

EVOLUTION DES PARAMETRES GLYCEMIQUES ET LIPIDIQUES

Dans la SA, il n'y avait pas de variation significative des paramètres lipidiques que ce soit en intra groupe ou en intergroupes. Il était retrouvé une amélioration non significative de la glycémie à jeun à M6 chez les patients traités par secukinumab (ΔM0-M6 : -0.04 ; p=0.31) tandis que celle des patients traités par anti-TNF s'aggravait (ΔM0-M6 : +0.03 ; p=0.004). Cette différence était significative en intergroupes (p=0.02). L'insulinémie avait tendance à s'améliorer à M6 (ΔM0-M6 : -12 ; p=0.15), M12 (ΔM0-M12 : -12.2 ; p=0.14) et M24 (ΔM0-M24 : -9.5 ; p=0.27) chez les patients traités par secukinumab, tandis qu'elle s'aggravait chez les patients traités par anti-TNF (Δ : +0.1, p=0.7 ; Δ : +1.9, p=0.3 ; Δ : +2.3, p=0.19 respectivement à M6, M12 et M24). La différence était significative en intergroupes à M6 (p=0.01), M12 (p=0.004) et M24 (p=0.02). De ce fait, il y avait également une amélioration de l'HOMA-IR chez les patients traités par secukinumab et cette différence était significative comparativement aux patients traités par anti-TNF à M6, M12 et M24. Il n'y avait pas de variation significative du SCORE que ce soit chez les patients traités par secukinumab ou chez les patients traités par anti-TNF (Tableau V).

Dans le RPso, il n'y avait pas de variation significative des paramètres lipidique et glycémique, et ce quel que soit le traitement, à l'exception d'une augmentation des TG à M12 (ΔMO-M12 : +0.5 ; p=0.02) chez les patients traités par secukinumab. Cette différence était significative comparativement aux patients traités par anti-TNF (p=0.002) (Tableau VI).

CORRELATION DES PARAMETRES DE FONCTION ENDOTHELIALE ET DE RIGIDITE ARTERIELLE A L'ACTIVITE DU RHUMATISME A 12 MOIS (TABLEAUX VII, VIII ET IX)

Dans la SA, le fait d'être répondeur BASDAI et/ou ASDAS n'était pas corrélé à une meilleure variation du RHI à 12 mois (pour la réponse BASDAI : ΔRHI répondeur = 2.03 ± 0.67, ΔRHI

non-répondeur = 2.16 ± 0.8, p= 0.26 ; pour la réponse ASDAS : ΔRHI répondeur = 2.12 ± 0.56, ΔRHI non-répondeur = 2.32 ± 0.85, p=0.21) (Tableau VII). Il n'y avait également pas de corrélation entre la réponse (BASDAI et/ou ASDAS) et les paramètres de rigidité artérielle (Tableaux VIII et IX).

Dans le RPso, il n'y avait également pas de corrélation entre la réponse (rémission DAS et/ou réponse EULAR) et les différents paramètres (RHI, AIx et PWV) (Tableaux VII, VIII et IX).

DISCUSSION

Dans la SA, nous avons retrouvé une amélioration de la PWV à 12 mois, témoignant d'une amélioration de la rigidité artérielle, chez les patients traités par secukinumab (ΔM0-M12 = -0.84 ; p=0.04), et cette amélioration était significative comparativement aux patients traités par anti-TNF. Nous n'avons pas retrouvé d'amélioration du RHI et de l'AIx à M6, M12 et M24. A notre connaissance, il s'agit de la première étude retrouvant un impact positif du secukinumab sur la rigidité artérielle dans la SA.

La littérature est pauvre en ce qui concerne l'évolution de la fonction endothéliale sous anti-TNF. La seule étude sur le sujet (20 SA traitées par anti-TNF) retrouvait une amélioration de la fonction endothéliale à 12 semaines (augmentation de la FMD de 9.81 à 26.93 ; p < 0.01) (42). Concernant la rigidité artérielle, nos résultats confirment les données retrouvées dans de nombreuses études de faibles effectifs. Ainsi, Mathieu et al. (43), dans un sous-groupe de 18 SA traitées par anti-TNF, ne retrouvaient pas de variation significative de l'AIx (p = 0.168) à 14 semaines de traitement anti-TNF. Dans une autre étude (44) portant sur 49 SA, il n'était pas retrouvé de variation signification de PWV et AIx après 6 ou 12 mois de traitement anti-TNF (PWV = 6.97 m/s (à l'inclusion), 6.92 m/s (6 mois), 7.10 m/s (12 mois), p = 0.64 ; AIx = 19.5%, 20.2%, 18.3%, à l'inclusion, 6 mois et 12 mois respectivement, p = 0.87). Capkin et al. (45)

dans une étude comportant 28 SA traitées par anti-TNF, il n'y avait pas de variation significative de PWV (7.9 vs 7.7m/s, p = 0.412) à 24 semaines. Nous n'avons retrouvé qu'une seule étude négative (46).

Dans le RPso nous avons retrouvé une dégradation du RHI à 6 mois chez les patients traités par anti-TNF (ΔM0-M6 = -0.4 ; p=0.04). Ces résultats n'étaient pas confirmés à 12 et 24 mois. De même, il n'y avait pas de variation de la PWV ni de l'AIx, à l'exception d'une dégradation de l'AIx à 24 mois chez les patients traités par secukinumab (ΔM0-M24 = +9.8, p=0.02), dégradation dont l'interprétation reste difficile du fait du faible effectif de patients analysés (19 patients). Les données de la littérature concernant l'impact des anti-TNF sur la fonction endothéliale et la rigidité artérielle dans le RPso sont d'interprétation difficile, parfois contradictoires et concernent là encore des études de faibles effectifs (50, 52, 54, 55, 56). Notre étude est, à notre connaissance, la première à s'être intéressé à l'impact du secukinumab sur l'évolution de l'athérome infra clinique dans le RPso.

Toutefois, dans le psoriasis cutané, Von Stebut et al., dans leur étude « CARIMA », étude randomisée contrôlée contre placebo (151 patients atteints de psoriasis cutané modéré à sévère (NB : entre 15 et 28% avaient un RPso)) rapportaient une amélioration de la FMD à 52 semaines (ΔS0-S52 = +2.1%, IC_{95} = 0.8-3.3 ; p = 0.0022) chez les patients traités par secukinumab à la dose de 300 mg (57). A l'instar de notre étude, il n'y avait cependant pas d'amélioration des paramètres de rigidité artérielle. Il est cependant difficile de comparer nos résultats avec l'étude « CARIMA » du fait d'un critère de jugement différent (FMD vs RHI) et de l'absence de groupe contrôle dans notre étude. De plus, contrairement au RHI, la FMD est une méthode longue à réaliser et très opérateur dépendante qui présente plusieurs écueils : nombreuses techniques de réalisation, positionnement des brassards pouvant changer, durée d'ischémie variable.

Dans la SA nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre l'évolution des différents paramètres et l'activité du rhumatisme (évaluée par le BASDAI et/ou l'ASDAS CRP). Dans le RPso, nous avons retrouvé une corrélation inverse entre l'AIx et la réponse EULAR (p=0.03). L'absence de corrélation avec la rémission DAS (p=0.77) et le faible échantillon analysable (6 non répondeurs et 20 répondeurs à M12) rend ce résultat d'interprétation difficile. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre l'évolution des autres paramètres (RHI, PWV) et l'activité du rhumatisme (évaluée par la rémission DAS et/ou la réponse EULAR). Ces résultats viennent étayer les rares données concernant la corrélation entre activité du rhumatisme et évolution de l'athérome infra clinique (48,49). Perrota et al., à l'instar de notre étude, n'avaient pas retrouvé de corrélation entre l'évolution de la fonction endothéliale (évaluée par la FMD) et l'activité de la SA (48). Arida et al. avaient quant à eux rapporté dans leur méta analyse une corrélation entre l'évolution de l'épaisseur intima-média (Intima-Media Thickness, IMT) et l'activité de la SA (49).

Nous n'avons pas retrouvé de variation significative des paramètres lipidiques dans la SA et le RPso et ce quel que soit le traitement (à l'exception d'une augmentation isolée des TG à M12 (non retrouvée à M24) dans le RPso traité par secukinumab). Nos résultats vont dans le même sens que ceux des études de Gerdes et al. (50) et Von Stebut et al. (57).

S'il n'y avait pas d'amélioration des paramètres glycémiques chez les patients traités par anti-TNF, nous avons mis en évidence dans la SA une amélioration significative de l'insulinémie et de l'HOMA-IR à 6, 12 et 24 mois chez les patients traités par secukinumab. Dans le RPso, nous n'avons pas retrouvé de variation significative des paramètres glycémiques, tout comme dans « CARIMA » où les auteurs ont rapporté l'absence de variation significative de l'insulinémie, de la GAJ et de l'HOMA-IR.

Notre étude comporte plusieurs points forts notamment son design prospectif, l'analyse distincte des patients atteints de SA et de RPso, la comparaison de deux traitements de classe différente. Le principal point faible reste le faible effectif notamment dans le groupe des RPso qui a pu engendrer un manque de puissance. De plus les patients traités par secukinumab étaient moins fréquemment représentés, ceci s'expliquant par la place de ce traitement dans l'algorithme thérapeutique.

CONCLUSION

Chez les patients ayant une SA ou un RPso, il n'y avait pas d'impact positif du traitement par anti-TNF ou secukinumab sur la fonction endothéliale. Il n'y avait pas non plus de corrélation entre la réponse thérapeutique et l'évolution de nos différents marqueurs. Dans la SA, l'amélioration significative de la rigidité artérielle retrouvée à 12 mois (évaluée par la PWV) dans le groupe secukinumab ainsi que l'amélioration des paramètres glycémiques, comparativement au groupe anti-TNF, méritent d'être confrontés aux résultats d'études complémentaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Claudepierre P, Wendling D, Breban M, Goupillle P, Dougados M. Ankylosing spondylitis, spondyloarthropathy, spondyloarthritis, or spondylarthritis: what's in a name? Joint Bone Spine. déc 2012;79(6):534-5.
2. Gherghe AM, Dougados M, Combe B, Landewé R, Mihai C, Berenbaum F, et al. Cardiovascular and selected comorbidities in early arthritis and early spondyloarthritis, a comparative study: results from the ESPOIR and DESIR cohorts. RMD Open. sept 2015;1(1):e000128.
3. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé R, van den Bosch F, Bautista Molano W, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. Ann Rheum Dis. juin 2016;75(6):1016-23.
4. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJL, Sattar N, McInnes I, McIinnes I, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. Ann Rheum Dis. févr 2013;72(2):211-6.
5. Kaine J, Song X, Kim G, Hur P, Palmer JB. Higher Incidence Rates of Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis Compared with the General Population Using U.S. Administrative Claims Data. J Manag Care Spec Pharm. janv 2019;25(1):122-32.
6. Prati C, Claudepierre P, Pham T, Wendling D. Mortality in spondylarthritis. Jt Bone Spine Rev Rhum. oct 2011;78(5):466-70.
7. Exarchou S, Lie E, Lindström U, Askling J, Forsblad-d'Elia H, Turesson C, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. Ann Rheum Dis. 1 août 2016;75(8):1466-72.
8. Mathieu S, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: a 2018 meta-analysis. Ann Rheum Dis. juin 2019;78(6):e57-e57.
9. Polachek A, Touma Z, Anderson M, Eder L. Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients With Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies: Cardiovascular Morbidity in PsA. Arthritis Care Res. janv 2017;69(1):67-74.
10. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann Rheum Dis. janv 2017;76(1):17-28.
11. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. Arch Cardiovasc Dis. déc 2016;109(12):708-15.
12. McEniery CM, Wilkinson IB. Large artery stiffness and inflammation. J Hum Hypertens. juill 2005;19(7):507-9.
13. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. Rheumatology. 1 déc 2014;53(12):2143-54.
14. Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. BMJ. 9 mai 2017;j1909.
15. Dubreuil M. Myocardial Infarctions Among Ankylosing Spondylitis Patients in a Large US Insurance Database. Disponible sur: https://acrabstracts.org/abstract/myocardial-infarctions-among-ankylosing-spondylitis-patients-in-a-large-us-insurance-database/
16. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. mars 2015;74(3):480-9.
17. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. Am J Cardiol. 1 nov 2011;108(9):1362-70.
18. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Rheumatology. 1 févr 2010;49(2):295-307.
19. Navarro-Millán I, Charles-Schoeman C, Yang S, Bathon JM, Bridges SL, Chen L, et al. Changes in Lipoproteins Associated With Methotrexate Therapy or Combination Therapy in Early Rheumatoid Arthritis: Results From the Treatment of Early Rheumatoid Arthritis Trial: MTX or Combination Therapy and Changes in Lipid Levels in RA. Arthritis Rheum. juin 2013;65(6):1430-8.
20. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. avr 2011;70(4):576-82.
21. Zhao Q, Hong D, Zhang Y, Sang Y, Yang Z, Zhang X. Association Between Anti-TNF Therapy for Rheumatoid Arthritis and Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medicine (Baltimore). avr 2015;94(14):e731.
22. Popa CD, Arts E, Fransen J, van Riel PLCM. Atherogenic Index and High-Density Lipoprotein Cholesterol as Cardiovascular Risk Determinants in Rheumatoid Arthritis: The Impact of Therapy with Biologicals. Mediators Inflamm. 2012;2012:1-9.
23. Solomon DH. Association Between Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Diabetes Risk in Patients With Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. JAMA. 22 juin 2011;305(24):2525.
24. Lee JL, Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C, Lassere M, March L. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. Arthritis Res Ther. déc 2018;20(1):171.
25. 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.
26. 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. The Lancet. sept 2015;386(9999):1137-46.
27. 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.
28. Robert M, Miossec P. Effects of Interleukin 17 on the cardiovascular system. Autoimmun Rev. sept 2017;16(9):984-91.
29. Allam G, Abdel-Moneim A, Gaber AM. The pleiotropic role of interleukin-17 in atherosclerosis. Biomed Pharmacother. oct 2018;106:1412-8.
30. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 Cells in Atherosclerosis: Subtle and Contextual Roles. Arterioscler Thromb Vasc Biol. févr 2015;35(2):258-64.
31. Dulai R, Perry M, Twycross-Lewis R, Morrissey D, Atzeni F, Greenwald S. The effect of tumor necrosis factor-α antagonists on arterial stiffness in rheumatoid arthritis: a literature review. Semin Arthritis Rheum. août 2012;42(1):1-8.
32. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1 févr 2003;23(2):168-75.
33. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. Eur Heart J. mai 2010;31(9):1142-8.
34. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol. 25 févr 2014;63(7):636-46.
35. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Aortic stiffness for cardiovascular risk prediction: just measure it, just do it! J Am Coll Cardiol. 25 févr 2014;63(7):647-9.
36. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. nov 2006;27(21):2588-605.
37. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. The Lancet. sept 2005;366(9491):1059-62.
38. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. juin 2003;24(11):987-1003.
39. Kemta Lekpa F, Farrenq V, Claudepierre P. Critères de réponse dans les spondylarthropathies : définition d'un répondeur. Rev Rhum Monogr. févr 2010;77(1):52-8.
40. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria. Rheum Dis Clin N Am. nov 2009;35(4):745-57.
41. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JWA, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. PloS One. 2012;7(12):e52036.
42. Syngle A, Vohra K, Sharma A, Kaur L. Endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis improves after tumor necrosis factor-alpha blockade. Clin Rheumatol. juill 2010;29(7):763-70.
43. Mathieu S, Joly H, Baron G, Tournadre A, Dubost J-J, Ristori J-M, et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. Rheumatol Oxf Engl. août 2008;47(8):1203-7.
44. Mathieu S, Pereira B, Couderc M, Rabois E, Dubost J-J, Soubrier M. No significant changes in arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis after tumour necrosis factor alpha blockade treatment for 6 and 12 months. Rheumatol Oxf Engl. janv 2013;52(1):204-9.
45. Capkin E, Karkucak M, Kiris A, Durmus I, Karaman K, Karaca A, et al. Anti-TNF-α therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS: a 24-week follow-up. Rheumatol Oxf Engl. mai 2012;51(5):910-4.
46. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Effect of 1-year anti-TNF-α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. Am J Hypertens. juin 2012;25(6):644-50.
47. Ramonda R, Puato M, Punzi L, Rattazzi M, Zanon M, Balbi G, et al. Atherosclerosis progression in psoriatic arthritis patients despite the treatment with tumor necrosis factor-alpha blockers: A two-year prospective observational study. Joint Bone Spine. oct 2014;81(5):421-5.
48. Perrotta FM, Scarno A, Carboni A, Bernardo V, Montepaone M, Lubrano E, et al. Assessment of subclinical atherosclerosis in ankylosing spondylitis: correlations with disease activity indices. Reumatismo [Internet]. 24 juill 2013 [cité 2 oct 2020];65(3). Disponible sur: http://www.reumatismo.org/index.php/reuma/article/view/651
49. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, Konsta M, Delicha EM, Kitas GD, et al. Subclinical Atherosclerosis Is Not Accelerated in Patients with Ankylosing Spondylitis with Low Disease Activity: New Data and Metaanalysis of Published Studies. J Rheumatol. nov 2015;42(11):2098-105.
50. Gerdes S, Pinter A, Papavassilis C, Reinhardt M. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 10 oct 2019;

	SEC ; n=20	TNF ; n=122	p
Age (années) ; moyenne ± SD	49 ± 12	44 ± 12.5	0.14
Sexe (masculin) ; n (%)	12 (60)	65 (53)	0.57
Durée d'évolution (années) ; moyenne ± SD	9.8 ± 9.7	6.7 ± 9.1	0.07
Sacroiliite radiographique ; n (%)	3 (20)	55 (45)	0.06
Sacroiliite IRM ; n (%)	9 (60)	71 (58)	0.89
HLA B27 ; n (%)	11 (73)	80 (65)	0.54
BASDAI ; moyenne ± SD	60 ± 12	55 ± 15	0.34
BASFI ; moyenne ± SD	57 ± 20	48 ± 21	0.16
BASMI ; moyenne ± SD	4.1 ± 1.3	3.4 ± 1.2	0.09
ASDAS-CRP ; moyenne ± SD	3.3 ± 0.7	3.13 ± 0.7	0.45
AINS ; n (%)	11 (55)	87 (71)	0.14
csDMARD ; n (%)	6 (30)	29 (24)	0.55
Statines ; n (%)	0	1 (0.82)	1
HTA ; n (%)	5 (25)	22 (18)	0.53
IMC (kg/m²) ; moyenne ± SD	26.7 ± 5.2	26.5 ± 5.7	0.8
Syndrome métabolique ; n (%)	13 (81)	81 (74)	0.75
Tabac (actuel ou ancien) ; n (%)	10 (50)	75 (62.5)	0.4
Cholestérol total ; moyenne ± SD	2.03 ± 0.46	1.98 ± 0.4	0.68
HDL-cholestérol ; moyenne ± SD	0.55 ± 0.12	0.56 ± 0.15	0.71
LDL-cholestérol ; moyenne ± SD	1.23 ± 0.4	1.2 ± 0.38	0.78
Triglycérides ; moyenne ± SD	1.25 ± 0.5	1.13 ± 0.7	0.39
Glycémie à jeun ; moyenne ± SD	0.93 ± 0.18	0.84 ± 0.12	0.1
Diabète ; n (%)	4 (3.2)	1 (5)	0.53
Insulinémie ; moyenne ± SD	21 ± 51	8.74 ± 7	0.43
HOMA-IR ; moyenne ± SD	1.2 ± 3	0.29 ± 0.23	0.37
SCORE ; moyenne ± SD	0.82 ± 0.36	0.67 ± 0.11	0.68
RHI ; moyenne ± SD	2.12 ± 0.55	2.08 ± 0.75	0.82
PWV ; moyenne ± SD	10.7 ± 1.46	10.15 ± 1.77	0.19
AIx ; moyenne ± SD	26.7 ± 10.9	24.8 ± 14.2	0.57

<u>Tableau I</u> : Caractéristiques des SA à l'inclusion

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Functionnal Index ; BASMI : Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index ; DMARDcs : HOMA-IR : Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance ; RHI : Reactive Hyperemia Index; PWV : Pulse wave velocity ; AIx : Augmentation Index

	SEC ; n=16	TNF ; n=38	p
Age (années) ; moyenne ± SD	48 ± 10	45 ± 12	0.41
Sexe (masculin) ; n (%)	8 (50)	21 (55)	0.72
Durée d'évolution (années) ; moyenne ± SD	12.9 ± 12	5.3 ± 7.6	0.009
Sacroiliite radiographique ; n (%)	3 (27)	13 (34)	1
Sacroiliite IRM ; n (%)	3 (27)	13 (34)	1
HLA B27 ; n (%)	3 (27)	12 (32)	1
DAS 28 CRP ; moyenne ± SD	3.63 ± 0.94	3.42 ± 0.99	0.47
AINS ; n (%)	9 (56.3)	25 (65.8)	0.51
csDMARD ; n (%)	9 (56.3)	22 (57.9)	0.91
Statines ; n (%)	0	0	1
HTA ; n (%)	4 (25)	10 (26)	1
IMC (kg/m²) ; moyenne ± SD	29.6 ± 7	27 ± 5.8	0.24
Syndrome métabolique ; n (%)	10 (90)	26 (76)	0.41
Tabac (actuel ou ancien) ; n (%)	7 (44)	22 (60)	0.5
Cholestérol total ; moyenne ± SD	2.03 ± 0.4	1.98 ± 0.48	0.65
HDL-cholestérol ; moyenne ± SD	0.56 ± 0.19	0.54 ± 0.15	0.68
LDL-cholestérol ; moyenne ± SD	1.25 ± 0.4	1.21 ± 0.4	0.74
Triglycérides ; moyenne ± SD	1.12 ± 0.8	1.12 ± 0.6	0.99
Glycémie à jeun ; moyenne ± SD	1 ± 0.1	0.82±0.02	0.12
Diabète ; n (%)	2 (12.5)	1 (2.6)	0.2
Insulinémie ; moyenne ± SD	10.3 ±8.8	7.4 ±6.6	0.34

HOMA-IR ; moyenne ± SD	0.49 ± 0.45	0.23 ± 0.22	0.08
SCORE ; moyenne ± SD	0.75 ± 1	1.19 ± 1.7	0.31
RHI ; moyenne ± SD	1.97 ± 0.37	2.10 ± 0.7	0.49
PWV ; moyenne ± SD	11.09 ±3.06	10.57 ± 1.99	0.46
AIx ; moyenne ± SD	27.6 ± 13.5	29.6 ± 12	0.59

<u>Tableau II</u> : Caractéristiques des RPso a l'inclusion

DAS 28 CRP : Disease Activity Score; csDMARD : conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug ; HOMA-IR : Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance ; RHI : Reactive Hyperemia Index; PWV : Pulse wave velocity ; AIx : Augmentation Index

	SEC (intra)	TNF (intra)	SEC vs TNF (inter)
Δ RHI moyen M0-M6 (p)	-0.03 (0.92)	-0.01 (0.95)	0.9
Δ RHI moyen M0-M12 (p)	+0.19 (0.56)	+0.01 (0.98)	0.5
Δ RHI moyen M0-M24 (p)	+0.2 (0.52)	-0.1 (0.65)	0.43
Δ PWV moyen M0-M6 (p)	+0.02 (0.93)	-0.18 (0.45)	0.88
Δ PWV moyen M0-M12 (p)	-0.84 (0.04)	-0.24 (0.29)	0.02
Δ PWV moyen M0-M24 (p)	+0.5 (0.19)	+0.16 (0.31)	0.18
Δ AIx moyen M0-M6 (p)	+0.98 (0.77)	-0.94 (0.36)	0.56
Δ AIx moyen M0-M12 (p)	-3.7 (0.12)	-0.57 (0.2)	0.44
Δ AIx moyen M0-M24 (p)	+0.03 (0.8)	-0.22 (0.12)	0.72

<u>Tableau III</u> : Variation intra et intergroupe de la fonction endothéliale et de la rigidité artérielle dans les SA

RHI : Reactive Hyperemia Index; PWV : Pulse wave velocity ; AIx : Augmentation Index ; intra : intragroupe ; inter : intergroupes

	SEC (intra)	TNF (intra)	SEC vs TNF (inter)
Δ RHI moyen M0-M6 (p)	-0.18 (0.5)	-0.4 (0.04)	0.5
Δ RHI moyen M0-M12 (p)	+0.15 (0.56)	-0.12 (0.62)	0.47
Δ RHI moyen M0-M24 (p)	+0.27 (0.41)	-0.29 (0.34)	0.19
Δ PWV moyen M0-M6 (p)	-0.51 (0.22)	-0.21 (0.37)	0.51
Δ PWV moyen M0-M12 (p)	-0.69 (0.2)	-0.22 (0.8)	0.27
Δ PWV moyen M0-M24 (p)	+0.89 (0.81)	-0.35 (0.25)	0.41
Δ AIx moyen M0-M6 (p)	-0.7 (0.78)	-2.7 (0.38)	0.78
Δ AIx moyen M0-M12 (p)	-3.61 (0.21)	-0.9 (0.93)	0.32
Δ AIx moyen M0-M24 (p)	+9.8 (0.02)	-2.9 (0.32)	0.016

<u>Tableau IV</u> : Variation intra et intergroupe de la fonction endothéliale et de la rigidité artérielle dans les RPso

RHI : Reactive Hyperemia Index; PWV : Pulse wave velocity ; AIx : Augmentation Index ; intra : intragroupe ; inter : intergroupes

	SEC (intra)	TNF (intra)	SEC vs TNF (inter)
Δ CT moyen M0-M6 (p)	0 (0.97)	+0.07 (0.004)	0.23
Δ CT moyen M0-M12 (p)	-0.08 (0.55)	+0.13 (0)	0.06
Δ CT moyen M0-M24 (p)	+0.06 (0.6)	+0.1 (0.005)	0.55
Δ HDL moyen M0-M6 (p)	+0.05 (0.052)	+0.02 (0.017)	0.68
Δ HDL moyen M0-M12 (p)	-0.02 (0.3)	+0.03 (0.08)	0.09
Δ HDL moyen M0-M24 (p)	+0.04 (0.09)	+0.02 (0.1)	0.54
Δ LDL moyen M0-M6 (p)	-0.05 (0.4)	+0.03 (0.17)	0.24

Δ LDL moyen M0-M12 (p)	-0.07 (0.54)	+0.06 (0.015)	0.18
Δ LDL moyen M0-M24 (p)	+0.05 (0.59)	+0.05 (0.07)	0.82
Δ TG moyen M0-M6 (p)	-0.05 (0.61)	+0.13 (0.04)	0.67
Δ TG moyen M0-M12 (p)	-0.01 (0.36)	+0.16 (0.007)	0.77
Δ TG moyen M0-M24 (p)	-0.16 (0.24)	+0.09 (0.11)	0.16
Δ GLY moyen M0-M6 (p)	-0.04 (0.31)	+0.03 (0.004)	0.02
Δ GLY moyen M0-M12 (p)	-0.01 (0.51)	+0.03 (0.001)	0.71
Δ GLY moyen M0-M24 (p)	+0.03 (0.48)	+0.03 (0)	0.23
Δ INS moyen M0-M6 (p)	-12 (0.15)	+0.1 (0.7)	0.01
Δ INS moyen M0-M12 (p)	-12.2 (0.14)	+1.9 (0.3)	0.004
Δ INS moyen M0-M24 (p)	-9.5 (0.27)	+2.3 (0.19)	0.02
Δ HOMA-IR moyen M0-M6 (p)	-0.9 (0.1)	+0.02 (0.7)	0.007
Δ HOMA-IR moyen M0-M12 (p)	-0.83 (0.12)	+0.13 (0.23)	0.004
Δ HOMA-IR moyen M0-M24 (p)	-0.72 (0.19)	+0.18 (0.1)	0.008
Δ SCORE moyen M0-M6 (p)	+0.18 (0.66)	-0.07 (0.79)	0.64
Δ SCORE moyen M0-M12 (p)	-0.1 (0.08)	-0.07 (0.42)	0.051
Δ SCORE moyen M0-M24 (p)	+0.51 (0.12)	0 (0)	0.51

<u>Tableau V</u> : Variation intra et intergroupes des paramètres lipidiques et glycémiques dans les SA

CT : Cholestérol Total ; HDL : HDL-cholestérol ; TG : Triglycérides ; GLY : Glycémie; INS : Insulinémie ; HOMA-IR : Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance ; intra : intragroupe ; inter : intergroupes

	SEC (intra)	TNF (intra)	SEC vs TNF (inter)
Δ CT moyen M0-M6 (p)	+0.09 (0.27)	-0.03 (0.77)	0.33
Δ CT moyen M0-M12 (p)	+0.07 (0.52)	-0.03 (0.99)	0.64
Δ CT moyen M0-M24 (p)	+0.17 (0.09)	-0.03 (0.58)	0.39
Δ HDL moyen M0-M6 (p)	0 (0.96)	+0.03 (0.53)	0.7
Δ HDL moyen M0-M12 (p)	-0.02 (0.27)	+0.01 (0.56)	0.2
Δ HDL moyen M0-M24 (p)	0 (0.37)	-0.01 (0.96)	0.45
Δ LDL moyen M0-M6 (p)	+0.01 (0.9)	-0.06 (0.58)	0.7
Δ LDL moyen M0-M12 (p)	+0.01 (0.99)	-0.02 (0.88)	0.9
Δ LDL moyen M0-M24 (p)	+0.13 (0.12)	-0.03 (0.73)	0.37
Δ TG moyen M0-M6 (p)	+0.31 (0.14)	-0.02 (0.85)	0.09
Δ TG moyen M0-M12 (p)	+0.5 (0.02)	-0.12 (0.19)	0.002
Δ TG moyen M0-M24 (p)	+0.32 (0.25)	+0.02 (0.69)	0.32
Δ GLU moyen M0-M6 (p)	+0.02 (0.12)	-0.01 (0.87)	0.17
Δ GLU moyen M0-M12 (p)	-0.08 (0.54)	+0.02 (0.02)	0.58
Δ GLU moyen M0-M24 (p)	-0.03 (0.3)	+0.05 (0.001)	0.4
Δ INS moyen M0-M6 (p)	+6.6 (0.05)	+2.9 (0.2)	0.2
Δ INS moyen M0-M12 (p)	+1 (0.93)	+1.55 (0.82)	0.8
Δ INS moyen M0-M24 (p)	+0.3 (0.58)	+4.77 (0.12)	0.77
Δ HOMA-IR moyen M0-M6 (p)	+0.3 (0.07)	+0.11 (0.38)	0.16
Δ HOMA-IR moyen M0-M12 (p)	-0.08 (0.75)	+0.06 (0.46)	0.52
Δ HOMA-IR moyen M0-M24 (p)	-0.04 (0.38)	+0.23 (0.03)	0.85
Δ SCORE moyen M0-M6 (p)	+0.25 (0.22)	-0.26 (0.93)	0.15
Δ SCORE moyen M0-M12 (p)	-0.2 (0.7)	-0.27 (0.23)	0.3
Δ SCORE moyen M0-M24 (p)	+0.25 (0.5)	-0.49 (0.92)	0.49

<u>Tableau VI</u> : Variation intra et intergroupes des paramètres lipidiques et glycémiques dans les RPso

CT : Cholestérol Total ; HDL : HDL-cholestérol ; TG : Triglycérides ; GLY : Glycémie; INS : Insulinémie ; HOMA-IR : Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance ; intra : intragroupe ; inter : intergroupes

	REPONDEURS ; N (MOYENNE ΔRHI ± SD)	NON REPONDEURS ; N (MOYENNE ΔRHI ± SD)	p
SPONDYLOARTHRITE AXIALE			
REPONSE BASDAI	11 (2.03 ± 0.67)	16 (2.16 ± 0.8)	0.26
REPONSE ASDAS	7 (2.12 ± 0.56)	6 (2.32 ± 0.85)	0.21
RHUMATISME PSORIASIQUE			
REPONSE EULAR	4 (1.64±0.15)	2 (2.15±0.75)	0.4
REMISSION DAS	6 (1.75±0.22)	2 (2.15±0.75)	0.15

<u>Tableau VII</u> : Variation du RHI selon la réponse au traitement à M12

	REPONDEURS ; N (MOYENNE ΔPWV ± SD)	NON REPONDEURS ; N (MOYENNE ΔPWV ± SD)	p
SPONDYLOARTHRITE AXIALE			
REPONSE BASDAI	34 (9.7 ± 2.03)	50 (10 ± 1.25)	0.09
REPONSE ASDAS	34 (10.3 ± 1.36)	29 (9.57 ± 1.19)	0.66
RHUMATISME PSORIASIQUE			
REPONSE EULAR	19 (9.6±1.42)	8 (10±1.4)	0.66
REMISSION DAS	23 (9.55±1.7)	9 (11.3±1.9)	0.98

<u>Tableau VIII</u> : Variation de la PWV selon la réponse au traitement à M12

	REPONDEURS ; N (MOYENNE ΔAIX ± SD)	NON REPONDEURS ; N (MOYENNE ΔAIX ± SD)	p
SPONDYLOARTHRITE AXIALE			
REPONSE BASDAI	35 (22.1 ± 15)	50 (25 ± 14)	0.48
REPONSE ASDAS	34 (26.4 ± 14)	30 (22.9 ± 12.6)	0.67
RHUMATISME PSORIASIQUE			
REPONSE EULAR	20 (36±14)	6 (25±13)	0.03
REMISSION DAS	23 (31±13.7)	8 (34±16)	0.77

<u>Tableau IX</u> : Variation de l'AIx selon la réponse au traitement à M12

Figure 1 : **Exemple de calcul du RHI sur le logiciel Endo-PAT2000**

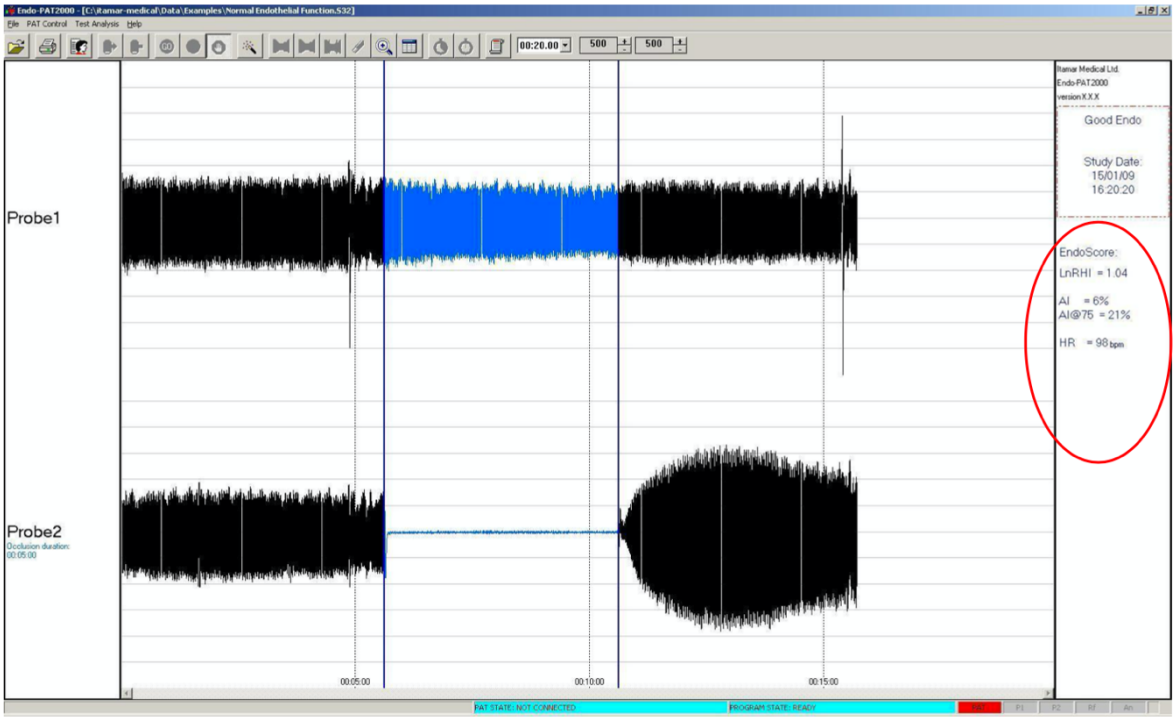
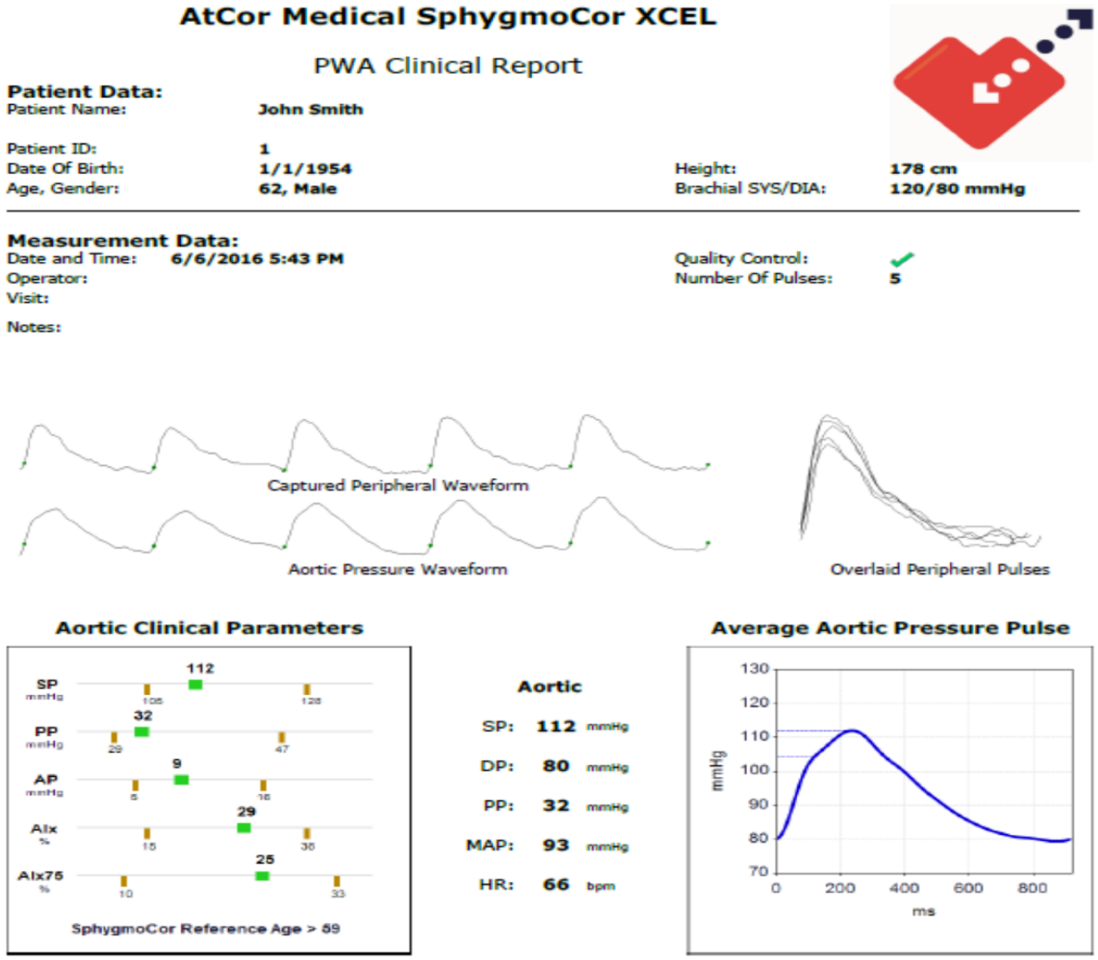
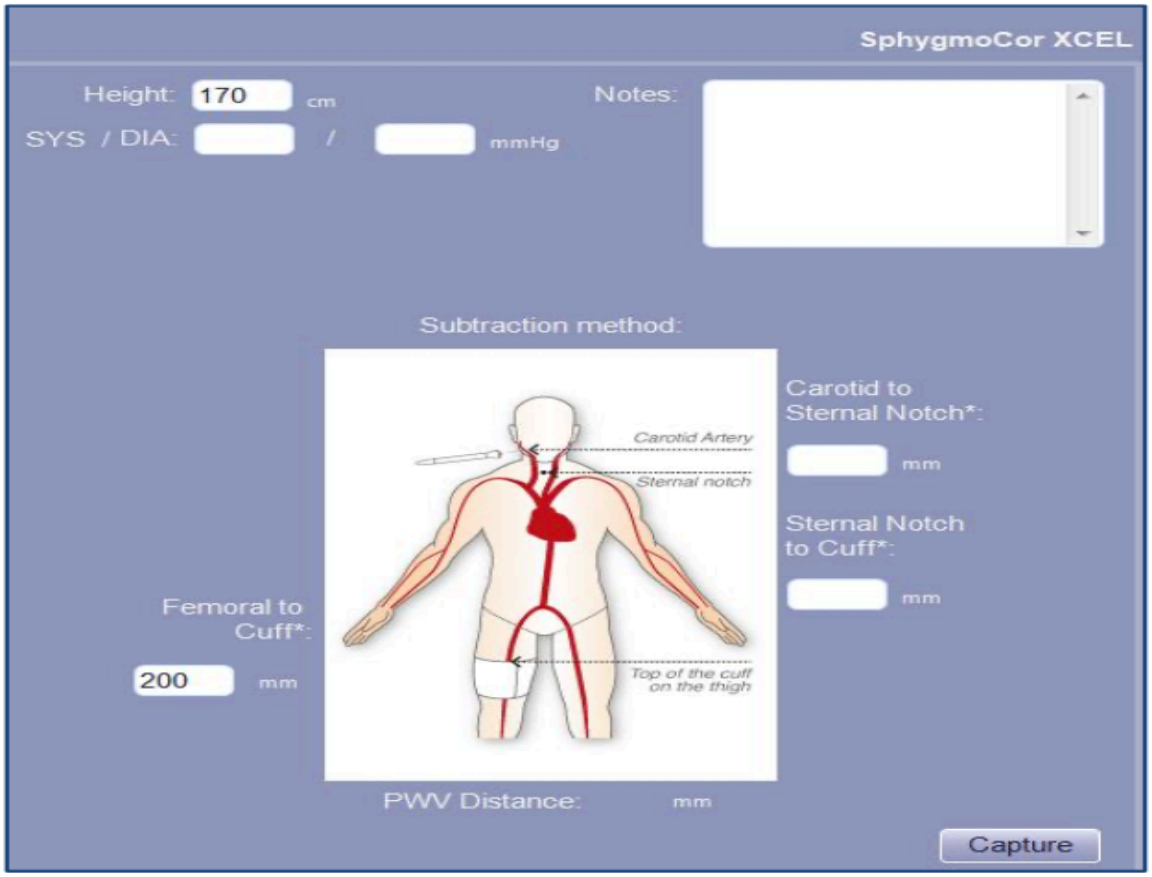


Figure 2 : **Exemple de calcul de l'AIx sur le SphygmoCor XCEL**



<u>Figure 3</u> : Exemple de calcul de la PWV sur le SphygmoCor XCEL



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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, de 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 du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

IMPACT DU SECUKINUMAB SUR LA FONCTION ENDOTHELIALE, LA RIGIDITE ARTERIELLE, LE METABOLISME GLYCEMIQUE ET LIPIDIQUE, COMPARATIVEMENT A UN TRAITEMENT ANTI-TNF DANS LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE ET LE RHUMATISME PSORIASIQUE

Résumé :

CONTEXTE Le risque cardiovasculaire est augmenté dans la spondylarthrite ankylosante (SA) et dans le rhumatisme psoriasique (RPso). L'influence des biothérapies sur l'athérome infra clinique dans ces 2 pathologies est mal connue.

OBJECTIF Évaluer l'impact du secukinumab sur la fonction endothéliale, la rigidité artérielle, le métabolisme glycémique et lipidique, comparativement à un traitement anti-TNF dans la spondyloarthrite axiale et le rhumatisme psoriasique.

METHODE La fonction endothéliale a été évalué par le RHI (Reactive Hyperemia Index) et la rigidité artérielle par la PWV (Pulse Wave Velocity) et l'AIx (Augmentation Index). Ont été également évalués le métabolisme glycémique et lipidique. Les différentes données ont été recueillies à l'inclusion, à 6 mois, 12 mois et 24 mois.

RESULTATS 142 SA (120 anti-TNF et 22 secukinumab) et 54 RPso (38 anti-TNF, 16 secukinumab) ont été inclus. Dans la SA, il n'y avait pas de différence significative dans l'évolution du RHI et de l'AIx à 6, 12 ou 24 mois. A 12 mois, les patients traités secukinumab avaient une réduction significative de la PWV (ΔM0-M12 = -0.84 ; p=0.04). Il y avait une également une amélioration significative des paramètres glycémiques (insulinémie et HOMA-IR) à 6, 12, et 24 mois. Dans le RPso, il n'y avait pas de différence significative dans l'évolution du RHI, de l'AIx et de la PWV à 6, 12, et 24 mois. De même, il n'y avait pas de variation significative des paramètres glycémiques et lipidiques.

CONCLUSION Dans la SA ou le RPso, le secukinumab n'a pas eu d'influence significative sur l'évolution de la fonction endothéliale comparativement aux anti-TNF. Dans la SA, l'amélioration de la PWV et du métabolisme glycémique chez les patients traités par secukinumab méritent d'être confronté aux résultats d'études complémentaires.

Mots-clés :

- Spondylarthrite ankylosante
- Rhumatisme psoriasique
- Anti-TNF
- Secukinumab
- Fonction endothéliale
- Rigidité artérielle
- Risque cardio-vasculaire