



**HAL**  
open science

## **Influence du pays dans le rhumatisme psoriasique : une analyse internationale dans 13 pays**

Florian Lucasson

► **To cite this version:**

Florian Lucasson. Influence du pays dans le rhumatisme psoriasique : une analyse internationale dans 13 pays. Médecine humaine et pathologie. 2021. <dumas-03678230>

**HAL Id: dumas-03678230**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03678230v1>**

Submitted on 25 May 2022

**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.



HAL Authorization

ANNÉE 2021

# THÈSE

N°

**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
Diplôme d'État**

SPÉCIALITÉ : Rhumatologie

**PAR**

LUCASSON FLORIAN

NÉ LE 06/04/1994 à Paris

---

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE MERCREDI 22 SEPTEMBRE 2021**

**TITRE : Influence du pays dans le rhumatisme psoriasique, une analyse  
internationale dans 13 pays**

**DIRECTEUR DE THÈSE : GOSSEC Laure**

**PRÉSIDENT DU JURY : FAUTREL Bruno**

**AUTRES MEMBRES DU JURY : HAYEM Gilles, OTTAVIANI Sébastien**

# Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement le Pr. Laure Gossec pour son encadrement tout au long de mon année de master 2. La richesse de ses connaissances, ses conseils et sa rigueur m'ont permis d'apprendre et de progresser tout au long de l'année. Merci de m'avoir tant appris et de m'avoir soutenu, cela a été un véritable honneur et un réel plaisir de travailler ensemble.

Je tiens ensuite à remercier le Pr Bruno Fautrel qui me fait l'honneur de présider ce jury et qui m'a accueilli au sein de son service cette année. Ses remarques et conseils avisés, toujours bienveillants, ont permis d'améliorer mon travail. Merci pour votre enseignement riche et précieux qui m'a accompagné depuis mon tout premier stage de rhumatologie.

Je remercie le Dr Gilles Hayem d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. La qualité de ses connaissances associée à sa douceur et à sa bienveillance auprès des patients et de ses collaborateurs en font un modèle pour moi.

Je remercie également le Dr Sébastien Ottaviani d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Son apport à ma formation, notamment en échographie, a été majeur.

Un grand merci à Krystel, ma co-étudiante de master 2, qui, malgré la distance, a toujours su me répondre et me conseiller dans mes analyses statistiques.

Je tiens également à remercier Joanna qui a partagé avec moi le bureau de recherche clinique et qui m'a fait profiter de sa propre expérience de master 2.

Merci à Brice, Thomas, Marion, Jérémy, Johan, et aux 2 Mathieu d'être toujours là après tant d'années. Votre amitié est précieuse et je suis heureux de vous avoir à mes côtés.

Merci, Gauthier et Juliette, pour votre soutien et votre bonne humeur. Les moments passés ensemble sont toujours plein de joie, puisse t'il y en avoir beaucoup d'autres.

Merci à toi Louise pour ton amour et ton soutien. Tu es la meilleure sœur que l'on puisse rêver, merci d'être là.

Merci à mes parents d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir toujours soutenu. Je ne serai pas là où je suis aujourd'hui sans vous.

Enfin, je tiens à remercier Virginie, la personne la plus importante de ma vie, pour sa patience, son écoute et ses encouragements permanents. Tu as toujours cru en moi et tu m'as toujours soutenu même quand moi-même je n'y croyais pas. Ton amour est la meilleure chose qui me soit arrivée. Merci pour tout.

## Liste des abréviations (dans l'ordre d'apparition dans le texte)

RP	Rhumatisme psoriasique
SpA	Spondyloarthrite
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
HLA	Human Leucocyte Antigen
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
IL	Interleukine
NF- $\kappa$ B	Nuclear Factor-kappa B
TNF	Tumor Necrosis Factors
RANK	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B
TGF	Transforming Growth Factor
CRP	C-Reactive Protein
VS	Vitesse de sédimentation
CCP	Peptides cycliques citrullinés
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
EULAR	European League Against Rheumatism
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
csDMARDs	conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
bdDMARDs	biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
JAK	Janus kinases
PDE4	Phosphodiesterase 4
PIB	Produit Intérieur Brut
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
QUEST-RA	Quantitative Patient Questionnaires in Standard Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis
PR	Polyarthrite rhumatoïde
DAS 28	Disease Activity Score 28

COMORA	COMOrbidities in Rheumatoid Arthritis
ASAS-COMOSPA	Assessment of Spondyloarthritis international Society-COMOrbidities in SPondyloArthritis
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
MAPP	Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
DAPSA	Disease Activity in PSoriatic Arthritis
MDA	Minimal Disease Activity
ReFlaP	Remission/Flare in PsA
CRF	Case Report Form
PGA	Patient Global Assessment
HAQ	Health Assessment Index
PsAID	Psoriatic Arthritis Impact of Disease
PASS	Patient Acceptable Symptom State
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
UK	United Kingdom / Royaume-Uni
USA	United States of America / Etats-Unis d'Amérique
FMI	Fonds monétaire international
PRESTA	Psoriasis Randomized Etanercept STudy in Patients with Psoriatic Arthritis

# Table des matières

<b>I/ Introduction .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Rhumatisme psoriasique .....</b>	<b>9</b>
a. Epidémiologie.....	9
b. Physiopathologie .....	9
c. Manifestations cliniques et paracliniques.....	10
d. Critères de classification.....	14
e. Prise en charge .....	14
<b>2. Inégalités de santé dans le monde .....</b>	<b>17</b>
<b>3. Inégalités de santé dans le domaine de la rhumatologie.....</b>	<b>18</b>
<b>4. Objectif .....</b>	<b>20</b>
<b>II/ Matériels et méthodes .....</b>	<b>21</b>
<b>1. Population d'étude : étude Remission/Flare in PsA (ReFlaP).....</b>	<b>21</b>
a. Données collectées pour ReFlaP : CRF médecin .....	22
b. Données collectées pour ReFlaP : CRF patient.....	22
c. Données collectées pour ReFlaP : évaluation de la maladie.....	23
<b>2. Données utilisées pour l'analyse .....</b>	<b>23</b>
a. Produit Intérieur Brut (PIB)/habitant .....	23
b. Activité de la maladie .....	24
c. Impact de la maladie .....	25
d. Traitements .....	25
e. Autres données utilisées .....	25
<b>3. Analyse statistique .....</b>	<b>25</b>
<b>III/ Résultats.....</b>	<b>27</b>
<b>1. Description des patients .....</b>	<b>27</b>
<b>2. Activité de la maladie .....</b>	<b>29</b>
a. Scores composites d'activité de la maladie.....	29
b. Composants des scores d'activité de la maladie.....	29
c. Tailles d'effet.....	32
d. Analyse de l'activité de la maladie selon le sexe.....	33
<b>3. Impact de la maladie .....</b>	<b>35</b>
a. « Patient-reported outcomes ».....	35
b. Tailles d'effet .....	36

c. Analyse de l'impact de la maladie selon le sexe .....	37
<b>4. Traitements .....</b>	<b>39</b>
a. Utilisation des traitements .....	39
b. Patients ayant une activité significative de la maladie sans bDMARDs .....	40
<b>IV/ Discussion .....</b>	<b>43</b>
<b>V/ Conclusion .....</b>	<b>47</b>
<b>VI/ Bibliographie .....</b>	<b>48</b>
<b>VII/ Annexe : article soumis dans la revue Rheumatology (Oxford) .....</b>	<b>57</b>

# Table des Tableaux

<b>Tableau 1. PIB/habitant en 2017 et nombre de patients pour les 13 pays inclus dans l'analyse.....</b>	<b>24</b>
<b>Tableau 2. Caractéristiques générales des 439 patients inclus dans la population d'analyse de l'activité de la maladie.....</b>	<b>28</b>
<b>Tableau 3. Activité de la maladie chez 439 patients atteints de RP venant de 13 pays classés selon les terciles de PIB/habitant. ....</b>	<b>30</b>
<b>Tableau 4. Proportion de patients atteints de RP en rémission DAPSA dans chacun des 13 pays ...</b>	<b>31</b>
<b>Tableau 5. Calcul de la taille d'effet comparant le tercile des pays ayant les PIB/habitant les plus bas aux 2 autres terciles pour l'activité de la maladie chez 439 patients atteints de RP .....</b>	<b>32</b>
<b>Tableau 6. Activité de la maladie chez les 213 femmes atteintes de RP venant de 13 pays classés selon le PIB/habitant .....</b>	<b>34</b>
<b>Tableau 7. Activité de la maladie chez les 218 hommes atteints de RP venant de 13 pays classés selon le PIB/habitant .....</b>	<b>35</b>
<b>Tableau 8. Impact de la maladie chez 439 patients atteints de RP venant de 13 pays classés selon les terciles de PIB/habitant. ....</b>	<b>36</b>
<b>Tableau 9. Calcul de la taille d'effet comparant le tercile des pays ayant les PIB/habitant les plus bas aux 2 autres terciles pour l'impact de la maladie chez 439 patients atteints de RP .....</b>	<b>37</b>
<b>Tableau 10. Impact de la maladie chez les 213 femmes atteintes de RP venant de 13 pays classés selon le PIB/habitant .....</b>	<b>38</b>
<b>Tableau 11. Impact de la maladie chez les 218 hommes atteints de RP venant de 13 pays classés selon le PIB/habitant .....</b>	<b>39</b>
<b>Tableau 12. Utilisation des traitements pour les 410 patients atteints de RP dans 13 pays classés par PIB/habitant .....</b>	<b>40</b>
<b>Tableau 13. Proportion de patients atteints de RP avec une activité significative de la maladie (DAPSA &gt; 14 ou non MDA) et sans biothérapie dans 13 pays classés selon le PIB/habitant .....</b>	<b>41</b>

# Table des Figures

<b>Figure 1. Dactylites du 4<sup>ème</sup> orteil gauche et du 3<sup>ème</sup> orteil droit .....</b>	<b>11</b>
<b>Figure 2. Atteinte unguéale du psoriasis .....</b>	<b>12</b>
<b>Figure 3. Aspect radiographique de rhumatisme psoriasique avec ostéolyse phalangienne.....</b>	<b>13</b>
<b>Figure 4. Approche thérapeutique graduée dans le RP, résumé des recommandations de l'EULAR 2019.....</b>	<b>17</b>
<b>Figure 5. Pays inclus dans ReFlaP .....</b>	<b>21</b>
<b>Figure 6. Score DAPSA moyen des patients atteints de RP dans chacun des 13 pays classés selon leur PIB/habitant .....</b>	<b>31</b>
<b>Figure 7. Proportion de patients atteints de RP avec une activité de la maladie modérée ou élevée (DAPSA &gt; 14) et ne recevant pas de bDMARDs dans 13 pays, classés par ordre croissant de PIB/habitant.....</b>	<b>42</b>

# I/ Introduction

## 1. Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique (RP) est un rhumatisme inflammatoire chronique complexe appartenant au groupe des spondyloarthrites (SpA), au même titre que la spondyloarthrite ankylosante, les spondyloarthrites associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), les arthrites réactionnelles et les spondyloarthrites indifférenciées (1). Le RP peut présenter un large spectre de symptômes, pouvant aussi bien toucher les articulations périphériques, la peau et les ongles, les enthèses et le squelette axial (2).

### a. Epidémiologie

La prévalence exacte du RP reste méconnue et est probablement sous-estimée. Elle varie selon la définition utilisée pour le diagnostic et selon le pays et serait de 0.05% à 0.25% dans la population générale (3). Une méta-analyse récente retrouve une prévalence globale de 0.13% (4). L'incidence globale de la maladie mise en évidence dans cette méta-analyse est de 8.3/100 000 patients-année, avec une tendance à l'augmentation ces dernières années (4, 5). Chez les patients porteurs de psoriasis, la prévalence du RP varie de 6 à 41% selon les études (3, 6, 7). Une méta-analyse de 2019 retrouve, quant à elle, chez les patients atteints de psoriasis cutané, une prévalence globale de RP de 19.7% et une incidence de RP allant de 0.27 à 2.7/100 patients-années (8).

### b. Physiopathologie

Les mécanismes précis qui sous-tendent la physiopathologie du RP sont complexes et ne sont que partiellement connus ; ils comprennent des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques (9).

Le RP est une maladie polygénique avec une part d'hérédité. En effet, le psoriasis et le RP sont associés aux allèles du HLA (Human Leucocyte Antigen) codant les molécules du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) de classe I. Ainsi, le HLA-C\*06 est un facteur de risque majeur pour le psoriasis et l'on retrouve fréquemment d'autres allèles du HLA chez les patients atteints de RP comme le HLA-B\*08, B\*27, B\*38 et B\*39 (10). Il est intéressant de noter que ces sous-types d'allèles sont associés à des sous-phénotypes de RP, comme par exemple le HLA-B\*27 qui est systématiquement associé aux manifestations axiales de la maladie, à l'instar de la spondyloarthrite ankylosante (9). Plusieurs études génomiques ont mis en évidence de nombreux autres gènes impliqués dans le RP : gènes codant pour le récepteur de l'interleukine-23 (IL23R), le NF-κB, l'interleukine 12 (IL12), le TNF alpha ... (11, 12).

Le système immunitaire adaptatif joue également un rôle important dans la physiopathologie du RP. En effet on retrouve un infiltrat inflammatoire important dans le liquide synovial des

patients atteints de RP, avec de nombreux lymphocytes T CD8+, CD4+ et notamment des lymphocytes T helper 17 et CD3+ produisant de l'interleukine 17 (IL17) pro-inflammatoire (10, 13).

Concernant les mécanismes de résorption osseuse que l'on observe dans le RP, il a été observé dans le liquide synovial des patients une surexpression du RANK ligand et une sous-expression de son antagoniste, l'ostéoprotégérine, menant à une prolifération et une différenciation des précurseurs des ostéoclastes en ostéoclastes matures entraînant ainsi une résorption osseuse (14). Les mécanismes de formation osseuse que l'on observe dans le RP sont en revanche moins connus et impliqueraient l'IL17, le TGF  $\beta$ , la prostaglandine E2 ou encore des molécules de la voie de signalisation Wnt (10, 15, 16).

Enfin, de nombreux facteurs de risque clinique et environnementaux de RP ont été mis en évidence : l'obésité, le psoriasis cutané sévère, le psoriasis du cuir chevelu, le psoriasis des organes génitaux, le psoriasis inversé, les atteintes unguéales et des facteurs traumatiques (phénomène de Koebner) (17, 18).

## **c. Manifestations cliniques et paracliniques**

### **i. Manifestations ostéoarticulaires**

Le RP débute le plus souvent chez l'adulte entre 30 et 50 ans avec un sex-ratio de 1 (19).

Les manifestations ostéoarticulaires sont variées, pouvant associer à des degrés divers une atteinte rachidienne, sacro-iliaque, articulaire ou enthésitique.

Une première classification proposée par Moll et Wright en 1973 a permis d'individualiser cinq présentations cliniques principales (20) :

- Les formes mono- ou oligoarticulaires
- Les formes polyarticulaires
- Les formes distales (avec atteinte des articulations interphalangiennes distales des mains et des pieds)
- Les arthrites mutilantes
- L'atteinte axiale (type SpA)

Ces manifestations évoluent par poussées et peuvent se succéder et/ou s'intriquer au cours de la vie du patient.

Il est important de noter également que les enthèses peuvent être atteintes dans le RP, à l'instar des SpA, et cela concernerait entre 30 à 50% des patients. Les atteintes enthésitiques les plus fréquentes touchent le tendon d'Achille et l'aponévrose plantaire inférieure (21). Les dactylites (Figure 1) sont une autre manifestation clinique possible et sont très évocatrices de RP, elles touchent environ 40% des patients (22). Une méta-analyse récente ayant pour objectif de déterminer la prévalence des manifestations extra-articulaires dans le RP révèle des chiffres plus bas pour les enthésites, avec une prévalence cumulée de 30%, et pour les dactylites, avec une prévalence cumulée de 25% (23).

Citons également une forme plus rare mais spécifique de RP touchant les orteils, l'onycho-pachydermo-périostite psoriasique, associant un psoriasis unguéal, un épaissement des parties molles distales et une ostéopériostite de la phalange distale visible à la radiographie (24, 25). Cette atteinte prédomine sur l'hallux mais peut également toucher les autres orteils.

**Figure 1. Dactylites du 4<sup>ème</sup> orteil gauche et du 3<sup>ème</sup> orteil droit**



Source : Samantha C. Shapiro et al. Case Report: A Psoriatic Arthritis Patient with Dactylitis & Enthesitis. The Rheumatologist. 20 septembre 2018.

## **ii. Manifestations dermatologiques**

Dans la majorité des cas (environ 85-90% des cas), le psoriasis cutané précède ou est concomitant des manifestations articulaires (26). En moyenne, le délai entre l'apparition du psoriasis et la survenue du RP est de 10 ans (27). Plus rarement, les atteintes articulaires précèdent les manifestations cutanées (environ 10 à 15% des cas) (28).

Le psoriasis associé au RP se présente souvent sous la forme d'un psoriasis en plaque (28), mais toutes les formes cliniques de psoriasis peuvent être observées.

L'atteinte dermatologique la plus fréquente dans le RP serait l'atteinte unguéale (environ 80% des patients), avec un aspect caractéristique ponctué des ongles dit en « dé à coudre », plus ou moins associé à une hyperkératose et une onycholyse : Figure 2 (29, 30). La récente méta-analyse évaluant la prévalence des atteintes extra-articulaires dans le RP retrouve une prévalence pour l'atteinte unguéale beaucoup plus faible par rapport aux études plus anciennes ; en effet la prévalence cumulée est estimée à 60% (23). En revanche, les auteurs de la méta-analyse précisent que la définition de l'atteinte unguéale n'est pas claire entre les études ce qui peut en partie fausser le chiffre de prévalence retrouvé.

**Figure 2. Atteinte unguéale du psoriasis**



### **iii. Atteintes extra-articulaires**

Tout comme dans les SpA, dont le RP fait partie, il existe des manifestations extra-articulaires associées au RP. Ces manifestations extra-articulaires sont les uvéites et les MICI (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) (31).

Ces atteintes extra-articulaires ne sont pas si fréquentes au cours du RP. Une méta-analyse récente retrouve une prévalence cumulée pour les uvéites à 3.2% et une prévalence cumulée pour les MICI à 3.3% (23).

### **iv. Comorbidités associées**

Il est maintenant bien connu que les patients atteints de psoriasis ont de nombreuses comorbidités associées, les facteurs de risque cardio-vasculaire étant les principales (32).

Les patients atteints de RP ont, de manière similaire, des comorbidités cardio-vasculaires associées à leur pathologie rhumatologique : hypertension artérielle, obésité, dyslipidémie et syndrome métabolique sont plus fréquemment retrouvés chez les patients atteints de RP (33).

Par ailleurs, les patients atteints de RP sont également des patients qui présentent légèrement plus d'anxiété et de dépression que la population générale (34).

### **v. Anomalies biologiques**

Il n'existe pas de tests biologiques spécifiques pour le diagnostic de RP.

Un syndrome inflammatoire biologique avec élévation de la CRP et/ou de la VS peut être observé en cas de poussée de la maladie mais cela ne concerne qu'environ 40% des patients (10).

Concernant les tests immunologiques, il est important de noter que le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-CCP ne sont pas associés au RP, bien que l'on puisse observer chez certains patients une positivité de ces dosages. Par exemple, les anticorps anti-CCP peuvent être positifs chez environ 7% des patients atteints de RP (35, 36).

Enfin, la positivité de l'antigène HLA B\*27 est retrouvé chez seulement environ 25% des patients (10) et est associée à l'atteinte axiale dans le RP (9).

## vi. Atteintes radiographiques

L'atteinte radiographique du RP est assez caractéristique et associe une atteinte osseuse destructrice avec des lésions reconstructrices (10).

L'atteinte radiographique destructrice entraîne des érosions marginales et une ostéolyse. Les lésions destructrices osseuses progressent de la périphérie vers le centre et peuvent aboutir à l'image classique en « pointe de crayon ». L'atteinte radiographique reconstructrice se manifeste par une hyperostose, une périostite avec appositions périostées, des enthésophytes, une ankylose articulaire et des syndesmophytes au rachis. Il peut également y avoir des sacro-iliites, qui, en général, sont asymétriques comparées à la spondyloarthrite ankylosante (37).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut révéler des signaux inflammatoires périphériques et axiaux, à l'instar de ce qui peut être observé dans les autres rhumatismes inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde ou les autres SpA.

Enfin, l'échographie articulaire peut mettre en évidence des synovites, ténosynovites, enthésophytes et des érosions précoces (38).

**Figure 3. Aspect radiographique de rhumatisme psoriasique avec ostéolyse phalangienne**



Image appartenant au Pr. RICHETTE

## **d. Critères de classification**

Il n'existe pas de critères diagnostics validés pour le RP (10). En revanche, au fil du temps, de nombreux critères de classification ont été développés pour le RP dans le but d'inclure les patients dans les essais cliniques. On peut citer par exemple les critères de Moll et Wright (20), de Bennett (39) ou de Vasey et Spinoza (40).

Les critères les plus récents et qui sont actuellement utilisés datent de 2006 : ce sont les critères CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) (41). Ces critères ont une spécificité de 0.987 et une sensibilité de 0.914.

Pour remplir ces critères, les patients doivent présenter de manière obligatoire une atteinte rhumatologique inflammatoire (périphérique, axiale ou enthésitique) et obtenir un score d'au moins 3 parmi les 5 catégories suivantes (chaque proposition valant 1 point sauf mention contraire) :

1. Présence explicite de psoriasis à l'examen ou dans les antécédents :
  - a. Psoriasis cutané ou du scalp diagnostiqué par un rhumatologue ou un dermatologue à l'examen physique (item valant 2 points)
  - b. Notion de psoriasis selon le patient ou un médecin
  - c. Antécédent familial de psoriasis au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>nd</sup> degré
2. Atteinte unguéale typique à l'examen clinique : onycholyse, ongles ponctués ou hyperkératose
3. Négativité du facteur rhumatoïde
4. Présence ou antécédent de dactylite diagnostiquée par un rhumatologue
5. Présence de signes radiographiques de construction osseuse juxta-articulaire (radiographies des mains et des pieds)

## **e. Prise en charge**

Les recommandations de prise en charge du RP ont été mises à jour par l'EULAR en 2019 (42).

Ces recommandations débutent par des rappels de principes de base qu'il est nécessaire d'appliquer pour tous les patients atteints de RP. Par exemple, l'EULAR insiste sur le fait que la prise en charge des manifestations musculosquelettiques doit être réalisée par le rhumatologue mais, étant donné le caractère hétérogène de la maladie (atteinte cutanée et extra-articulaire), il est nécessaire d'avoir une prise en charge multidisciplinaire des patients. De plus, il est également recommandé d'avoir une approche centrée le plus possible sur le patient dans le but d'améliorer sa qualité de vie.

Dans tous les cas, une approche « Treat To Target » doit être mise en place (43), l'objectif étant d'obtenir la rémission ou une faible activité de la maladie selon les scores validés d'évaluation de l'activité du RP.

Le traitement symptomatique des manifestations musculosquelettiques du RP, et ce quelle que soit la présentation clinique du patient, repose sur les AINS. En complément, un traitement par corticoïdes peut être proposé, soit par infiltration locale, soit par voie orale en essayant d'avoir la plus petite dose possible.

Ensuite, les recommandations distinguent 3 grandes présentations cliniques pour guider la prise en charge : les formes articulaires périphériques, les formes enthésitiques et les formes axiales.

### **i. Prise en charge des formes articulaires périphériques**

En cas de polyarthrite (plus de 4 articulations gonflées), les csDMARDs (conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) peuvent être proposés d'emblée. Les csDMARDs recommandés sont le méthotrexate, le léflunomide et la sulfasalazine. Malgré des résultats mitigés dans les essais cliniques (44, 45), les recommandations insistent tout de même sur l'utilisation en 1<sup>ère</sup> intention du méthotrexate. Cette recommandation se base sur un consensus d'avis d'experts avec notamment comme arguments la balance bénéfique/risque favorable du méthotrexate, traitement largement connu et utilisé en rhumatologie, et quelques résultats encourageants d'essais cliniques (46, 47).

Pour les patients avec une monoarthrite ou une oligoarthrite, l'EULAR recommande d'utiliser d'abord les AINS associés ou non à une corticothérapie. En revanche, en cas de facteurs de mauvais pronostic (lésions structurales, syndrome inflammatoire biologique élevé, dactylite ou atteinte unguéale), les csDMARDs sont recommandés d'emblée, à l'instar de l'atteinte polyarticulaire. En cas de formes mono ou oligoarticulaires sans facteurs de mauvais pronostic, si aucune amélioration n'est observée dans les 4 semaines après l'introduction des AINS, il est recommandé d'utiliser un csDMARD.

En cas d'absence d'amélioration à 3 mois ou si l'objectif de rémission ou de faible activité de la maladie n'est pas atteint à 6 mois avec les csDMARDs, l'EULAR recommande d'utiliser une biothérapie (bDMARDs – biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) pour les formes articulaires périphériques. L'arsenal thérapeutique pour les bDMARDs est assez conséquent avec les anti-TNF alpha (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab et etanercept), les anti-IL 17 (secukinumab, ixekizumab) et l'anti-IL 12/23 (ustekinumab). L'EULAR ne précise pas d'ordre particulier pour l'utilisation des bDMARDs, il est seulement conseillé d'envisager les anti-IL 17 ou l'anti-IL 12/23 en cas d'atteinte cutanée importante. Si les bDMARDs ne sont pas appropriés pour un patient donné, il est possible d'utiliser un anti-JAK (au moment de la publication des recommandations de l'EULAR, seul le tofacitinib était autorisé ; depuis, l'upadacitinib est arrivé sur le marché et est indiqué dans le RP).

Enfin, en cas d'échec d'un bDMARD ou d'un anti-JAK (pas d'amélioration à 3 mois, objectif non atteint à 6 mois), l'EULAR recommande de réaliser une rotation entre les différents bDMARDs ou l'anti-JAK. L'utilisation de l'abatacept (anti-CTLA-4) peut s'envisager à ce stade, après échec d'un ou plusieurs autres bDMARDs, étant donné son efficacité relativement faible dans le RP (48).

Par ailleurs, l'EULAR considère que l'aprémilast (inhibiteur de PDE4) peut être utilisé en cas de maladie modérée si les bDMARDs ou l'anti-JAK ne sont pas appropriés.

Il est intéressant de noter que l'EULAR a ajouté une recommandation, par rapport à celles de 2015, concernant la décroissance des bDMARDs. En effet, il est donné aux rhumatologues la possibilité de réaliser une décroissance de la biothérapie en cas de rémission complète du patient pendant au moins 6 mois consécutifs. L'EULAR conseille de la réaliser en diminuant

progressivement les doses afin d'obtenir la dose efficace la plus faible possible ou en allongeant progressivement le délai entre chaque prise de biothérapie.

## **ii. Prise en charge des formes axiales et enthésitiques**

En ce qui concerne les formes axiales et enthésitiques, le traitement de 1ère intention repose exclusivement sur les AINS associés ou non à une corticothérapie (le plus souvent locale). Les csDMARDs ne sont pas recommandés par l'EULAR dans la prise en charge de ces formes cliniques.

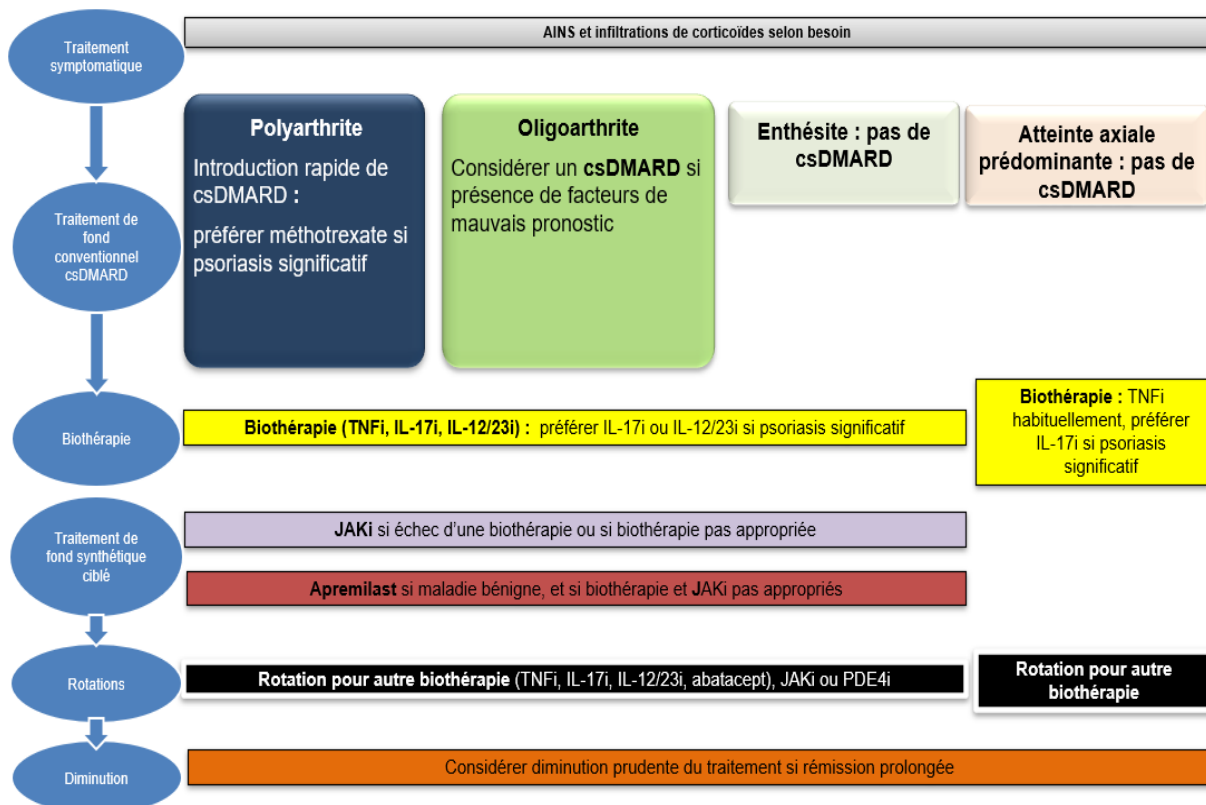
En cas d'objectif non atteint dans les 3 mois, l'EULAR recommande d'utiliser un bDMARD. Si le patient présente une forme enthésitique, tous les bDMARDs efficaces dans les formes articulaires périphériques peuvent être utilisés, de même que l'anti-JAK ou l'aprémilast. En revanche, en cas d'atteinte axiale, l'anti-IL 12/23 ne peut pas être utilisé car il n'a pas montré son efficacité pour ce type d'atteinte dans les essais cliniques (49, 50).

Enfin, en cas d'échec d'un bDMARD (ou d'un anti-JAK) dans les formes enthésitiques (pas d'amélioration à 3 mois et objectif non atteint à 6 mois), l'EULAR recommande de réaliser une rotation entre les bDMARDs (abatacept inclus) et l'anti-JAK.

De même pour les formes axiales, en cas d'échec, l'EULAR préconise également de réaliser une rotation entre les bDMARDs (anti-TNF alpha et anti-IL 17 seulement).

A l'instar des recommandations pour les formes articulaires périphériques, les recommandations de l'EULAR offrent la possibilité de réaliser une décroissance de la biothérapie dans les formes axiales et enthésitiques.

**Figure 4. Approche thérapeutique graduée dans le RP, résumé des recommandations de l'EULAR 2019**



TNFi : anti-TNF alpha, IL-17i : anti-IL17, IL-12/23i : anti-IL 12/23, JAKi : anti-JAK, PDE4i : aprémilast (inhibiteur de PDE4). Image appartenant au Pr. GOSSEC, dérivé de l'EULAR, Madrid 2019.

## 2. Inégalités de santé dans le monde

Les inégalités en matière de santé constituent un véritable défi pour les politiques de santé publique. La richesse d'un pays et donc le Produit Intérieur Brut (PIB) et le PIB/habitant sont des facteurs fortement impliqués dans ces inégalités dans le monde.

La mortalité infantile est un très bon révélateur des inégalités de santé liées à la richesse des pays. En effet, la quasi-totalité des décès d'enfants survenant chaque année (environ 10 millions de décès par an) se produisent dans les pays les plus pauvres. On constate que 6 pays parmi les plus pauvres du monde (Sierra Leone, Angola, Niger, Afghanistan, Liberia, Mali) représentent 50% des décès d'enfants de moins de 5 ans dans le monde (51). L'analyse de ces données de mortalité infantile retrouve de nombreux facteurs de risque en rapport avec de mauvaises conditions sanitaires, comme par exemple un manque d'accès à l'eau potable ou un manque d'équipement d'hygiène (notamment les toilettes). Les pays les plus pauvres étant les plus touchés par ces difficultés sanitaires, ils présentent donc une surmortalité infantile (52).

L'espérance de vie et le taux de mortalité global sont d'autres très bons marqueurs que l'on peut analyser lorsque l'on compare l'état de santé des populations entre les pays. Une analyse

de la Banque mondiale a montré qu'en 2000, une différence de 1% du PIB entre les pays était associée à une différence de 14% pour l'espérance de vie des femmes à la naissance et à une différence de 12% pour l'espérance de vie des hommes à la naissance (53). Une autre étude de 2020 explorant le taux de mortalité standardisé dans l'Union européenne a montré qu'une diminution du PIB entraînait une augmentation de ce taux de mortalité (54).

Les inégalités en matière de santé concernent toutes les spécialités médicales.

Lorsque l'on prend l'exemple des maladies cardiovasculaires qui représentent environ 30 % de la mortalité annuelle mondiale, les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) révèlent que les trois-quarts de ces décès surviennent dans les pays à revenus moyens ou faibles (55). Malheureusement, malgré le nombre important de décès liés à ces maladies cardiovasculaires dans ces pays, la mise en œuvre d'interventions et de soins de qualité est difficile, en raison notamment du manque de moyens financiers et de la coexistence d'autres problématiques de santé à prendre en charge (56). Ainsi, on voit bien qu'il existe des inégalités entre les pays les moins riches et les pays les plus riches dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires.

Dans le domaine des maladies infectieuses, la tuberculose met clairement en lumière les disparités entre pays. Il existe une relation inverse entre l'incidence nationale de la tuberculose et le PIB/habitant : plus le PIB/habitant est élevé, plus l'incidence de la tuberculose est faible (57). Concernant la mortalité liée à la tuberculose, il est frappant de noter que 95 % des décès dus à la tuberculose surviennent dans les pays en développement, et plus de 60 % des décès se produisent dans les 20 % des pays les plus pauvres (58).

Un autre élément que l'on peut prendre en compte et qui participe aux inégalités de santé entre pays est la consommation de toxiques tel que le tabac. En effet, le tabagisme, l'une des causes principales de mortalité évitable, est en augmentation dans les pays en développement (59) et, d'ici 2030, plus de 80 % des décès liés au tabac dans le monde se produiront dans des pays à revenus faibles ou intermédiaires (60).

Ainsi, l'ensemble de ces exemples révèlent qu'il existe de nombreuses inégalités en matière de santé entre les différents pays du monde et que la richesse des pays joue un rôle primordial dans ces inégalités.

### **3. Inégalités de santé dans le domaine de la rhumatologie**

Dans le domaine de la rhumatologie, plusieurs études traitent également des inégalités de santé entre les pays.

L'un des meilleurs exemples traitant de cette problématique est l'étude QUEST-RA (Quantitative Patient Questionnaires in Standard Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis), réalisée par Sokka et al entre 2005 et 2006, qui a inclus 6004 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) dans 25 pays (61). Cette étude a révélé que l'état clinique des patients atteints de PR était significativement corrélé au PIB/habitant, et ce pour toutes les mesures d'activité de la maladie. Plus le PIB/habitant était élevé, plus la valeur du DAS 28, score composite évaluant l'activité de la PR, était basse avec un coefficient de corrélation à -0.78. En revanche, l'activité de la maladie n'était que modestement associée à l'utilisation des

csDMARDs. Ainsi, la richesse des pays expliquait beaucoup plus les différences d'activité de la maladie observées entre les pays que l'utilisation ou non de csDMARDs.

Toujours dans le cas de la PR, on peut citer l'étude COMORA, une étude internationale plus récente datant de 2014 ayant inclus 3920 patients provenant de 17 pays différents (62). Dans cette étude, de manière paradoxale, les patients atteints de PR habitant dans les pays les plus riches ressentait un impact plus important de leur maladie par rapport aux patients des pays plus pauvres, et ce malgré une activité de la maladie plus faible évaluée de manière objective (62).

Les résultats dans la PR sont donc plutôt contradictoires avec une activité de la maladie qui semble globalement meilleure dans les pays les plus riches mais un impact variable selon les études (soit l'impact de la maladie est meilleur dans ces pays, soit elle est pire).

Dans le cas des SpA, les résultats semblent être similaires à ceux observés dans la PR en ce qui concerne l'activité de la maladie. En effet, une analyse de l'étude internationale ASAS-COMOSPA, ayant inclus 3370 patients atteints de SpA axiale ou périphérique dans 22 pays entre 2013 et 2014, a montré que les patients originaires de pays à faible PIB présentaient un score d'activité de la maladie (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - ASDAS) plus élevé et une probabilité plus forte de maladie active (définie par un score ASDAS  $\geq 2.1$ ) (63).

Ces trois études (QUEST-RA, COMORA, ASAS-COMOSPA) ont analysé l'activité et l'impact de la maladie entre les pays, mais un autre aspect important à évaluer lorsqu'on s'intéresse aux inégalités de santé est l'accès des patients aux traitements. Dans une étude européenne publiée en 2014 et ayant inclus 46 pays, les auteurs révèlent que 10 pays ne remboursaient aucune biothérapie dans la PR (64). De plus, dans 26 de ces pays, le coût d'un an de traitement par bDMARDs dépassait le PIB/habitant du pays. Enfin, les auteurs ont également montré que l'accès aux bDMARDs, évalué pour chaque pays par un score unique regroupant 3 dimensions (le nombre de bDMARDs remboursés, le prix moyen de l'ensemble des bDMARDs et le score moyen du questionnaire d'acceptabilité des bDMARDs), était corrélé au PIB/habitant : l'accès aux bDMARDs était meilleur dans les pays ayant un PIB/habitant plus élevé (64). Par conséquent, ces résultats révèlent qu'il existe, au sein de l'Europe, des inégalités flagrantes d'accès aux traitements dans le cas de la PR, notamment pour les bDMARDs : les patients atteints de PR dans les pays européens à plus faible revenu ont ainsi moins accès aux bDMARDs. Dans le cas de la prise en charge des SpA, une analyse de l'étude ASAS-COMOSPA a révélé que dans les pays à PIB plus faible, les bDMARDs étaient beaucoup moins utilisés et les csDMARDs beaucoup plus utilisés que dans les pays à PIB plus élevé (65). Ainsi, des inégalités d'accès aux traitements existent également dans les SpA.

Dans le cas du RP, l'évaluation de l'influence du pays dans la maladie a été peu explorée (66, 67, 68). On peut citer une analyse de sous-groupe de l'enquête MAPP (Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) qui s'est intéressée aux différences entre les pays avec une comparaison entre les patients d'Espagne et ceux d'autres pays européens, mais cette analyse portait uniquement sur le psoriasis cutané (67). Une autre étude multinationale publiée en 2019 (3714 patients, 18 pays) a révélé que, en Turquie et dans les pays du Moyen-Orient, les patients ne répondant pas aux biothérapies présentaient une maladie plus grave (68). Cependant, dans cette étude, la gravité de la maladie n'a pas été évaluée par un score validé (seule l'évaluation globale des médecins était prise en compte),

et l'étude n'a inclus que des patients sous biothérapie, ce qui n'est pas forcément représentatif de l'ensemble des malades.

Ainsi, au vu de l'ensemble de ces données, il est donc logique de s'intéresser à l'influence du pays et du PIB dans le RP.

## 4. Objectif

L'objectif de cette étude était d'analyser les différences entre les pays concernant l'évaluation du RP (activité et impact de la maladie) et le choix des traitements, ainsi que d'explorer l'influence du PIB/habitant dans ces différences.

Dans cette optique d'évaluer les inégalités de santé entre pays dans le cadre du RP, il est intéressant d'évaluer :

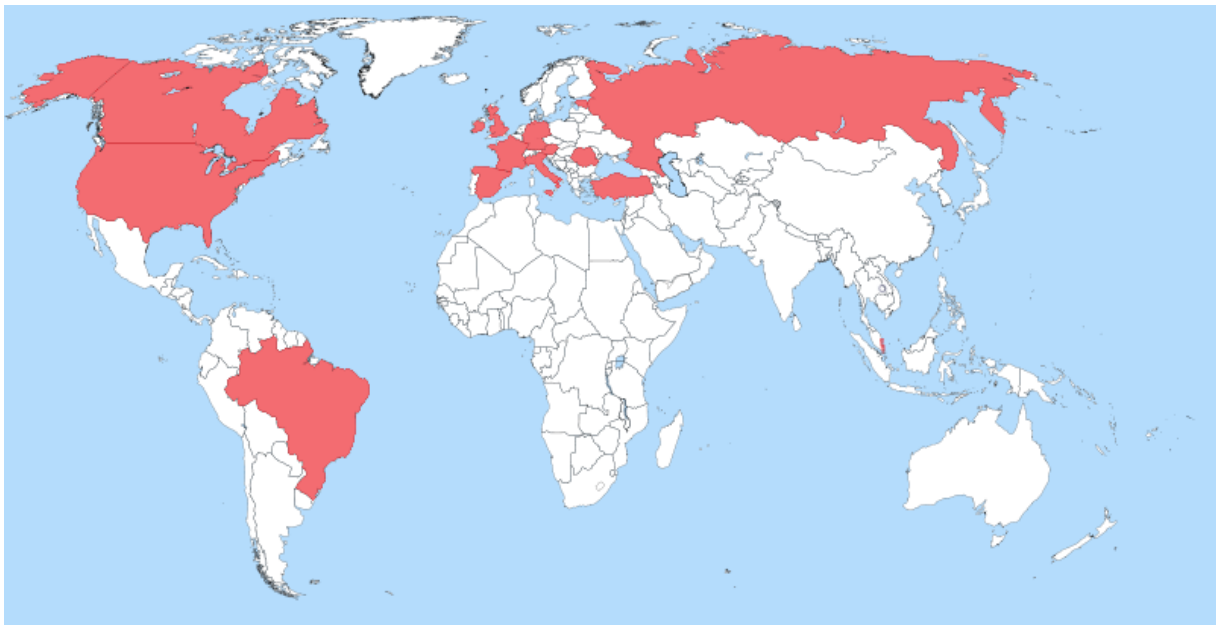
- L'activité de la maladie, en particulier à l'aide du score DAPSA (Disease Activity in PSoriatic Arthritis) ou de la classification binaire MDA (Minimal Disease Activity) (69, 70)
- L'impact de la maladie à l'aide des « patient-reported outcomes »
- Les traitements utilisés
- La proportion de patients présentant une activité de la maladie modérée à élevée et ne prenant aucun bDMARDs, situation pouvant refléter une prise en charge sous-optimale.

## II/ Matériels et méthodes

### 1. Population d'étude : étude Remission/Flare in PsA (ReFlaP)

L'étude Remission/Flare in PsA (ReFlaP) est une étude observationnelle, longitudinale prospective, multicentrique internationale, qui s'est déroulée dans 21 centres de 14 pays (8 pays d'Europe [Allemagne, Autriche, Espagne, Estonie, France, Italie, Roumanie, Royaume-Uni], Brésil, Canada, États-Unis d'Amérique, Russie, Singapour et Turquie : Figure 5) entre juin 2017 et août 2018 (NCT03119805). Les patients recrutés pour l'étude étaient des adultes avec un diagnostic de RP défini par leurs rhumatologues et une durée de la maladie d'au moins 2 ans. Il a été conseillé aux investigateurs de prendre en compte les critères CASPAR pour la classification du RP. Les patients qui n'avaient pas de diagnostic définitif de RP ou dont la maladie datait de moins de 2 ans ont été exclus. De même, ils devaient parler ou lire la langue locale et être à l'aise pour remplir un formulaire. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé, avec l'approbation du comité d'éthique de chaque site. L'inclusion des patients a été effectuée de manière consécutive. L'objectif principal de l'étude ReFlaP était d'évaluer la rémission et la faible activité de la maladie (71). Les patients ont été vus deux fois pour l'étude ReFlaP. Pour notre analyse, seules les données de la 1<sup>ère</sup> visite ont été utilisées et nous avons exclu un pays (l'Autriche) en raison d'un recrutement de patients insuffisant (7 patients inclus seulement).

**Figure 5. Pays inclus dans ReFlaP**



## **a. Données collectées pour ReFlaP : CRF médecin**

Les caractéristiques des patients ont été recueillies par les professionnels de santé, médecins ou infirmiers(ères) de recherche : sexe, âge, année de diagnostic du RP, statut professionnel, traitements, critères CASPAR, le type prédominant de RP (périphérique, axial ou enthésitique) et les atteintes actuelles ou passées.

Concernant les traitements, les médecins ont recueilli la prise actuelle de csDMARDs (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine, autres csDMARDs), la prise actuelle de biothérapie (anti-TNF alpha, ustekinumab, secukinumab ou autre bDMARDs) et enfin la prise actuelle d'une corticothérapie orale. A noter que la prise d'anti-JAK ou d'aprémilast a pu être précisée en texte libre.

Un score de comorbidité validé a également été recueilli : le Functional Comorbidity Index développé par Groll et al (72).

L'examen clinique réalisé par le médecin a permis d'obtenir le compte articulaire (nombre d'articulations gonflées sur 66 et nombre d'articulations douloureuses sur 68), les enthèses douloureuses à l'aide de l'indice d'enthésite de Leeds (Leeds Enthesitis Index) (73) et la surface cutanée atteinte par le psoriasis.

Enfin, les médecins ont dû répondre par oui ou par non à une question, spécifiquement créée pour l'étude ReFlaP, leur demandant d'estimer si le patient était en rémission ou en faible activité de la maladie.

## **b. Données collectées pour ReFlaP : CRF patient**

Des données générales ont été collectées auprès des patients : données démographiques, statut tabagique et niveau d'activité physique actuel.

Les patients ont également rempli des questionnaires ou répondu à des questions bien validés (« patient-reported outcomes ») :

- L'évaluation globale de la maladie par le patient (Patient Global Assessment – PGA)
- L'évaluation de la douleur sur une échelle numérique
- L'indice fonctionnel HAQ (Health Assessment Index)
- Le questionnaire PsAID12 (Psoriatic Arthritis Impact of Disease)
- Le questionnaire PASS (Patient Acceptable Symptom State).

L'évaluation globale du patient (PGA) permet au patient de donner une évaluation globale de son rhumatisme sur une échelle de 0 à 10 ; un chiffre élevé indiquant un mauvais état du RP selon le patient (74). Le patient a également dû évaluer de manière globale son atteinte cutanée et articulaire séparément.

La douleur a été évaluée sur une échelle de 0 à 10 ; plus le chiffre est élevé, plus la douleur est intense.

L'indice fonctionnel HAQ (75, 76, 77) est un questionnaire sur le handicap qui comprend 8 domaines notés sur une échelle de 0 à 3 (0 = sans aucune difficulté, 1 = avec quelques difficultés, 2 = avec beaucoup de difficultés, 3 = incapable de faire). L'indice fonctionnel est la

somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués. Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3, un score élevé indiquant un niveau de handicap plus important.

Le questionnaire PsAID12 comprend 12 questions sur l'impact du RP du point de vue du patient et s'échelonne de 0 à 10, les chiffres les plus élevés indiquant un impact plus important (78). Le PsAID12 a été recommandé par l'OMERACT pour être utilisé dans les essais cliniques du RP (79).

L'état de symptôme acceptable pour le patient (questionnaire PASS) a également été recueilli : il correspond au seuil cliniquement pertinent du point de vue du patient, ce qui permet de classer les patients comme étant dans un « état acceptable » ou non à l'aide d'une seule question (« Si vous deviez rester pour le reste de votre vie comme vous étiez au cours des dernières 48 heures, cela serait-il acceptable ou inacceptable pour vous ? ») (80, 81)

Enfin, les patients ont également répondu à une question par oui ou non leur demandant d'évaluer si leur maladie était en rémission ou en faible activité.

### **c. Données collectées pour ReFlaP : évaluation de la maladie**

Les données collectées précédemment décrites ont permis de calculer des scores composites d'évaluation de l'activité de la maladie : le score DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) et la classification binaire MDA (Minimal Disease Activity).

Le score DAPSA est un score continu calculé en sommant le nombre d'articulations gonflées (sur 66), le nombre d'articulations douloureuses (sur 68), l'évaluation de la douleur par le patient (sur 10), l'évaluation globale du RP par le patient (sur 10) et la valeur de la CRP. La rémission est définie par un score inférieur à 4 et la faible activité de la maladie par un score inférieur à 14 (82).

La classification MDA est une checklist basée sur 7 critères d'activité du RP, si 5 critères sur 7 sont remplis alors le patient est considéré en MDA (activité minimale de la maladie). Les critères que le patient doit remplir sont : un nombre d'articulations douloureuses inférieur ou égal à 1, un nombre d'articulations gonflées inférieur ou égal à 1, un score inférieur ou égal à 1 pour l'indice d'enthésite de Leeds, un score HAQ inférieur ou égal à 0.5, une évaluation de la douleur inférieure ou égale à 1.5 sur 10, une évaluation globale de la maladie par le patient inférieure ou égale à 2 sur 10 et une surface corporelle atteinte par le psoriasis inférieure à 3% (83).

## **2. Données utilisées pour l'analyse**

### **a. Produit Intérieur Brut (PIB)/habitant**

Les pays ont été classés par PIB/habitant selon la base de données de 2017 du Fonds Monétaire International (84). Des terciles ont ensuite été créés selon le PIB/habitant des

différents pays (Tableau 1). Le 1er tercile correspond aux pays avec les PIB/habitant les plus faibles et comprend le Brésil, la Russie, la Roumanie, la Turquie et l'Estonie. Le 2ème tercile de PIB/habitant comprend l'Espagne, l'Italie, le Royaume-Uni et la France. Enfin, le 3ème tercile correspond aux pays ayant les PIB/habitant les plus élevés et comprend l'Allemagne, le Canada, Singapour et les Etats-Unis.

**Tableau 1. PIB/habitant en 2017 et nombre de patients pour les 13 pays inclus dans l'analyse**

Pays	PIB/habitant en 2017 (dollars US)	Nombre de patients
Brésil	10 020	29
Russie	10 248	20
Roumanie	10 372	24
Turquie	10 434	19
Estonie	19 618	22
Espagne	28 212	30
Italie	31 619	45
Royaume-Uni (UK)	38 846	18
France	39 673	89
Allemagne	44 184	34
Canada	44 773	39
Singapour	53 880	30
Etats-Unis (USA)	59 495	40

Source : base de données du FMI, 2017. Les couleurs correspondent aux terciles

## **b. Activité de la maladie**

Dans cette analyse, le score DAPSA et la classification MDA ont été principalement utilisés pour l'évaluation de l'activité de la maladie.

Le compte articulaire (nombre d'articulations gonflées et douloureuses), la présence de dactylite au moment de l'examen, l'indice d'enthésite de Leeds, la surface corporelle atteinte

par le psoriasis, la CRP et l'évaluation globale de la maladie par le médecin ont également été utilisés séparément pour analyser l'activité du RP.

### **c. Impact de la maladie**

Pour évaluer l'impact de la maladie dans cette analyse, le questionnaire PsAID12 a été utilisé ainsi que l'indice fonctionnel HAQ et l'évaluation globale de la maladie par le patient.

### **d. Traitements**

L'ensemble des prises médicamenteuses actuelles en rapport avec le RP a été utilisé dans l'analyse (prise de csDMARDs, prise de biothérapie, prise d'une corticothérapie)

Une analyse supplémentaire a été réalisée dans le cadre de ce travail pour essayer d'explorer un peu plus les inégalités dans la prise en charge du RP. Cette analyse s'est intéressée aux patients ayant une activité de la maladie significative (modérée à sévère), définie selon le score de DAPSA par une valeur supérieure à 14, et qui ne recevaient pas de bDMARDs au moment de la visite. Une analyse de sensibilité a également été réalisée avec les patients qui n'étaient pas en état de MDA (activité minimale de la maladie) et qui ne recevaient pas de bDMARDs au moment de la visite. Ces 2 situations ont été considérées comme un potentiel marqueur d'une prise en charge suboptimale, ces patients étant théoriquement éligibles à une biothérapie étant donné leur activité de la maladie.

Enfin, la décision d'intensifier le traitement en raison de l'activité de la maladie au moment de la visite a également été recueillie.

### **e. Autres données utilisées**

Des données générales ont également été utilisées pour décrire la population d'étude telles que l'âge, le sexe, le statut tabagique, le type d'emploi et le nombre de comorbidités synthétisé par l'indice de Groll. Des caractéristiques de la maladie ont également été utilisées comme la durée d'évolution du RP et le type d'atteinte prédominante.

## **3. Analyse statistique**

Les patients ont été analysés par pays et comparés entre les 3 terciles de PIB/habitant par des tests paramétriques et non paramétriques. Des analyses exploratoires ont également été réalisées chez les hommes et les femmes de manière séparée.

Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyenne et d'écart-type, de médiane et d'intervalle interquartile (IQR) et ont été comparées par un test de Kruskal-Wallis ou un test de Mann-Whitney-Wilcoxon, de manière adaptée selon les cas.

Les variables qualitatives ont été exprimées en nombres et en pourcentages et ont été comparées par un test du Chi 2.

Une taille d'effet de Cohen (85) a été calculée pour les variables quantitatives évaluant l'activité et l'impact de la maladie, en comparant le tercile de PIB/habitant le plus faible aux deux autres terciles. La surface cutanée atteinte par le psoriasis a été recueillie comme une variable catégorielle dans l'étude ReFlaP ; cette variable a donc été modifiée pour la rendre quantitative afin de pouvoir calculer une taille d'effet de manière exploratoire. Il a été attribué, de manière arbitraire, une valeur de 3% pour les patients ayant entre 1 et 5% de surface cutanée atteinte par le psoriasis, une valeur de 13% pour ceux ayant une atteinte entre 6 et 20% et une valeur de 30% pour ceux ayant une atteinte supérieure à 20%.

Il n'y a pas eu d'imputation des données manquantes. Ainsi, les patients pour lesquels des données manquaient pour le score DAPSA, la classification MDA ou l'évaluation globale de la maladie par le médecin ont été exclus de l'analyse de l'activité de la maladie. Les patients pour lesquels des données manquaient pour la prise de bDMARDs ont été exclus de l'analyse des traitements.

L'ensemble des statistiques a été réalisé sur R version 4.0.4 après les cours d'introduction au logiciel R dispensés dans le cadre de mon master 2.

## III/ Résultats

### 1. Description des patients

Au total, il y avait 459 patients inclus dans les 13 pays de cette analyse. Parmi ces 459 patients, 439 avaient des données complètes pour évaluer l'activité de la maladie. Concernant l'analyse des traitements, 410 patients avaient des données complètes pour la prise de bDMARDs.

Dans la population d'analyse de l'activité de la maladie (439 patients), il y avait 218 hommes (soit une proportion de 50.6%), la moyenne d'âge était de 52.3 ans et la proportion de fumeur était de 19.7% : Tableau 2. La plupart des patients travaillaient à temps plein (proportion de travailleurs à temps plein 48.5%).

Concernant les caractéristiques générales de la maladie dans la population d'analyse de l'activité de la maladie, il a été retrouvé une durée moyenne de la maladie de 10.1 ans et la quasi-totalité des patients (90.8%) présentaient une forme articulaire périphérique de RP : Tableau 2.

Les caractéristiques générales des patients et les caractéristiques de la maladie dans la population d'analyse des traitements (410 patients) étaient similaires à celles de la population d'analyse de l'activité de la maladie.

Les pays ont ensuite été classés en tercile de PIB/habitant. Pour rappel, le 1<sup>er</sup> tercile (PIB/habitant faible) comprend le Brésil, la Russie, la Roumanie, la Turquie et l'Estonie ; le 2<sup>ème</sup> tercile (PIB/habitant moyen) comprend l'Espagne, l'Italie, le Royaume-Uni et la France ; le 3<sup>ème</sup> tercile (PIB/habitant élevé) comprend l'Allemagne, le Canada, Singapour et les Etats-Unis.

Dans le tercile des pays à faible PIB/habitant, les hommes étaient moins nombreux (36.8%), les patients étaient légèrement plus jeunes (âge moyen de 49.6 ans), le nombre de fumeurs était globalement équivalent aux autres terciles et la proportion de travailleurs à temps plein était légèrement plus faible que dans les autres terciles : Tableau 2. La durée moyenne de la maladie dans le tercile des pays à faible PIB/habitant était plus longue (durée moyenne de 9.6 ans) que dans le tercile des pays à PIB/habitant élevé (8.1 ans), mais plus courte que dans le tercile des pays à PIB/habitant moyen (11.9 ans). Les patients du tercile de PIB/habitant faible avaient en moyenne plus de comorbidités que les patients des autres terciles avec un score de Groll moyen à 1.5 versus 0.6 dans le 2<sup>ème</sup> tercile et 1.2 dans le tercile de PIB/habitant élevé : Tableau 2.

**Tableau 2. Caractéristiques générales des 439 patients inclus dans la population d'analyse de l'activité de la maladie**

	Patients du tercile des pays à PIB/habitant les plus bas (N = 114)	Patients du 2ème tercile de PIB/habitant (N = 182)	Patients du tercile des pays à PIB/habitant les plus élevés (N = 143)	Total (N=439)
Age, moyenne (écart-type)	49.6 (12.3)	54 (12.4)	52.2 (12.7)	52.3 (12.6)
Sexe masculin, n (%)	42 (36.8)	105 (60)	71 (50)	218 (50.6)
Tabagisme actif, n (%)	20 (19.8)	34 (20.2)	24 (18.9)	78 (19.7)
Emploi, n (%)				
Travail à temps plein	47 (43.1)	90 (50.3)	72 (50.3)	209 (48.5)
Travail à mi-temps	6 (5.5)	17 (9.5)	15 (10.5)	38 (8.8)
Travailleur handicapé	2 (1.8)	15 (8.4)	11 (7.7)	28 (6.5)
Sans emploi	7 (6.4)	3 (1.7)	5 (3.5)	15 (3.5)
Au foyer	10 (9.3)	7 (3.9)	4 (2.8)	21 (4.8)
Retraité	35 (32.1)	45 (25.1)	32 (22.4)	112 (26.0)
Etudiant	2 (1.8)	2 (1.1)	4 (2.8)	8 (1.9)
Score de comorbidité de Groll, moyenne (écart-type)	1.5 (2.3)	0.6 (0.9)	1.2 (1.4)	1.1 (1.6)
Durée de la maladie, moyenne (écart-type)	9.6 (7)	11.9 (8.6)	8.1 (7.6)	10.1 (8.1)
Type d'atteinte prédominante, n (%)				
Périphérique	95 (88.8)	148 (88.1)	130 (95.6)	373 (90.8)
Axiale	12 (11.2)	15 (8.9)	5 (3.7)	32 (7.8)
Enthésitique	0	5 (3.0)	1 (0.7)	6 (1.4)

Données manquantes pour l'âge (n=12), le sexe (n=8) et la durée de la maladie (n=14). Les pourcentages de patients masculins sont des pourcentages sur les données disponibles.

## 2. Activité de la maladie

L'activité de la maladie était plus élevée dans les pays où le PIB/habitant était le plus faible (Tableaux 3 et 4 et Figure 6).

### a. Scores composites d'activité de la maladie

La rémission selon le score DAPSA n'a été obtenue que chez 7.0% des patients du tercile des pays à faible PIB/habitant, versus 29.1% des patients du tercile des pays à PIB/habitant moyen et 16.8% des patients du tercile des pays à PIB/habitant élevé ( $p < 0.001$ ) : Tableau 3. La proportion de patients en rémission selon le score DAPSA s'étendait de 2.9% (Allemagne) à 43.3% (Espagne) : Tableau 4.

Le score DAPSA moyen était le plus élevé en Russie à 31.7 et le plus bas en Espagne à 10.3 : Figure 6. Le score DAPSA moyen était plus élevé dans le tercile des pays à faible PIB/habitant avec une valeur de 21.2, versus 13.6 dans le 2ème tercile et 15.8 dans le tercile des pays à PIB/habitant élevé ( $p < 0.001$ ) : Tableau 3 et Figure 6.

Des résultats similaires ont été observés avec la classification MDA. En effet, seulement 18.4% des patients du tercile de faible PIB/habitant étaient en état de MDA (activité minimale de la maladie). Dans le tercile de PIB/habitant moyen ce taux montait à 49.5% et dans le tercile de PIB/habitant élevé ce taux s'élevait à 41.3% ( $p < 0.001$ ) : Tableau 3.

### b. Composants des scores d'activité de la maladie

Lorsque l'on s'intéresse de manière séparée à chaque composant de ces scores d'activité de la maladie, on remarque que les résultats sont identiques pour quasiment chacun de ces composants avec des valeurs significativement plus élevées pour le tercile des pays à faible PIB/habitant : Tableau 3.

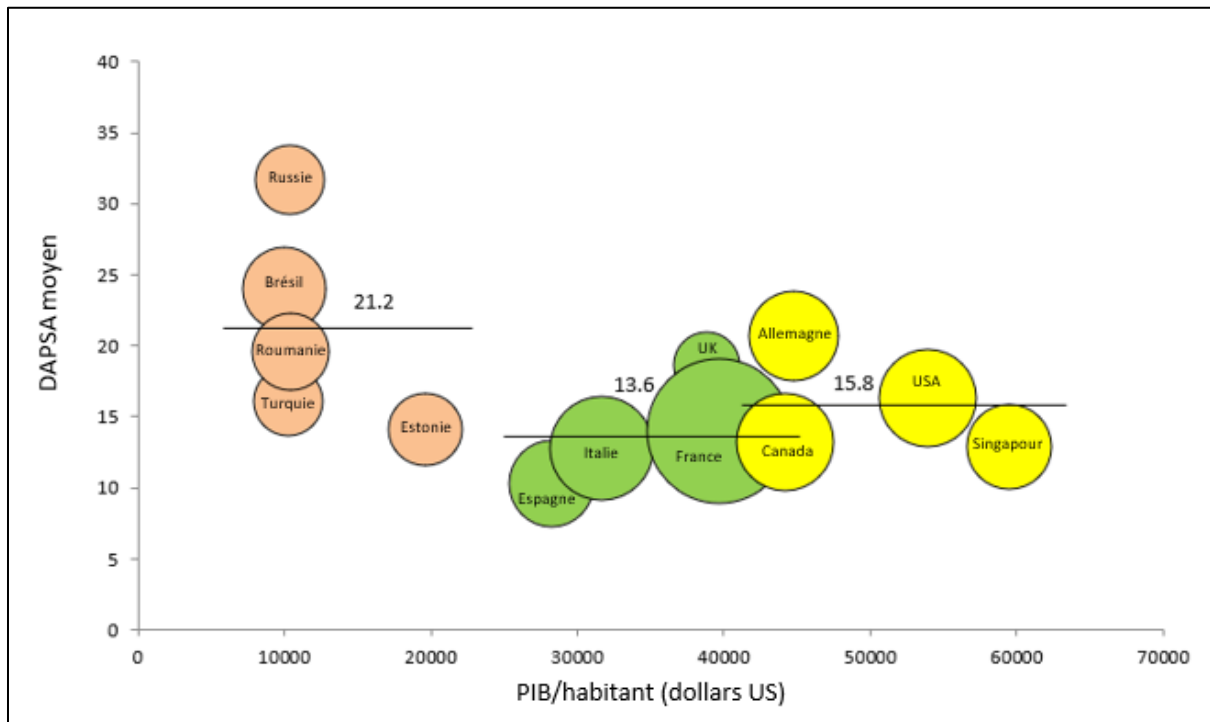
Les seules exceptions concernent l'indice d'enthésite de Leeds et la proportion de patients ayant des dactylites au moment de l'examen ; en effet il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les terciles pour ces 2 paramètres : Tableau 3.

Par ailleurs, le taux de patients ayant un syndrome inflammatoire est identique entre les terciles de PIB/habitant faible et moyen mais est plus élevé que dans le tercile de PIB/habitant élevé. On remarque que la différence entre le 1<sup>er</sup> tercile et les 2 autres terciles est plus marquée pour le compte des articulations gonflées et pour le taux de patients ayant du psoriasis sur plus de 5% de surface cutanée : Tableau 3.

**Tableau 3. Activité de la maladie chez 439 patients atteints de RP venant de 13 pays classés selon les terciles de PIB/habitant.**

	Patients du tercile des pays à PIB/habitant les plus bas (N = 114)	Patients du 2ème tercile de PIB/habitant (N = 182)	Patients du tercile des pays à PIB/habitant les plus élevés (N = 143)	p entre les terciles
Etat MDA atteint, n (%)	21 (18.4)	90 (49.5)	59 (41.3)	<0.001
Rémission DAPSA, n (%)	8 (7.0)	53 (29.1)	24 (16.8)	<0.001
Score DAPSA, moyenne (écart-type)	21.2 (20.4)	13.6 (15.5)	15.8 (14.5)	<0.001
Nombre d'articulations gonflées (0-66), moyenne (écart-type)	3.8 (11.1)	1.2 (5.4)	2.1 (3.7)	<0.001
Nombre d'articulations douloureuses (0-68), moyenne (écart-type)	5.7 (10.3)	3.3 (7.8)	4.9 (9.1)	0.002
Présence de dactylite à l'examen, n (%)	8 (7.1)	8 (4.5)	11 (7.9)	0.416
Indice d'enthésite de Leeds, moyenne (écart-type)	0.6 (1.4)	0.5 (1.2)	0.6 (1.4)	0.325
Surface cutanée atteinte par le psoriasis $\geq$ 5%, n (%)	20 (17.5)	14 (7.7)	8 (5.6)	0.003
CRP élevée (CRP>5mg/L), n (%)	10 (8.8)	15 (8.2)	2 (1.4)	0.016
Evaluation globale de la maladie par le médecin (0-10), moyenne (écart-type)	4.1 (2.5)	2.6 (2.5)	2.9 (2.4)	<0.001

**Figure 6. Score DAPSA moyen des patients atteints de RP dans chacun des 13 pays classés selon leur PIB/habitant**



La taille des bulles représente le nombre de patients par pays (de 18 à 89, total : 439). Les lignes horizontales représentent la moyenne du score DAPSA pour chaque tertile de PIB/habitant.

**Tableau 4. Proportion de patients atteints de RP en rémission DAPSA dans chacun des 13 pays**

	Brésil (N = 29)	Canada (N = 39)	Estonie (N = 22)	France (N = 89)	Allemagne (N = 34)	Italie (N = 45)	Roumanie (N = 24)
Rémission DAPSA, n (%)	3 (10.3)	9 (23.1)	2 (9.1)	22 (24.7)	1 (2.9)	13 (28.9)	1 (4.2)

	Russie (N = 20)	Singapour (N = 30)	Espagne (N = 30)	Turquie (N = 19)	Royaume-Unis (N = 18)	Etats-Unis (N = 40)	Total (N = 439)
Rémission DAPSA, n (%)	1 (5.0)	8 (26.7)	13 (43.3)	1 (5.3)	5 (27.8)	6 (15.0)	85 (19.4)

### c. Tailles d'effet

Les tailles d'effet comparant le tercile de PIB/habitant le plus bas aux autres terciles variaient de 0.19 à 0.40 pour les comptes articulaires, la surface cutanée atteinte par le psoriasis et le score DAPSA : Tableau 5. L'effet du tercile des pays à faible PIB/habitant était donc faible (valeur entre 0.2 et 0.5) pour le score DAPSA, la surface cutanée atteinte par le psoriasis et le nombre d'articulations gonflées. La taille d'effet était non significative pour le nombre d'articulations douloureuses, l'indice d'enthésite et la CRP : Tableau 5.

**Tableau 5. Calcul de la taille d'effet comparant le tercile des pays ayant les PIB/habitant les plus bas aux 2 autres terciles pour l'activité de la maladie chez 439 patients atteints de RP**

	Patients dans le tercile des pays à faible PIB/habitant (N = 114)	Patients dans les terciles des pays à PIB/habitant moyen et élevé (N = 325)	Taille d'effet [95% IC]
Score DAPSA, moyenne (écart-type)	21.2 (20.4)	14.5 (15.1)	0.40 [0.19 ; 0.62]
Nombre d'articulations gonflées (0-66), moyenne (écart-type)	3.8 (11.1)	1.6 (4.8)	0.31 [0.10 ; 0.53]
Nombre d'articulations douloureuses (0-68), moyenne (écart-type)	5.7 (10.3)	4.0 (8.4)	0.19 [-0.02 ; 0.40]
CRP (mg/dL), moyenne (écart-type)	1.8 (4.6)	1.5 (5.6)	0.06 [-0.16 ; 0.27]
Indice d'enthésite de Leeds, moyenne (écart-type)	0.6 (1.4)	0.5 (1.3)	0.08 [-0.14 ; 0.29]
Surface cutanée atteinte par le psoriasis, moyenne (écart-type)	4.5 (6.8)	2.6 (4.0)	0.39 [0.17 ; 0.60]
Évaluation globale de la maladie par le médecin (0-10), moyenne (écart-type)	4.1 (2.5)	2.7 (2.4)	0.58 [0.36 ; 0.79]

## **d. Analyse de l'activité de la maladie selon le sexe**

### **i. Chez les femmes**

Chez les femmes, la rémission selon le score DAPSA n'a été obtenue que chez 4.2% des patientes du tercile des pays à faible PIB/habitant, versus 15.7% des patientes du tercile des pays à PIB/habitant moyen et 15.5% des patientes du tercile des pays à PIB/habitant élevé ( $p = 0.049$ ) : Tableau 6.

Le score DAPSA moyen chez les femmes était plus élevé dans le tercile des pays à faible PIB/habitant avec une valeur de 21.7, versus 16.7 dans le 2<sup>ème</sup> tercile et 17.3 dans le tercile des pays à PIB/habitant élevé mais ces différences entre terciles n'étaient pas statistiquement significatives ( $p = 0.097$ ) : Tableau 6.

Concernant l'état de MDA (activité minimale de la maladie) chez les femmes, seulement 16.7% des patientes étaient dans cet état dans le tercile de faible PIB/habitant. Dans les autres terciles, beaucoup plus de patients arrivaient à atteindre cet état de MDA (35.7% dans le 2<sup>ème</sup> tercile et 26.8% dans le tercile de PIB/habitant élevé,  $p = 0.036$ ) : Tableau 6.

Chez les femmes, les valeurs des composants de ces scores étaient également plus élevées dans le tercile des pays à faible PIB/habitant, notamment pour le nombre d'articulations gonflées, le nombre de patientes ayant plus de 5% de surface cutanée atteinte par le psoriasis et l'évaluation globale de la maladie par le médecin : Tableau 6.

**Tableau 6. Activité de la maladie chez les 213 femmes atteintes de RP venant de 13 pays classés selon le PIB/habitant**

	Patients du tercile des pays à PIB/habitant les plus bas (N=72)	Patients du 2ème tercile de PIB/habitant (N=70)	Patients du tercile des pays à PIB/habitant les plus élevés (N=71)	p entre les terciles
Etat MDA atteint, n (%)	12 (16.7)	25 (35.7)	19 (26.8)	0.036
Rémission DAPSA, n (%)	3 (4.2)	11 (15.7)	11 (15.5)	0.049
Score DAPSA, moyenne (écart-type)	21.7 (17.7)	16.7 (15.8)	17.3 (13.8)	0.097
Nombre d'articulations gonflées (0-66), moyenne (écart-type)	3.3 (8.9)	1.0 (3.3)	1.9 (2.8)	<0.001
Nombre d'articulations douloureuses (0-68), moyenne (écart-type)	5.6 (9.1)	4.1 (5.8)	5.5 (9.3)	0.773
Indice d'enthésite de Leeds, moyenne (écart-type)	0.8 (1.6)	0.7 (1.5)	0.8 (1.6)	0.786
Surface cutanée atteinte par le psoriasis $\geq$ 5%, n (%)	13 (18.1)	2 (2.9)	3 (4.2)	0.001
CRP élevée (CRP > 5mg/L), n (%)	8 (11.1)	7 (10.0)	1 (1.4)	0.056
Evaluation globale de la maladie par le médecin (0-10), moyenne (écart-type)	4.1 (2.3)	3.0 (2.5)	3.1 (2.5)	0.005

## ii. Chez les hommes

Chez les hommes, la rémission selon le score DAPSA n'a été obtenue que chez 11.9% des patients du tercile des pays à faible PIB/habitant, versus 39.0% des patients du tercile des pays à PIB/habitant moyen et 18.3% des patients du tercile des pays à PIB/habitant élevé ( $p < 0.001$ ) : Tableau 7.

Le score DAPSA moyen chez les hommes était significativement plus élevé dans le tercile des pays à faible PIB/habitant avec une valeur de 20.4, versus 10.6 dans le 2ème tercile et 14.1 dans le tercile des pays à PIB/habitant élevé ( $p < 0.001$ ) : Tableau 7.

Concernant l'état de MDA (activité minimale de la maladie) chez les hommes, seulement 21.4% des patients atteignaient cet état dans le tercile de faible PIB/habitant. Dans les autres terciles, la proportion de patients en état de MDA était beaucoup plus élevée (58.1% dans le 2ème tercile et 56.3% dans le tercile de PIB/habitant élevé,  $p < 0.001$ ) : Tableau 7.

Chez les hommes, les valeurs des composants de ces scores étaient également plus élevées dans le tercile des pays à faible PIB/habitant, notamment pour le nombre d'articulations gonflées et douloureuses et pour l'évaluation globale de la maladie par le médecin : Tableau 7.

Au total, bien qu'il existe quelques différences entre les hommes et les femmes, elles n'affectent pas la relation globale entre l'activité de la maladie et le PIB/habitant des pays : les patients des pays à plus faible PIB/habitant ont globalement une activité de la maladie plus élevée que ce soient des hommes ou des femmes.

**Tableau 7. Activité de la maladie chez les 218 hommes atteints de RP venant de 13 pays classés selon le PIB/habitant**

	Patients du tercile des pays à PIB/habitant les plus bas (N=42)	Patients du 2ème tercile de PIB/habitant (N=105)	Patients du tercile des pays à PIB/habitant les plus élevés (N=71)	p entre les terciles
Etat MDA atteint, n (%)	9 (21.4)	61 (58.1)	40 (56.3)	<0.001
Rémission DAPSA, n (%)	5 (11.9)	41 (39.0)	13 (18.3)	<0.001
Score DAPSA, moyenne (écart-type)	20.4 (24.6)	10.6 (13.5)	14.1 (15.2)	<0.001
Nombre d'articulations gonflées (0-66), moyenne (écart-type)	4.6 (14.2)	0.7 (1.7)	2.4 (4.5)	<0.001
Nombre d'articulations douloureuses (0-68), moyenne (écart-type)	5.9 (12.1)	2.5 (8.7)	4.2 (9.0)	0.004
Indice d'enthésite de Leeds, moyenne (écart-type)	0.4 (0.8)	0.3 (0.8)	0.4 (1.2)	0.262
Surface cutanée atteinte par le psoriasis $\geq$ 5%, n (%)	7 (16.7)	11 (10.5)	4 (5.6)	0.181
CRP élevée (CRP>5mg/L), n (%)	2 (4.8)	8 (7.6)	1 (1.4)	0.174
Evaluation globale de la maladie par le médecin (0-10), moyenne (écart-type)	4 (2.8)	2.3 (2.4)	2.6 (2.2)	0.001

### 3. Impact de la maladie

L'impact de la maladie était plus important dans les pays où le PIB/habitant est plus faible : Tableau 8.

#### a. « Patient-reported outcomes »

Le score PsAID12 était  $\leq$  4.0 (état de symptôme acceptable pour le patient) chez 64.0% des patients dans le tercile de PIB/habitant faible, chez 80.8 % des patients dans le tercile de PIB/habitant moyen et chez 74.6% des patients dans le tercile de PIB/habitant élevé. Le score moyen du questionnaire PsAID12 était ainsi plus élevé dans le tercile des pays ayant les plus

faibles PIB/habitant : moyenne à 4.3 versus 2.9 et 3.3 dans les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> terciles respectivement (p < 0.001) : Tableau 8.

L'évaluation globale de la maladie par le patient était également plus élevée dans le tercile de PIB/habitant faible avec une évaluation moyenne dans ce tercile à 5.1, versus 3.5 et 4.0 dans les 2 autres terciles (p < 0.001) : Tableau 8.

Enfin, les conséquences en termes de capacité fonctionnelle étaient plus importantes dans le tercile des pays à plus faible PIB/habitant avec un score HAQ dans ce tercile significativement plus élevé à 0.9 versus 0.5 et 0.7 dans les 2 autres terciles (p < 0.001) : Tableau 8.

**Tableau 8. Impact de la maladie chez 439 patients atteints de RP venant de 13 pays classés selon les terciles de PIB/habitant.**

	Patients dans le tercile des pays à faible PIB/habitant (N = 114)	Patients du 2ème tercile de PIB/habitant (N = 182)	Patients dans le tercile des pays à PIB/habitant élevé (N = 143)	p entre les terciles
PsAID12 (0-10), moyenne (écart-type)	4.3 (2.4)	2.9 (2.3)	3.3 (2.5)	<0.001
Evaluation globale de la maladie par le patient (0-10), moyenne (écart-type)	5.1 (2.6)	3.5 (2.8)	4.0 (3.0)	<0.001
HAQ (0-3), moyenne (écart-type)	0.9 (0.7)	0.5 (0.6)	0.7 (0.7)	<0.001

Données manquantes pour le questionnaire PsAID12 (n=1).

## b. Tailles d'effet

Le tercile des pays à faible PIB/habitant avait une taille d'effet faible à modérée sur les « patient-reported outcomes », avec des valeurs allant de 0.48 pour le score HAQ à 0.50 pour le questionnaire PsAID12 : Tableau 9.

Ainsi, l'effet du tercile des pays à faible PIB/habitant était plus important sur les « patient-reported outcomes » que sur les composants de l'activité de la maladie.

**Tableau 9. Calcul de la taille d'effet comparant le tercile des pays ayant les PIB/habitant les plus bas aux 2 autres terciles pour l'impact de la maladie chez 439 patients atteints de RP**

	Patients dans le tercile de pays à faible PIB/habitant (N = 114)	Patients dans les terciles de pays à PIB/habitant moyen et élevé (N = 325)	Taille d'effet [95% IC]
PsAID12, moyenne (écart-type)	4.3 (2.4)	3.1 (2.4)	0.50 [0.28 ; 0.72]
Evaluation globale de la maladie par le patient (0-10), moyenne (écart-type)	5.1 (2.6)	3.7 (2.9)	0.49 [0.28 ; 0.71]
HAQ (0-3), moyenne (écart-type)	0.9 (0.7)	0.6 (0.6)	0.48 [0.26 ; 0.69]

Données manquantes pour le questionnaire PsAID12 (n=1).

## c. Analyse de l'impact de la maladie selon le sexe

### i. Chez les femmes

Le score moyen du questionnaire PsAID12 était plus élevé dans le tercile des pays ayant les plus faibles PIB/habitant : moyenne à 4.6 versus 3.6 et 4.0 dans les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> terciles respectivement, sans que cette différence entre les terciles soit statistiquement significative ( $p = 0.072$ ) : Tableau 10.

L'évaluation globale de la maladie par le patient était également plus élevée dans le tercile de PIB/habitant faible avec un score moyen dans ce tercile à 5.4, contre 4.3 et 4.5 dans les 2 autres terciles. En revanche, ces différences entre terciles n'étaient pas statistiquement significatives ( $p$  à la limite de la significativité à 0.054) : Tableau 10.

Enfin, les conséquences en termes de capacité fonctionnelle étaient plus importantes dans le tercile des pays à plus faible PIB/habitant (HAQ moyen à 0.99) par rapport au tercile des pays à PIB/habitant moyen (HAQ moyen 0.67). En revanche, les valeurs moyennes de HAQ étaient similaires dans les terciles de PIB/habitant faible et élevé (HAQ moyen à 0.99 et 0.94) : Tableau 10.

**Tableau 10. Impact de la maladie chez les 213 femmes atteintes de RP venant de 13 pays classés selon le PIB/habitant**

	Patients dans le tercile des pays à faible PIB/habitant (N = 72)	Patients du 2ème tercile de PIB/habitant (N = 70)	Patients dans le tercile des pays à PIB/habitant élevé (N = 71)	p entre les terciles
PsAID12 (0-10), moyenne (écart-type)	4.6 (2.5)	3.6 (2.3)	4.0 (2.5)	0.072
Evaluation globale de la maladie par le patient (0-10), moyenne (écart-type)	5.4 (2.4)	4.3 (2.9)	4.5 (2.9)	0.054
HAQ (0-3), moyenne (écart-type)	0.99 (0.74)	0.67 (0.62)	0.94 (0.62)	0.009

Données manquantes pour le questionnaire PsAID12 (n=1).

## ii. Chez les hommes

Le score moyen du questionnaire PsAID12 était significativement plus élevé dans le tercile des pays ayant les plus faibles PIB/habitant avec une moyenne à 3.7 ( $p = 0.002$ ) : Tableau 11.

L'évaluation globale de la maladie par le patient était également significativement plus élevée dans le tercile de PIB/habitant faible avec un score moyen dans ce tercile à 4.6, contre 2.8 et 3.4 dans les 2 autres terciles ( $p = 0.001$ ) : Tableau 11.

Enfin, les conséquences en termes de capacité fonctionnelle étaient plus importantes dans le tercile des pays à plus faible PIB/habitant avec un HAQ moyen à 0.73 contre 0.39 et 0.41 dans les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> terciles respectivement ( $p = 0.002$ ) : Tableau 11.

Ainsi, à l'instar de l'analyse par sexe de l'activité de la maladie, il existe des différences entre les hommes et les femmes pour les « patient-reported outcomes », mais ces différences ne modifient pas le lien global entre impact de la maladie et PIB/habitant.

**Tableau 11. Impact de la maladie chez les 218 hommes atteints de RP venant de 13 pays classés selon le PIB/habitant**

	Patients du tercile des pays à PIB/habitant les plus bas (N=42)	Patients du 2ème tercile de PIB/habitant (N=105)	Patients du tercile des pays à PIB/habitant les plus élevés (N=71)	p entre les terciles
PsAID12 (0-10), moyenne (écart-type)	3.7 (2.3)	2.4 (2.2)	2.6 (2.2)	0.002
Evaluation globale de la maladie par le patient (0-10), moyenne (écart-type)	4.6 (2.7)	2.8 (2.6)	3.4 (2.9)	0.001
HAQ (0-3), moyenne (écart-type)	0.73 (0.67)	0.39 (0.55)	0.41 (0.58)	0.002

## 4. Traitements

Pour rappel, la population d'analyse des traitements comprend 410 patients et a des caractéristiques similaires à la population d'analyse de l'activité de la maladie (439 patients).

### a. Utilisation des traitements

Il a été observé une utilisation légèrement plus faible des bDMARDs dans le tercile des pays ayant les plus faibles PIB/habitant, sans que ce résultat soit statistiquement significatif : Tableau 12. La proportion globale de patients sous bDMARDs dans la population totale d'analyse du traitement atteignait 61.0% : Tableau 12.

En ce qui concerne les csDMARDs, l'utilisation du méthotrexate était plus élevée dans le tercile de PIB/habitant faible avec une proportion de patient sous méthotrexate à 63.3%, contre 46.5% dans le tercile de PIB/habitant moyen et 52.0% dans le tercile de PIB/habitant élevé ( $p = 0.035$ ) : Tableau 12.

L'utilisation d'une corticothérapie orale était plus fréquente dans les terciles de PIB/habitant faible et élevé, avec une proportion de 25.6% de patients sous corticoïdes dans le tercile de PIB/habitant faible et de 20.0% dans le tercile de PIB/habitant élevé versus 11.6% dans le 2ème tercile ( $p = 0.016$ ) : Tableau 12.

**Tableau 12. Utilisation des traitements pour les 410 patients atteints de RP dans 13 pays classés par PIB/habitant**

	Total (N = 410)	Patients dans le tercile des pays à faible PIB/habitant (N = 101)	Patients du 2ème tercile de PIB/habitant (N = 180)	Patients dans le tercile des pays à PIB/habitant élevé (N = 129)	p entre les terciles
Prise de bDMARDs, n (%)	250 (61.0)	54 (53.5)	113 (62.8)	83 (64.3)	0.197
Prise de csDMARDs, n (%)	237 (61.4)	67 (72.8)	93 (54.7)	77 (62.1)	0.016
Prise de méthotrexate, n (%)	200 (52.2)	57 (63.3)	79 (46.5)	64 (52.0)	0.035
Prise de corticothérapie orale, n (%)	64 (17.5)	21 (25.6)	19 (11.6)	24 (20.0)	0.016

Données manquantes pour la corticothérapie orale (n=44), les csDMARDs (n=24) et le méthotrexate (n=27). Les pourcentages sont des pourcentages des données disponibles.

### **b. Patients ayant une activité significative de la maladie sans bDMARDs**

Le taux global de patients avec un score DAPSA > 14 sans traitement par bDMARDs était de 18.5% (76/410) : Tableau 13. Ce taux variait de 6.9 % (Espagne) à 40.0 % (Russie) : Figure 7. Un lien a été observé avec les pays et les terciles de pays selon le PIB/habitant, avec un taux de ces patients proche de 30.0% dans le tercile de PIB/habitant les plus bas, contre un taux autour de 15% dans les 2 autres terciles (p = 0.004) : Tableau 13 et Figure 7. Il est à noter que 40 de ces patients ont reçu une intensification de leur traitement au cours de la visite.

Parmi ces patients sans bDMARDs et une activité de la maladie significative (DAPSA > 14), l'incapacité fonctionnelle était plus élevée que chez les autres patients : HAQ moyen 1.0 (écart-type 0.6) contre 0.6 (écart-type 0.6) (p < 0.001).

Des résultats identiques ont été observés avec les patients qui n'étaient pas en MDA et qui ne recevaient pas de bDMARDs : le taux global de ces patients était de 25.9% (106/410) avec un taux significativement plus élevé dans le tercile des pays à faible PIB/habitant (41.6%, p < 0.001) : Tableau 13.

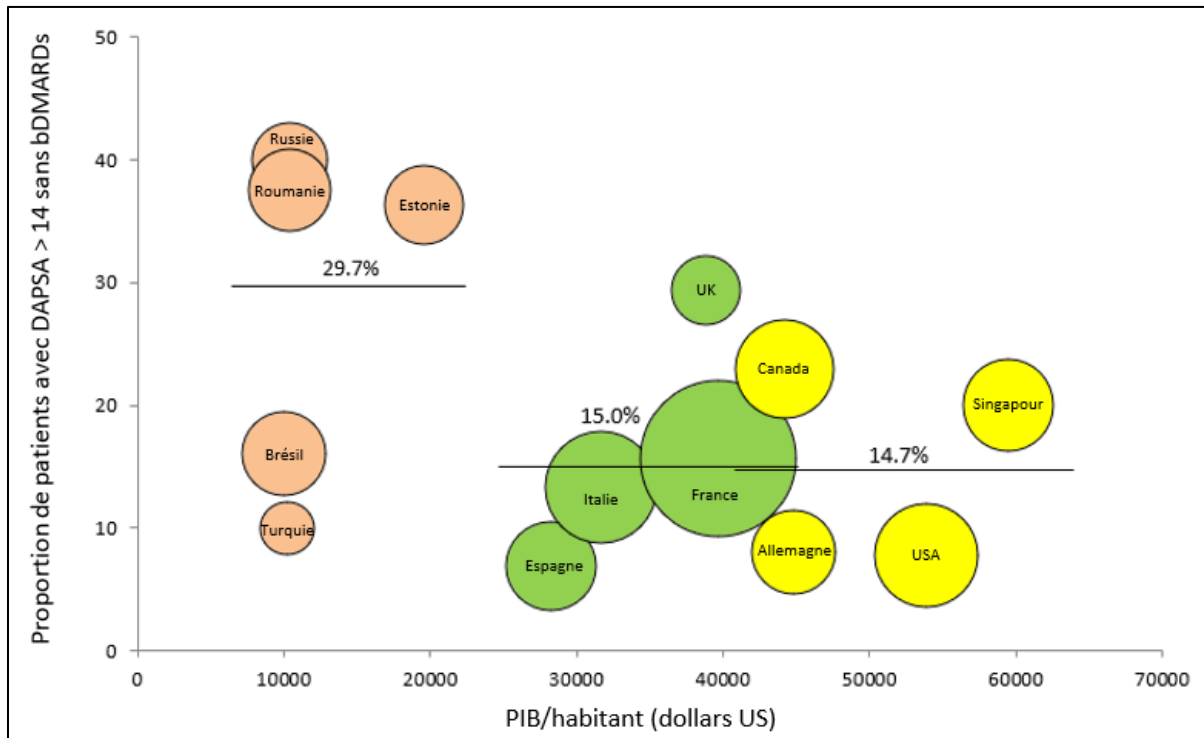
**Tableau 13. Proportion de patients atteints de RP avec une activité significative de la maladie (DAPSA > 14 ou non MDA) et sans biothérapie dans 13 pays classés selon le PIB/habitant**

	Total (N = 410)	Patients dans le tercile des pays à faible PIB/habitant (N = 101)	Patients du 2ème tercile de PIB/habitant (N = 180)	Patients dans le tercile des pays à PIB/habitant élevé (N = 129)	p entre les terciles
Activité modérée à élevée (DAPSA > 14) et pas de prise de bDMARDs, n (%)	76 (18.5)	30 (29.7)	27 (15.0)	19 (14.7)	0.004*
Patient non MDA et pas de prise de bDMARDs, n (%)	106 (25.9)	42 (41.6)	41 (22.8)	23 (17.8)	<0.001**

\*Des comparaisons spécifiques ont été faites entre les terciles : 1er tercile (PIB/habitant faible) contre 2ème tercile (PIB/habitant moyen),  $p = 0.009$  ; 1er tercile contre 3ème tercile (PIB/habitant élevé),  $p = 0.007$  ; 2ème tercile contre 3ème tercile,  $p = 0.882$ .

\*\*Des comparaisons spécifiques ont été faites entre les terciles : 1er tercile (PIB/habitant faible) contre 2ème tercile (PIB/habitant moyen),  $p = 0.001$  ; 1er tercile contre 3ème tercile (PIB/habitant élevé),  $p = < 0.001$  ; 2ème tercile contre 3ème tercile,  $p = 0.360$ .

**Figure 7. Proportion de patients atteints de RP avec une activité de la maladie modérée ou élevée (DAPSA > 14) et ne recevant pas de bDMARDs dans 13 pays, classés par ordre croissant de PIB/habitant**



La taille des bulles représente le nombre de patients par pays (de 10 à 89, total 410). Les lignes horizontales représentent la proportion moyenne de patients sans bDMARDs avec un score DAPSA > 14 pour chaque tertile de PIB/habitant.

## IV/ Discussion

Dans cette analyse explorant les différences de profils de maladie et de choix de traitements dans le RP entre 13 pays, il a été observé que, dans les pays ayant les PIB/habitant les plus faibles, les patients présentaient des niveaux d'activité de la maladie plus élevés, mesurés par le score DAPSA et la classification MDA. La plupart des éléments de ces scores composites d'activité de la maladie étaient également plus élevés dans ces pays, en particulier le nombre d'articulations gonflées et la surface corporelle atteinte par le psoriasis. Dans ces pays où le PIB/habitant est plus faible, les patients ont également déclaré un impact plus important de la maladie, avec des résultats plus élevés pour le questionnaire PsAID12, le score HAQ et l'évaluation globale de la maladie par le patient. En outre, l'activité et l'impact de la maladie n'étaient pas meilleurs dans le tercile de PIB/habitant le plus élevé par rapport au tercile moyen. Enfin, les patients atteints de RP qui présentaient une activité de la maladie modérée ou élevée étaient moins fréquemment traités par des bDMARDs dans les pays à faible PIB/habitant.

Cette analyse a des points forts mais également des limites.

Le recrutement des patients a été réalisé exclusivement dans des centres de soins tertiaires, ce qui a entraîné un taux élevé de patients sous biothérapie. Ce recrutement peut donc limiter la validité externe de cette analyse. Néanmoins, le recrutement international à grande échelle de patients consécutifs atteints de RP améliore la représentativité de la population d'analyse.

Le nombre de patients inclus dans chaque pays est limité et certains pays surreprésentés, ce qui peut également poser un problème de validité externe. Cependant, les fréquences de rémission selon le score DAPSA et selon la classification MDA de notre analyse étaient globalement similaires à celles d'autres études : on retrouve par exemple une rémission DAPSA chez 22.9% des patients dans une étude espagnole publiée en 2019, une rémission MDA chez 44% des patients dans une réanalyse de l'essai randomisé multicentrique PRESTA et enfin une rémission DAPSA chez 30% des patients dans une étude italienne publiée en 2019 (86, 87, 88). Les résultats de ces études, proches des taux de rémission retrouvés dans notre analyse, donnent donc des arguments en faveur de la validité de nos résultats.

Bien que les pays d'Europe et d'Amérique du Nord étaient surreprésentés dans cette analyse, l'échantillon de pays permet tout de même d'avoir un large éventail de PIB/habitant. En effet, le PIB/habitant de notre échantillon de pays va de 10 020 dollars pour le Brésil jusqu'à 59 495 dollars pour les Etats-Unis.

Dans les études sur le RP, étant donné l'absence de consensus, il est difficile de choisir une définition pour la rémission. Cependant, les scores utilisés dans notre analyse, le score DAPSA et la classification MDA, sont ceux recommandés par le groupe de travail international Treat To Target (42, 89).

Enfin, les patients présentant une activité modérée à élevée de leur maladie et n'étant pas traités par bDMARDs ont été analysés comme un marqueur d'une potentielle prise en charge sous-optimale. Cependant, l'absence de prescription de bDMARDs peut avoir plusieurs autres explications, comme l'existence de contre-indications, les préférences des patients ou un coût

trop élevé du traitement pour le patient (42, 90). Ces éléments peuvent être difficiles à évaluer et n'ont pas été recueillis dans l'étude ReFlaP, ils n'ont donc pas pu être analysés.

Nous avons mis en évidence une activité de la maladie plus élevée dans les pays à plus faible PIB/habitant. Ce résultat dans le cadre du RP est cohérent avec des études antérieures portant sur d'autres rhumatismes inflammatoires chroniques. En effet, dans les études multinationales QUEST-RA et ASAS-COMOSPA (6004 patients atteints de PR et 3370 patients atteints de SpA respectivement), déjà évoquées en introduction, les patients des pays à faible PIB présentaient des niveaux d'activité de la maladie plus élevés (61, 62).

Dans cette analyse, l'impact perçu par les patients, l'évaluation globale par le médecin, le nombre d'articulations gonflées et l'atteinte cutanée étaient plus importants dans les pays à faible PIB/habitant, alors que le nombre d'enthésites et la CRP ne l'étaient pas. Les tailles d'effet montrent que les différences les plus importantes entre le tercile de PIB/habitant faible et les autres terciles concernaient les « patient reported outcomes » et l'évaluation globale par le médecin.

Notre hypothèse initiale était que l'activité de la maladie serait plus élevée dans les pays à faible PIB/habitant, tandis que l'impact de la maladie aurait été plus important dans les pays les plus riches, puisque les attentes des patients diffèrent selon les cultures et les pays (62). Cependant, cette hypothèse n'a pas été confirmée, ce qui pourrait indiquer une cohérence entre l'activité et l'impact de la maladie dans le RP. On peut noter qu'il n'y a pas eu de différences mises en évidence entre les pays concernant l'indice d'enthésite ; cela peut s'expliquer par le fait que l'enthésite est une manifestation très complexe à évaluer (91).

Il est intéressant de noter que l'activité et l'impact de la maladie n'étaient pas meilleurs, voire parfois pire, dans le tercile supérieur de PIB/habitant par rapport au tercile moyen. On pourrait expliquer ce résultat en faisant l'hypothèse que la qualité des soins dans les centres tertiaires des pays du 2<sup>ème</sup> tercile est équivalente à celle des pays du tercile ayant les PIB/habitant les plus élevés. Une autre explication pourrait être liée à l'existence d'une variabilité dans les règles de remboursement des soins entre les pays, avec une couverture sociale insuffisante dans certains pays à PIB/habitant élevé et pouvant conduire des patients à ne pas se faire soigner correctement.

Dans notre analyse, le pays du patient a donc une influence sur le RP. Le rôle du pays a été évalué par l'intermédiaire de sa richesse et notamment de son PIB/habitant. En effet, le PIB et le PIB/habitant des pays influencent de manière importante l'état de santé des populations (92), comme cela a été évoqué dans l'introduction. En revanche, le lien entre PIB et état de santé est tout de même assez complexe. Par exemple, les Etats-Unis dépensent jusqu'à 2 fois plus d'argent dans le domaine de la santé que certains autres pays riches, mais, en retour, ils ne disposent pas des meilleurs indicateurs de santé avec des taux d'obésité et de mortalité infantile élevés parmi les pays les plus riches ou une espérance de vie plus faible que d'autres pays riches (93).

En dehors de la richesse des pays, l'accès au traitement est un autre élément qui peut intervenir pour expliquer les différences retrouvées entre les pays. En effet, il a été documenté dans plusieurs études antérieures, mentionnées en introduction (64, 65), que les pays ayant un PIB/habitant plus faible ont un accès limité à certaines thérapeutiques, notamment les bDMARDs. L'accès au traitement est déterminé par plusieurs facteurs : la disponibilité, le prix/le financement et l'acceptabilité par le patient et le médecin (94). La disponibilité du traitement dépend de l'importance du marché (concrètement, le nombre de patients atteints de la maladie visée par le traitement), des politiques de santé concernant les patients à faibles revenus et du pourcentage du PIB alloué au budget de la santé. Ainsi, même dans certains pays où le PIB/habitant est modéré ou élevé, le nombre de bDMARDs peut être limité. Le prix et le financement des traitements sont particulièrement importants dans les pays à faibles revenus ; par exemple, en 2007, dans le cas de la PR, plus le PIB/habitant était faible, plus le prix des bDMARDs était élevé (95). Enfin, l'acceptabilité est un concept plus complexe qui fait intervenir des facteurs liés aux médecins et aux patients.

En ce qui concerne l'utilisation des traitements, nous avons constaté que les bDMARDs étaient prescrits de manière similaire dans tous les terciles de PIB/habitant, alors que la prescription de méthotrexate était plus fréquente dans les pays à faible PIB/habitant. Paradoxalement, l'activité et l'impact de la maladie étaient plus importants dans ces pays à faible PIB/habitant malgré une plus grande prescription de traitements. On peut supposer que les médecins de certains pays ne prescrivent pas toujours un traitement conforme aux recommandations actuelles et que les patients qui ont le plus besoin d'un bDMARD ne le reçoivent pas forcément, et reçoivent plutôt, à la place, un csDMARD. Le taux plus élevé de patients présentant une activité significative de la maladie et ne recevant pas de bDMARDs dans les pays à faible PIB/habitant pourrait refléter cette supposition, ces patients pouvant en effet être sous csDMARD au lieu d'un bDMARD. Cependant, la dose de traitement prescrit n'a pas été recueillie dans l'étude ReFlaP, alors que cela pourrait être un facteur expliquant les différences entre les pays. En effet, dans certains pays, les médecins peuvent prescrire le méthotrexate à des doses plus faibles que dans d'autres pays, par crainte des effets indésirables par exemple (96), ayant comme conséquence une moindre efficacité du traitement. Par ailleurs, les données concernant l'utilisation des biosimilaires ou la prise réelle du traitement (adhérence au traitement) n'ont pas non plus été collectées dans ReFlaP et sont des éléments qui peuvent également intervenir dans les différences entre les patients des différents pays.

D'autres facteurs liés aux médecins pourraient également contribuer aux différences de santé entre les pays, comme par exemple le temps limité des professionnels de santé alloué à chaque patient en consultation. En effet, selon les patients interrogés dans une enquête européenne multicentrique, ce temps limité de consultation est un frein important pour la mise en place des recommandations de prise en charge de la PR développées par l'EULAR (97).

Les spécificités de prise en charge médicale dans chaque pays pourrait également entraîner des inégalités pour les patients. Dans le RP, la prise en charge multidisciplinaire, avec coordination entre dermatologue et rhumatologue, est recommandée par les experts et est également considérée comme importante par les patients (98, 99). L'absence de prise en charge multidisciplinaire dans certains pays pourrait ainsi entraîner une moins bonne qualité de soins dans le RP.

Enfin, des facteurs liés aux patients peuvent jouer un rôle dans les différences entre les pays. Compte tenu de l'hétérogénéité du RP, la présentation de la maladie peut varier d'un pays à l'autre et influencer l'activité ou l'impact de la maladie (100). De plus, étant donné le rôle important des facteurs génétiques dans la maladie, les profils génétiques des patients de différents pays pourraient également jouer un rôle sur les différences de sévérité de la maladie (100).

Le statut socio-économique personnel et le niveau d'éducation peuvent également influencer l'état de santé des patients. En effet, il existe un gradient social de la santé allant du haut vers le bas de l'échelle socio-économique (plus la position socio-économique d'un individu est basse, plus son état de santé est mauvais) et qui touche tous les pays (101, 102). De plus, il a été montré que les différences de santé entre les populations européennes semblent être largement liées au niveau d'éducation avec une probabilité d'être en meilleure santé lorsque le niveau d'éducation est plus élevé (103). Ainsi dans la PR, une étude multinationale a montré qu'un niveau d'éducation plus faible était associé à une activité plus élevée de la maladie (104).

Le mode de vie est un autre facteur individuel jouant un rôle dans la santé des populations. Dans les pays industrialisés d'Amérique du Nord et d'Europe, les maladies chroniques sont devenues la principale cause de morbi-mortalité prématurée et le mode de vie est l'une des premières causes de développement de ces maladies (105). Ainsi, un ensemble de facteurs liés au mode de vie ont été identifiés comme étant à l'origine de ces maladies chroniques : l'inactivité physique, les régimes alimentaires malsains, le tabagisme et la consommation nocive d'alcool (106). L'environnement joue aussi un rôle dans la santé des populations avec notamment la pollution atmosphérique, en partie liée au mode de vie, qui est également responsable de la survenue de maladies chroniques (107).

Enfin, les craintes et croyances des patients atteints de RP concernant les thérapeutiques ou la maladie peuvent être des obstacles à une prise en charge optimale. Ces craintes et croyances sont en partie influencées par la culture propre à chaque pays et peuvent ainsi expliquer également une partie des différences de santé entre pays (108, 109, 110).

## V/ Conclusion

Dans les pays où le PIB/habitant est plus faible, les patients atteints de RP présentaient des niveaux d'activité de la maladie globalement plus élevés, mesurés par le score DAPSA et la classification MDA.

L'impact du RP sur la qualité de vie, évalué au moyen du questionnaire PsAID12, de l'évaluation globale du patient et de l'indice fonctionnel HAQ, était également plus important dans les pays à plus faible PIB/habitant.

Les patients atteints de RP présentant une activité de la maladie élevée ou modérée étaient moins susceptibles d'être traités par des bDMARDs dans les pays à faible PIB/habitant.

Pour conclure, des différences ont été constatées entre les pays concernant le RP. Elles peuvent être liées aux systèmes de santé (coûts et disponibilité des soins), à des facteurs liés aux patients (acceptabilité des soins, mode de vie, niveau d'éducation, génétique), à des facteurs liés aux médecins (respect des recommandations) ou à des facteurs environnementaux. Ces différences entre pays devraient être confirmées par des études à grande échelle. Si elles étaient confirmées, des pistes pour l'avenir seraient de prendre des mesures politiques visant à garantir et généraliser l'accès aux médicaments, de mettre en place des programmes d'éducation pour les patients et de diffuser plus largement les recommandations nationales et internationales de prise en charge des patients. De tels projets permettraient de promouvoir une plus grande équité dans la prise en charge des patients en rhumatologie.

## VI/ Bibliographie

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2127-37.
2. Kleinert S, Feuchtenberger M, Kneitz C, Tony HP. Psoriatic arthritis: clinical spectrum and diagnostic procedures. *Clin Dermatol*. 2007 Nov-Dec;25(6):519-23.
3. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):545-68.
4. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Aug;48(1):28-34.
5. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol*. 2009 Feb;36(2):361-7.
6. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaçi D, Behrens F, Northington R, Fuiman J, Bananis E, Boggs R, Alvarez D. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Nov;69(5):729-735.
7. Henes JC, Ziupa E, Eisfelder M, Adamczyk A, Knaudt B, Jacobs F, Lux J, Schanz S, Fierlbeck G, Spira D, Horger M, Kanz L, Koetter I. High prevalence of psoriatic arthritis in dermatological patients with psoriasis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2014 Feb;34(2):227-34.
8. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, Gottlieb AB, Gisondi P, Wu JJ, Thyssen JP, Egeberg A. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):251-265.e19.
9. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018 Jun 2;391(10136):2273-2284.
10. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9;376(10):957-970.
11. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, Tejasvi T, Das S, Kang HM, Ellinghaus E, Chandran V, Callis-Duffin K, Ike R, Li Y, Wen X, Enerbäck C, Gudjonsson JE, Köks S, Kingo K, Esko T, Mrowietz U, Reis A, Wichmann HE, Gieger C, Hoffmann P, Nöthen MM, Winkelmann J, Kunz M, Moreta EG, Mease PJ, Ritchlin CT, Bowcock AM, Krueger GG, Lim HW, Weidinger S, Weichenthal M, Voorhees JJ, Rahman P, Gregersen PK, Franke A, Gladman DD, Abecasis GR, Elder JT. Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet*. 2015 Dec 3;97(6):816-36.
12. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 Nov;64:66-73.
13. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, Rajasekhar M, Garrood T, Evans HG, Taams LS, Kirkham BW. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol*. 2014 May;66(5):1272-81.

14. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest*. 2003 Mar;111(6):821-31.
15. Lories RJ, Haroon N. Bone formation in axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Oct;28(5):765-77.
16. Ono T, Okamoto K, Nakashima T, Nitta T, Hori S, Iwakura Y, Takayanagi H. IL-17-producing  $\gamma\delta$  T cells enhance bone regeneration. *Nat Commun*. 2016 Mar 11;7:10928.
17. Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK, Love TJ. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):521-525.
18. Ogdie A, Gelfand JM. Identification of risk factors for psoriatic arthritis: scientific opportunity meets clinical need. *Arch Dermatol*. 2010 Jul;146(7):785-8.
19. Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care*. 2016 Jun;22(8 Suppl):s216-24.
20. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78.
21. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: Enthesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Feb;68(2):312-22.
22. Gladman DD, Ziouzina O, Thavaneswaran A, Chandran V. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. *J Rheumatol*. 2013 Aug;40(8):1357-9.
23. Pittam B, Gupta S, Harrison NL, Robertson S, Hughes DM, Zhao SS. Prevalence of extra-articular manifestations in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2199-2206.
24. Fournié B, Viraben R, Durroux R, Lassoued S, Gay R, Fournié A. Psoriatic onychopachydermo-periostitis of the big toe. Anatomico-clinical study and physiopathogenic approach apropos of 4 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1989 Jul-Sep;56(8-9):579-82.
25. Ruzicka T. Psoriatic arthritis. New types, new treatments. *Arch Dermatol*. 1996 Feb;132(2):215-9.
26. Van den Bosch F, Coates L. Clinical management of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018 Jun 2;391(10136):2285-2294.
27. Tillett W, Charlton R, Nightingale A, Snowball J, Green A, Smith C, Shaddick G, McHugh N. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Dec 1;56(12):2109-2113.
28. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):263-271.
29. Lavaroni G, Kokelj F, Pauluzzi P, Trevisan G. The nails in psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1994;186:113.

30. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, Gee BC, Weatherall R, Wordsworth BP. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis--clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jun;43(6):790-4.
31. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):73-84.
32. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 5;20(18):4347.
33. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, Sattar N, McInnes I, Nurmohamed MT. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):211-6.
34. Kamalaraj N, El-Haddad C, Hay P, Pile K. Systematic review of depression and anxiety in psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019 Jun;22(6):967-973.
35. Alenius GM, Berglin E, Rantapää Dahlqvist S. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):398-400.
36. Vander Cruyssen B, Hoffman IE, Zmierczak H, Van den Berghe M, Kruithof E, De Rycke L, Mielants H, Veys EM, Baeten D, De Keyser F. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug;64(8):1145-9.
37. Poggenborg RP, Østergaard M, Terslev L. Imaging in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):593-613.
38. Poggenborg RP, Terslev L, Pedersen SJ, Ostergaard M. Recent advances in imaging in psoriatic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2011 Feb;3(1):43-53
39. Bennett RM. Psoriatic arthritis. In: DJ McCarty, editor. *Arthritis and allied conditions*. 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1979. p. 645.
40. Vasey F, Espinoza LR. Psoriatic arthropathy. In: A Calin, editor. *Spondyloarthropathies*. Orlando (FL): Grune & Stratton; 1984. p. 151– 85.
41. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73.
42. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, Primdahl J, McGonagle DG, Aletaha D, Balanescu A, Balint PV, Bertheussen H, Boehncke WH, Burmester GR, Canete JD, Damjanov NS, Kragstrup TW, Kvien TK, Landewé RBM, Lories RJU, Marzo-Ortega H, Poddubnyy D, Rodrigues Manica SA, Schett G, Veale DJ, Van den Bosch FE, van der Heijde D, Smolen JS. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):700-712.
43. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, Kavanaugh A, Landewé R, Mease P, Sieper J, Stamm T, Wit M, Aletaha D, Baraliakos X, Betteridge N, Bosch FVD, Coates LC, Emery P, Gensler LS, Gossec L, Helliwell P, Jongkees M, Kvien TK, Inman RD, McInnes IB, Maccarone M, Machado PM, Molto A, Ogdie A, Poddubnyy D, Ritchlin C, Rudwaleit M, Tanew A, Thio B, Veale D, Vlam K, van der Heijde D. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target:

2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jan;77(1):3-17.

44. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, Mulherin DM, Kitas GD, Chakravarty K, Tom BD, O'Keefe AG, Maddison PJ, Scott DL. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Aug;51(8):1368-77.

45. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, Cathcart ES, Samuelson CO Jr, Solsky MA, Kaplan SB, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):376-81.

46. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol.* 2016 Feb;43(2):356-61.

47. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, Ritchlin CT, Helliwell PS, Liu L, Kricorian G, Chung JB. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jul;71(7):1112-1124

48. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, FitzGerald O, Johnsen A, Nys M, Banerjee S, Gladman DD. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Sep;76(9):1550-1558.

49. Siebert S, Millar NL, McInnes IB. Why did IL-23p19 inhibition fail in AS: a tale of tissues, trials or translation? *Ann Rheum Dis.* 2019 Aug;78(8):1015-1018.

50. Baeten D, Østergaard M, Wei JC, Sieper J, Järvinen P, Tam LS, Salvarani C, Kim TH, Solinger A, Datsenko Y, Pamulapati C, Visvanathan S, Hall DB, Aslanyan S, Scholl P, Padula SJ. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis.* 2018 Sep;77(9):1295-1302.

51. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet.* 2003 Jun 28;361(9376):2226-34.

52. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ; Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet.* 2002 Nov 2;360(9343):1347-60.

53. Renton A, Wall M, Lintott J. Economic growth and decline in mortality in developing countries: an analysis of the World Bank development datasets. *Public Health.* 2012 Jul;126(7):551-60.

54. Gavurova B, Khouri S, Kovac V, Ferkova M. Exploration of Influence of Socioeconomic Determinants on Mortality in the European Union. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Jun 30;17(13):4699.

55. World Health Organization. (2007). Prevention of cardiovascular disease : guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. World Health Organization.

56. Shanthi Mendis and A. Banerjee. Cardiovascular disease: equity and social determinants. In *Equity, Social Determinants and Public Health Programmes*. E. Blas & A. Kurup, Eds. 2010. WHO. Geneva.
57. Knut Lönnroth, Ernesto Jaramillo, Brian Williams, Chris Dye and Mario Raviglione. Tuberculosis: the role of risk factors and social determinants. In *Equity, Social Determinants and Public Health Programmes*. E. Blas & A. Kurup, Eds. 2010. WHO. Geneva.
58. Hanson C, Floyd K, Weil D. Tuberculosis in the poverty alleviation agenda. In: Raviglione M, ed. *TB: a comprehensive international approach*. New York, Informa Healthcare, 2006.
59. Annette David, Katharine Esson, Anne-Marie Perucic and Christopher Fitzpatrick. Tobacco use: equity and social determinants. In *Equity, Social Determinants and Public Health Programmes*. E. Blas & A. Kurup, Eds. 2010. WHO. Geneva.
60. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006 Nov;3(11):e442.
61. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Toloza S, da Rocha Castelar Pinheiro G, Lazovskis J, Hetland ML, Peets T, Immonen K, Maillefert JF, Drosos AA, Alten R, Pohl C, Rojkovich B, Bresnihan B, Minnock P, Cazzato M, Bombardieri S, Rexhepi S, Rexhepi M, Andersone D, Stropuviene S, Huisman M, Sierakowski S, Karateev D, Skacic V, Naranjo A, Baecklund E, Henrohn D, Gogus F, Badsha H, Mofti A, Taylor P, McClinton C, Yazici Y. Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST-RA database. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov;68(11):1666-72.
62. Putrik P, Ramiro S, Hifinger M, Keszei AP, Hmamouchi I, Dougados M, Gossec L, Boonen A. In wealthier countries, patients perceive worse impact of the disease although they have lower objectively assessed disease activity: results from the cross-sectional COMORA study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):715-20.
63. Putrik P, Ramiro S, Moltó A, Keszei AP, Norton S, Dougados M, van der Heijde D, Landewé RBM, Boonen A. Individual-level and country-level socioeconomic determinants of disease outcomes in SpA: multinational, cross-sectional study (ASAS-COMOSPA). *Ann Rheum Dis*. 2019 Apr;78(4):486-493
64. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, Sokka T, Pavlova M, Uhlig T, Boonen A; Working Group 'Equity in access to treatment of rheumatoid arthritis in Europe'. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):198-206.
65. Nikiphorou E, van der Heijde D, Norton S, Landewé RB, Molto A, Dougados M, Van den Bosch FE, Ramiro S. Inequity in biological DMARD prescription for spondyloarthritis across the globe: results from the ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Mar;77(3):405-411.
66. Gottlieb A, Gratacos J, Dikranian A, van Tubergen A, Fallon L, Emir B, Aikman L, Smith T, Chen L. Treatment patterns, unmet need, and impact on patient-reported outcomes of psoriatic arthritis in the United States and Europe. *Rheumatol Int*. 2019 Jan;39(1):121-130.
67. Puig L, van de Kerkhof PCM, Reich K, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Paul C. A European subset analysis from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis shows country-specific features: results from psoriasis patients in Spain. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jul;31(7):1176-1182.

68. Alten R, Conaghan PG, Strand V, Sullivan E, Blackburn S, Tian H, Gandhi K, Jugl SM, Deodhar A. Unmet needs in psoriatic arthritis patients receiving immunomodulatory therapy: results from a large multinational real-world study. *Clin Rheumatol*. 2019 Jun;38(6):1615-1626.
69. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):811-8.
70. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jul;62(7):965-9.
71. Gorlier C, Orbai AM, Puyraimond-Zemmour D, Coates LC, Kiltz U, Leung YY, Palominos P, Cañete JD, Scrivero R, Balanescu A, Dernis E, Tälli S, Ruysen-Witrand A, Soubrier M, Aydin SZ, Eder L, Gaydukova I, Lubrano E, Kalyoncu U, Richette P, Husni ME, de Wit M, Smolen JS, Gossec L. Comparing patient-perceived and physician-perceived remission and low disease activity in psoriatic arthritis: an analysis of 410 patients from 14 countries. *Ann Rheum Dis*. 2019 Feb;78(2):201-208.
72. Groll DL, To T, Bombardier C, Wright JG. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *J Clin Epidemiol*. 2005 Jun;58(6):595-602.
73. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 May 15;59(5):686-91.
74. Cauli A, Gladman DD, Mathieu A, Olivieri I, Porru G, Tak PP, Sardu C, Ujfalussy I, Scarpa R, Marchesoni A, Taylor WJ, Spadaro A, Fernández-Sueiro JL, Salvarani C, Kalden JR, Lubrano E, Carneiro S, Desiati F, Flynn JA, D'Angelo S, Vacca A, VAN Kuijk AW, Catanoso MG, Gruenke M, Peluso R, Parsons WJ, Ferrara N, Contu P, Helliwell PS, Mease PJ; GRAPPA 3PPSA Study Group. Patient global assessment in psoriatic arthritis: a multicenter GRAPPA and OMERACT study. *J Rheumatol*. 2011 May;38(5):898-903.
75. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):137-45.
76. Mease PJ, Woolley JM, Bitman B, Wang BC, Globe DR, Singh A. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. *J Rheumatol*. 2011 Nov;38(11):2461-5.
77. Pincus T, Maclean R, Yazici Y, Harrington JT. Quantitative measurement of patient status in the regular care of patients with rheumatic diseases over 25 years as a continuous quality improvement activity, rather than traditional research. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Nov-Dec;25(6 Suppl 47):69-81.
78. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, Braun J, Kalyoncu U, Scrivero R, Maccarone M, Carton L, Otsa K, Sooäär I, Heiberg T, Bertheussen H, Cañete JD, Sánchez Lombarte A, Balanescu A, Dinte A, de Vlam K, Smolen JS, Stamm T, Niedermayer D, Békés G, Veale D, Helliwell P, Parkinson A, Luger T, Kvien TK; EULAR PsAID Taskforce. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1012-9.

79. Orbai AM, Holland R, Leung YY, Tillett W, Goel N, Christensen R, McHugh N, Gossec L, de Wit M, Højgaard P, Coates LC, Mease PJ, Birt J, Fallon L, FitzGerald O, Ogdie A, Shea B, Strand V, Duffin KC, Tugwell P, Beaton D, Gladman DD. PsAID12 Provisionally Endorsed at OMERACT 2018 as Core Outcome Measure to Assess Psoriatic Arthritis-specific Health-related Quality of Life in Clinical Trials. *J Rheumatol*. 2019 Aug;46(8):990-995.
80. Tubach F, Ravaud P, Martin-Mola E, Awada H, Bellamy N, Bombardier C, Felson DT, Hajjaj-Hassouni N, Hochberg M, Logeart I, Matucci-Cerinic M, van de Laar M, van der Heijde D, Dougados M. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: Results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Nov;64(11):1699-707.
81. Wariaghli G, Allali F, Idrissi Z, Berrada K, Hmamouchi I, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Evaluation and stability of the Patient Acceptable Symptom State (PASS) over time in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jan-Feb;30(1):106-9.
82. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):811-8.
83. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jul;62(7):965-9.
84. World Economic Outlook database, 2017, Gross domestic product per capita, current prices, U.S. dollars, International Monetary Fund.
85. Cohen, Jacob (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Routledge. ISBN 978-1-134-74270-7.
86. Queiro R, Cañete JD, Montilla C, Abad MA, Montoro M, Gómez S, Cábez A; MAAPS Study Group. Very Low Disease Activity, DAPSA Remission, and Impact of Disease in a Spanish Population with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2019 Jul;46(7):710-715.
87. Coates LC, Gottlieb AB, Merola JF, Boone C, Szumski A, Chhabra A. Comparison of Different Remission and Low Disease Definitions in Psoriatic Arthritis and Evaluation of Their Prognostic Value. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):160-165.
88. Lubrano E, Perrotta FM, Scriffignano S, Coates LC, Helliwell P. Sustained Very Low Disease Activity and Remission in Psoriatic Arthritis Patients. *Rheumatol Ther*. 2019 Dec;6(4):521-528.
89. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, Kavanaugh A, Landewé R, Mease P, Sieper J, Stamm T, Wit M, Aletaha D, Baraliakos X, Betteridge N, Bosch FVD, Coates LC, Emery P, Gensler LS, Gossec L, Helliwell P, Jongkees M, Kvien TK, Inman RD, McInnes IB, Maccarone M, Machado PM, Molto A, Ogdie A, Poddubnyy D, Ritchlin C, Rudwaleit M, Tanew A, Thio B, Veale D, Vlam K, van der Heijde D. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):3-17.

90. Aletaha D, Husni ME, Merola JF, Ranza R, Bertheussen H, Lippe R, Young PM, Cappelleri JC, Brown TM, Ervin C, Hsu MA, Fallon L. Treatment Mode Preferences in Psoriatic Arthritis: A Qualitative Multi-Country Study. *Patient Prefer Adherence*. 2020 Jun 8;14:949-961.
91. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, Heijde DV, Gossec L. How are enthesitis, dactylitis and nail involvement measured and reported in recent clinical trials of psoriatic arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):782-783.
92. Swift R. The relationship between health and GDP in OECD countries in the very long run. *Health Econ*. 2011 Mar;20(3):306-22.
93. Papanicolas I, Woskie LR, Jha AK. Health Care Spending in the United States and Other High-Income Countries. *JAMA*. 2018 Mar 13;319(10):1024-1039.
94. Ugarte-Gil MF, Silvestre AM, Pons-Estel BA. Access to an optimal treatment. Current situation. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar;34 Suppl 1(Suppl 1):S59-66.
95. Jönsson B, Kobelt G, Smolen J. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: uptake of new therapies. *Eur J Health Econ*. 2008 Jan;8 Suppl 2:S61-86.
96. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem*. 2018 Oct 5;158:502-516.
97. Meisters R, Putrik P, Ramiro S, Hifinger M, Keszei AP, van Eijk-Hustings Y, Woolf AD, Smolen JS, Stamm TA, Stoffer-Marx M, Uhlig T, Moe RH, de Wit M, Tafaj A, Mukuchyan V, Studenic P, Verschueren P, Shumnalieva R, Charalambous P, Vencovský J, Varvouni M, Kull M, Puolakka K, Gossec L, Gobejishvili N, Detert J, Sidiropoulos P, Péntek M, Kane D, Scirè CA, Arad U, Andersone D, van de Laar M, van der Helm-van Mil A, Głuszko P, Cunha-Miranda L, Berghea F, Damjanov NS, Tomšič M, Carmona L, Turesson C, Ciurea A, Shukurova S, Inanc N, Verstappen SM, Boonen A; Working group. EULAR/eumusc.net standards of care for rheumatoid arthritis: cross-sectional analyses of importance, level of implementation and care gaps experienced by patients and rheumatologists across 35 European countries. *Ann Rheum Dis*. 2020 Nov;79(11):1423-1431.
98. Cobo-Ibáñez T, Villaverde V, Seoane-Mato D, Muñoz-Fernández S, Guerra M, Del Campo PD, Cañete JD. Multidisciplinary dermatology-rheumatology management for patients with moderate-to-severe psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2016 Feb;36(2):221-9.
99. Gratacós J, Luelmo J, Rodríguez J, Notario J, Marco TN, de la Cueva P, Busquets MP, Font MG, Joven B, Rivera R, Vega JLA, Álvarez AJC, Parera RS, Carrascosa JCR, Martínez FJR, Sánchez JP, Olmos CF, Pujol C, Galindez E, Barrio SP, Arana AU, Hergueta M, Coto P, Queiro R. Standards of care and quality indicators for multidisciplinary care models for psoriatic arthritis in Spain. *Rheumatol Int*. 2018 Jun;38(6):1115-1124.
100. Bakirci S, Ayan G, Gazel U, Tinazzi I, Solmaz D, Kasapoglu E, Kalyoncu U, Aydin SZ. Patient characteristics and minimal disease activity in psoriatic arthritis: a transcontinental comparison. *Clin Rheumatol*. 2021 Feb 17. doi: 10.1007/s10067-021-05648-0. Epub ahead of print.

101. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, Kunst AE; European Union Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med*. 2008 Jun 5;358(23):2468-81.
102. Marmot M; Commission on Social Determinants of Health. Achieving health equity: from root causes to fair outcomes. *Lancet*. 2007 Sep 29;370(9593):1153-63.
103. Gumà J, Solé-Auró A, Arpino B. Examining social determinants of health: the role of education, household arrangements and country groups by gender. *BMC Public Health*. 2019 Jun 6;19(1):699.
104. Putrik P, Ramiro S, Keszei AP, Hmamouchi I, Dougados M, Uhlig T, Kvien TK, Boonen A. Lower education and living in countries with lower wealth are associated with higher disease activity in rheumatoid arthritis: results from the multinational COMORA study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):540-6.
105. Lozano R et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095-128.
106. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. WHO, Switzerland (2014).
107. Watts N, Adger WN, Agnolucci P, Blackstock J, Byass P, Cai W, Chaytor S, Colbourn T, Collins M, Cooper A, Cox PM, Depledge J, Drummond P, Ekins P, Galaz V, Grace D, Graham H, Grubb M, Haines A, Hamilton I, Hunter A, Jiang X, Li M, Kelman I, Liang L, Lott M, Lowe R, Luo Y, Mace G, Maslin M, Nilsson M, Oreszczyn T, Pye S, Quinn T, Svensdotter M, Venevsky S, Warner K, Xu B, Yang J, Yin Y, Yu C, Zhang Q, Gong P, Montgomery H, Costello A. Health and climate change: policy responses to protect public health. *Lancet*. 2015 Nov 7;386(10006):1861-914.
108. Palominos PE, Gasparin AA, de Andrade NPB, Xavier RM, da Silva Chakr RM, Igansi F, Gossec L. Fears and beliefs of people living with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Adv Rheumatol*. 2018;58(1):1.
109. Hifinger M, Putrik P, Ramiro S, Keszei AP, Hmamouchi I, Dougados M, Gossec L, Boonen A. In rheumatoid arthritis, country of residence has an important influence on fatigue: results from the multinational COMORA study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(4):735-44.
110. Gossec L, Chauvin P, Saraux A, Hudry C, Cukierman G, de Chalus T, Dreuillet C, Saulot V, Tong S, Russo-Marie F, Joubert JM, Berenbaum F. Development and psychometric validation of a patient-reported outcome measure to assess fears in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis: the Fear Assessment in Inflammatory Rheumatic diseases (FAIR) questionnaire. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):258-263.

## VII/ Annexe : article soumis dans la revue Rheumatology (Oxford)

**Title: Disparities in health care in psoriatic arthritis, an analysis of 439 patients from 13 countries**

Florian Lucasson<sup>1</sup>, Uta Kiltz<sup>2</sup>, Umut Kalyoncu<sup>3</sup>, Ying-Ying Leung<sup>4</sup>, Penelope Palominos<sup>5</sup>, Juan D Cañete<sup>6</sup>, Rossana Scrivo<sup>7</sup>, Andra Balanescu<sup>8</sup>, Emmanuelle Dernis<sup>9</sup>, Sandra Meisalu<sup>10</sup>, Adeline Ruysse-Witrand<sup>11</sup>, Martin Soubrier<sup>12</sup>, Sibel Aydin<sup>13</sup>, Lihi Eder<sup>14</sup>, Inna Gaydukova<sup>15</sup>, Ennio Lubrano<sup>16</sup>, Pascal Richette<sup>17</sup>, M. Elaine Husni<sup>18</sup>, Laura C Coates<sup>19</sup>, Maarten de Wit<sup>20</sup>, Josef S. Smolen<sup>21</sup>, Ana-Maria Orbai<sup>22</sup>, Laure Gossec<sup>1, 23</sup>

### Affiliations

1. Sorbonne Université, INSERM UMR-S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Paris, France
2. Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne and Ruhr-Universität Bochum, Germany
3. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Ankara, Turkey
4. Singapore General Hospital, Duke-NUS Medical School, Singapore
5. Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil
6. Servicio de Reumatología, Hospital Clínic and IDIBAPS, Barcelona, Spain
7. Rheumatology Unit, Department of Clinical Internal, Anesthesiological and Cardiovascular Sciences, Sapienza Università di Roma, Rome, Italy
8. "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Department of Internal Medicine and Rheumatology, "Sf. Maria" Hospital, Bucharest, Romania
9. Rheumatology Unit, Le Mans General Hospital, Le Mans, France
10. East-Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia
11. Toulouse University Hospital, Centre d'Investigation Clinique de Toulouse CIC1436, Inserm, Paul Sabatier University, Toulouse, France
12. Gabriel Montpied Hospital, Clermont Ferrand, France
13. University of Ottawa, the Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Canada
14. Women's College Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
15. North-western State medical university, St.Petersburg, Russia
16. Academic Rheumatology Unit, Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute "Vincenzo Tiberio", University of Molise, Campobasso, Italy.
17. Hôpital Lariboisière, service de rhumatologie, Paris, France ; Université de Paris; INSERM UMR1132 Bioscar, Paris, France
18. Cleveland Clinic, Department of Rheumatic and Immunologic Diseases, Cleveland, USA
19. Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, Oxford, UK
20. Patient research partner, Netherlands
21. Division of Rheumatology, Department of Medicine 3, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
22. Johns Hopkins University School of Medicine, Division of Rheumatology, Psoriatic Arthritis Program, Baltimore, MD, USA
23. Pitié Salpêtrière hospital, APHP. Sorbonne Université, Rheumatology department, Paris, France

**Key Indexing Terms:** Arthritis, Psoriatic; Healthcare Disparities; Health Status; Disease Activity

## INTRODUCTION

Disparities in health are important and pose a challenge for public policies. A country's wealth is a major factor explaining health disparities. Gross Domestic Product (GDP) and GDP per capita play a role in the health status of populations.(1) A striking example is the number of children's death each year which occur almost only in poor countries: 6 countries account for 50% of worldwide deaths in children younger than 5 years.(2) An analysis of the World Bank also showed that, in 2000, a 1% difference in GDP was associated with 12%-14% difference in life expectancy at birth.(3)

Healthcare disparities can be explained by several factors, including access to care, healthcare provider choices and patient-related factors. For instance, while cardiovascular diseases account for 30% of annual global mortality, there are substantive equity gaps, particularly pronounced in low-income countries, in the implementation of cost-effective interventions and provision of quality care, for example access to stroke unit care is limited for low-income countries.(4) Barriers to the implementation of recommended management strategies can come from physicians, linked to impracticality of some of the recommendations but also disagreement with disease activity measures.(5,6) From the patients' perspective, fears and beliefs about disease and treatment, which are partly cultural, influence global impact of disease, adherence to therapy and coping patterns.(7,8,9,10)

In rheumatology, health disparities may influence two dimensions: disease status (i.e., disease activity and impact) and access to treatment. For axial and peripheral spondyloarthritis (SpA), disease activity and disease impact appear higher in lower GDP/capita countries.(11) In rheumatoid arthritis (RA), patients from wealthier countries appear to have lower disease activity though results are conflicting regarding disease impact.(12,13) Regarding access to treatment, in Europe in 2013, among 46 countries, 10 countries did not reimburse biologic disease-modifying drugs (bDMARDs) for RA, and patients with RA in lower GDP/capita countries had less access to bDMARDs.(14) Similarly, in SpA a lower use of bDMARDs and a higher use of conventional synthetic DMARDs (csDMARDs) was observed in countries with lower GDP in 2015.(15)

Psoriatic arthritis (PsA) is a complex inflammatory disease that presents a wide spectrum of clinical patterns (16) and differing management recommendations, which may lead to country disparities.(17,18) In PsA, given the lack of large cohorts or real-world datasets, health disparities across countries have been little explored.(19,20,21)

To assess health disparities in PsA, it is of interest to explore disease activity, in particular using the Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA) score or Minimal Disease Activity (MDA) binary classification (22,23), disease impact, through patient-reported outcomes (PROs), treatment use and the proportion of patients with moderate to high disease activity and no bDMARDs, which may reflect suboptimal management.

The primary objective of this study was to analyse the differences between countries in PsA outcomes and treatment choices, and to explore the role of GDP/capita in these differences.

## METHODS

### Study population and study design

The Remission/Flare in PsA (ReFlaP) study was a prospective, multicentre international, observational study as reported elsewhere.(24-27) Briefly, the study took place in 21 centres in 14 countries, including 8 countries across Europe (Austria, Estonia, France, Germany, Italy, Romania, Spain and the United Kingdom [UK]), Brazil, Canada, Russia, Singapore, Turkey and the United States of America (USA) between June 2017 and August 2018 (NCT03119805). In this analysis, one country (Austria) was excluded due to insufficient recruitment (7 patients). Consecutive adult patients with a diagnosis

of PsA as defined by their rheumatologist and more than 2 years of disease duration were recruited. All patients granted informed consent, with ethical committee approval at each site.

## **Data collection**

### *GDP/capita*

Countries were ordered by GDP/capita, according to the International Monetary Fund 2017 database.(28) Countries were analysed separately, and classified into tertiles by GDP/capita.

### *Disease activity and disease impact*

PsA disease activity was assessed using DAPSA (continuous score) and MDA (yes/no).(17,22,23) DAPSA is calculated as the sum of 66 swollen joint count (SJ66) and 68 tender joint count (TJC68), patient-reported pain, patient global assessment (PGA) and C-reactive protein (CRP, mg/dL). A DAPSA score less than 4 represents remission, and a score less than 14 represents low disease activity.(22) MDA includes seven PsA disease activity criteria; if five out of seven are met, the patient is considered in MDA. Tender and swollen joint count, dactylitis, tender enthesal points (Leeds enthesitis index) (29), body surface area of psoriasis, CRP and physician global assessment of PsA were also analysed separately.

Disease impact was assessed through the PsA Impact of Disease questionnaire, PsAID12, which comprises 12 questions on the impact of PsA (range, 0-10 where higher numbers indicate worse status), Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Patient Global Assessment (PGA) (30-33)

### *Treatments*

Current csDMARD intake was collected (methotrexate, leflunomide, sulfasalazine and other csDMARDs). Current bDMARDs were also collected (TNF alpha inhibitors, ustekinumab, secukinumab and other bDMARDs) as well as JAK inhibitors (as free text) and current oral glucocorticoids.

In order to better analyse inequalities in the management of PsA, we explored patients with significant disease activity (i.e., moderate to severe disease activity) according to DAPSA (DAPSA>14) and as sensitivity analysis, patients not in Moderate Disease Activity, who did not receive bDMARDs at the time of the visit. We considered these exploratory endpoints as a potential surrogate of suboptimal management. The decision to intensify the treatment at the visit due to disease activity was also collected.

### *Other data collected*

General characteristics collected included demographic characteristics such as age, sex and disease characteristics such as disease duration. A validated comorbidity index was also collected (Groll Functional Comorbidity Index).(34)

## **Statistical analysis**

Patients were analysed per country and compared between the 3 tertiles of GDP/capita by parametric and non-parametric tests. Exploratory analyses were performed on men and women separately. Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation (SD), median and interquartile range (IQR) and were compared by Kruskal-Wallis test or Mann-Whitney-Wilcoxon test, as appropriate. Qualitative variables were expressed as numbers and percentages and were compared by chi-square test. Cohen's effect size was calculated for quantitative variables assessing disease activity and impact, comparing the lowest GDP/capita tertile to the two other tertiles.(35) There was no imputation of missing data. Patients with missing data for DAPSA, MDA or physician global assessment were excluded from the disease activity analysis. Patients with bDMARDs missing data were excluded from the treatment analysis.

## Ethics

The ReFlap study was approved by the Institutional Review Board at the coordinating site (Sorbonne Université, Paris, France) and at each participating site (Austria – Ethik Kommission Medizinische Universität Wien, Brazil - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep, Canada – Ottawa Health Science Network Research Ethics Board and Women’s College Hospital Research Ethics Board, Estonia – Tallinna Meditsiiniuuringute Eetikakomitee, France – Comité de Protection des Personnes du Sud-Ouest et Outre-Mer 4, Germany – Ethik Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität, Italy – Comitato Etico dell’Università Sapienza, Romania – Consiliu Etic al Spitalului Clinic Sfanta Maria, Russia - VI Razumovskyy Saratov State Medical University Ethics Committee, Singapore – Singhealth centralized institutional review board (CIRB), Spain – Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Clinic de Barcelona, Turkey – T.C. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, UK – South Central Oxford A Research Ethics Committee, USA – Cleveland Clinic Institutional Review Board, Johns Hopkins Medicine Institutional Review Board). Informed written consent was obtained from the subjects.

## RESULTS

Among the 459 patients included in 13 countries, 439 had disease activity data available and 410 had treatment data available. In the disease activity population, there were 218 men (50.6%), mean age was 52.3 (SD 12.6) years and mean disease duration was 10.1 (SD 8.1) years. The treatment population was globally similar to the disease activity population (data not shown). Countries were ordered by GDP/capita and classified into tertiles (lowest tertile: Brazil, Turkey, Russia, Romania and Estonia; middle tertile: Spain, Italy, UK and France; highest tertile: Canada, Germany, USA and Singapore). In the tertile of countries with the lowest GDP/capita, there were fewer men (36.8%), patients were slightly younger (mean age 49.6 (SD 12.3) years) than in the other tertiles; disease duration was longer than in countries with high GDP/capita but shorter than in countries with middle GDP/capita (Table 1).

### *Disease activity*

Disease activity was highest in the lowest GDP/capita countries (Table 1 and Figure 1). DAPSA remission was achieved by only 7.0% of patients in the tertile of countries with low GDP/capita, versus 29.1% and 16.8% in middle and high GDP/capita tertile respectively ( $p < 0.001$ ). The range of DAPSA remission was 2.9% (Germany) to 43.3% (Spain) (Supplementary Table 1). Mean DAPSA was highest in Russia and lowest in Spain (Figure 1). Similar results were observed with MDA, attained in 18.4%, 49.5% and 41.3% of patients in the lowest to highest GDP/capita tertiles, respectively ( $p < 0.001$ ).

Components of disease activity were worse in the lowest tertile of GDP/capita, in particular for swollen joint count and body surface area of psoriasis (Table 1). The only exceptions were dactylitis and the Leeds enthesitis index which were similar across all tertiles. Effect sizes comparing the lowest tertile of GDP/capita to the other tertiles ranged 0.19 to 0.40 for joint counts, skin and DAPSA (Table 1 and Supplementary Table 2). The effect size was non-significant for enthesitis and CRP (Table 1 and Supplementary Table 2). While there were some differences between men and women, they did not affect the overall association with country GDP/ capita (data not shown).

### *Disease impact*

Disease impact was worst in the lowest GDP/capita countries (Table 1). In these countries, PsAID12 score was  $\leq 4.0$  (acceptable patient symptom state) in 64.0%, 80.8% and 74.6% of patients in the lowest to highest GDP/capita tertiles respectively. PGA was also higher in the lowest GDP/capita tertile (Table 1). The impact in terms of functional capacity was more significant in the lowest tertile

of GDP/capita (Table 1). The lowest GDP/capita tertile had a small to moderate effect size on PROs with an effect size ranging 0.48 to 0.50 (Table 1 and Supplementary Table 2).

### *Treatment*

There was a slightly lower prescription of bDMARDs in the lowest tertile of GDP/capita, not reaching statistical significance, with an overall mean of 61.0% (Table 2). Regarding csDMARDs, methotrexate use was higher in the lowest GDP/capita tertile: 63.3% in the lowest GDP/capita tertile, versus 46.5% in the middle tertile and 52% in the highest tertile ( $p=0.035$ ) (Table 2). Use of oral glucocorticoids was higher in the lowest and the highest GDP/capita tertiles reaching almost 26% of patients (Table 2).

The overall rate of no bDMARDs use in patients with moderate and high disease activity (DAPSA $>14$ ) was 18.5% (76/410) (Table 2). This rate ranged from 6.9% (Spain) to 40.0% (Russia): Figure 2. A link was seen with the country and the tertiles of countries according to GDP/capita, with a rate close to 30.0% of no bDMARDs + DAPSA $>14$  patients in the lowest GDP/capita tertile (Table 2 and Figure 2). Similar results were seen for patients not in MDA and no bDMARDs. The overall rate of no bDMARDs use in patients not in MDA was 25.9% (106/410) with percentages ranging from 17.8% in the highest tertile to 41.6% in the lowest tertile of GDP/capita ( $p<0.001$ ).

Of note, 40 of these 76 patients (52.6%) were proposed treatment intensification during the visit.

Among no bDMARDs + DAPSA $>14$  patients, functional capacity was lower than in the other patients, as expected (mean HAQ-DI 1.0 (SD 0.6) versus 0.6 (SD 0.6) respectively,  $p<0.001$ ).

## **DISCUSSION**

In this study exploring differences of disease patterns and treatment choices in PsA between 13 countries, we observed that in the lowest GDP/capita countries, patients had higher disease activity levels, measured by DAPSA and MDA, but also by components of disease activity, in particular swollen joint count and body surface area of psoriasis, as well as higher patient-reported disease impact. In addition, outcomes regarding disease activity and impact were not better in the highest tertile compared to the middle tertile of GDP/capita. Furthermore, PsA patients with high or moderate disease activity were less likely to be treated with bDMARDs in low GDP/capita countries.

This analysis has strengths and limitations. Recruitment occurred in tertiary care centres, leading to a high rate of patients receiving bDMARDs, which may limit external validity. Nevertheless, the international large-scale recruitment of consecutive patients with PsA improves generalizability. The number of patients in each country was limited and some countries were overrepresented; however, frequencies of DAPSA remission and MDA were globally similar to other studies, which supports the validity of the present findings.(36,37) Despite the fact that countries from Europe and North America were overrepresented in this analysis, our sample of countries had a wide range of GDP/capita. The cross-sectional nature of our data allows a snapshot of PsA management. In PsA studies, given the lack of consensus, it is difficult to choose a definition of remission; the scores used in this analysis, DAPSA and MDA, are recommended by the international T2T taskforce.(17,38) Patients with moderate to high disease activity and no bDMARDs were analysed as a potential surrogate of suboptimal management. However, the absence of prescription of bDMARDs can be explained by elements other than disease activity, such as the existence of contraindications, patient choice or a too high out-of-pocket cost for the patient. Some of these elements are difficult to assess and they were not collected in the present study.(17,39)

We evidenced higher disease activity in lower GDP/capita countries. This finding in PsA is consistent with previous studies in different rheumatic diseases. Indeed, in the large-scale QUEST-RA and ASAS-COMOSPA studies (6004 RA patients and 3370 SpA patients respectively), patients in low GDP countries had higher disease activity levels.(11,12) In PsA, few studies have been conducted on this

subject. A survey compared differences between patients in Spain and in other European countries, but only for skin psoriasis.(20) In a multinational study of 3714 patients across 18 countries, patients failing to respond to immunomodulatory treatment had worse disease severity according to physician global assessment, in Turkey and Middle Eastern countries.(21) These studies did not explore the full spectrum of the disease across countries. In our analysis, patient-perceived impact, physician global assessment, swollen joint count and skin disease were higher in lower GDP/capita countries whereas enthesitis and CRP were not, with the highest differences observed for PROs and physician global assessment, as evidenced by effect sizes. Our initial hypothesis was that disease activity would be higher in lower GDP/capita countries whereas disease impact might be higher in the richer countries, since expectations differ across cultures and countries.(13) However, this was not confirmed. This indicates a coherence between activity and impact in PsA. Enthesitis is a complex manifestation to assess (40), and was not different across countries.

It is noteworthy that outcomes regarding disease activity as well as disease impact were not better, and perhaps even slightly worse, for patients living in the highest tertile compared to the middle tertile of GDP/capita. If this finding is confirmed in wider studies, an explanation for this result could be that care in tertiary centres from the middle GDP/capita tertile may be similar to the highest GDP/capita tertile . Another explanation could be that there is variability between countries in health coverage and reimbursement rules, with high out-of-pocket expenses in some of the highest tertile countries, leading to a lack of care for some patients .

Our main finding is that a patient's country plays a role in their PsA outcomes. In this analysis we explored the role of the country's wealth represented by GDP/capita. Indeed, a country's GDP and GDP/capita have a major influence on health although the link is complex .(41,42) Limited access to some treatments in some GDP/capita countries has been well-documented.(14,15) In our analysis, there was not a linear relationship between GDP and access to treatment . Access to treatment is determined by several factors, including availability, pricing/funding, and acceptability.(43) Availability is affected by market size and health policies related to low income and a low percentage of the GDP allocated to health budgets. Thus, even in some middle or high GDP/capita countries, the number of biologic options can be limited. Pricing/funding is particularly important in low-income countries; in 2007, for RA, the average price of bDMARDs as well as the average expenditure per patient were negatively associated with GDP/capita.(44) Acceptability is a more complex concept which involves physician and patient barriers.(24)

Regarding treatment use, we found that bDMARDs were prescribed similarly in all GDP/capita tertiles whereas methotrexate was more frequent in the lower GDP/capita countries. However, disease activity and impact were worse in these lower GDP/capita countries despite a greater prescription of treatments. This may indicate that physicians may not always prescribe treatment in line with current recommendations. In such a case, patients who should benefit from bDMARDs may be receiving csDMARDs instead. The rate of patients with significant disease activity and no bDMARDs in lower GDP/capita countries would support this hypothesis. However, we did not collect treatment dose which could be a factor explaining outcomes' differences between countries. Indeed, physicians may prescribe methotrexate at lower, and therefore less effective, doses in some countries, due to fear of adverse effects for instance.(45) Use of biosimilars and actual intake of treatment (adherence) were also not collected .

Patient factors may play a role in countries differences. Given the heterogeneity of PsA, genetic factors and disease presentation vary across countries and may influence outcomes.(46 ) Patients' lifestyle, as well as personal socio-economic and educational status could influence quality of care since a social gradient in health runs from top to bottom of the socioeconomic range (the lower an individual's socioeconomic position the worse their health) and affects all countries.(47,48) Quality of care is also affected by patient barriers regarding PsA management which stem from fears and

beliefs about drugs or disease and are partly cultural.(7) Finally, culture and environment may also drive differences across countries.

In conclusion, differences were found across countries and may be related to health care systems (affordability and availability of health care), patient factors (acceptability of care, lifestyle) and physician factors (compliance with recommendations). These country differences should be confirmed by wide-scale systematic studies. If confirmed, directions for the future include political measures to generalise access to drugs, patient education programs and dissemination of management recommendations. Such projects would promote more equity in health care in rheumatology.

**Table 1. Characteristics, disease activity and disease impact of 439 PsA patients from 13 countries grouped by GDP/capita**

	Patients in lowest country GDP/capita tertile (N=114)	Patients in middle country GDP/capita tertile (N=182)	Patients in highest country GDP/capita tertile (N=143)	p value between the tertiles {Effect size <sup>a</sup> [95% CI]}
<b>Patients characteristics</b>				
Age (years), mean (SD)	49.6 (12.3)	54 (12.4)	52.2 (12.7)	0.029
Gender male, n (%)	42 (36.8)	105 (60.0)	71 (50.0)	<0.001
Disease duration (years), mean (SD)	9.6 (7.0)	11.9 (8.6)	8.1 (7.6)	<0.001
Groll comorbidity index, mean (SD)	1.5 (2.3)	0.6 (0.9)	1.2 (1.4)	<0.001
<b>Disease activity</b>				
MDA state attained, n (%)	21 (18.4)	90 (49.5)	59 (41.3)	<0.001
DAPSA remission, n (%)	8 (7.0)	53 (29.1)	24 (16.8)	<0.001
DAPSA, mean (SD)	21.2 (20.4)	13.6 (15.5)	15.8 (14.5)	<0.001 {0.40 [0.19;0.62]}
Swollen joint count (0-66), mean (SD)	3.8 (11.1)	1.2 (5.4)	2.1 (3.7)	<0.001 {0.31 [0.10;0.53]}
Tender joint count (0-68), mean (SD)	5.7 (10.3)	3.3 (7.8)	4.9 (9.1)	0.002 {0.19 [-0.02;0.40]}
Current dactylitis, n (%)	8 (7.1)	8 (4.5)	11 (7.9)	0.416
Leeds enthesitis index, mean (SD)	0.6 (1.4)	0.5 (1.2)	0.6 (1.4)	0.325 {0.08 [-0.14;0.29]}
Body surface area of psoriasis $\geq$ 5%, n (%)	20 (17.5)	14 (7.7)	8 (5.6)	0.003 {0.39 [0.17;0.60]}
Elevated C-reactive protein (CRP>5mg/L), n (%)	10 (8.8)	15 (8.2)	2 (1.4)	0.016 {0.06 [-0.16;0.27]}
Physician global assessment of PsA (0-10), mean (SD)	4.1 (2.5)	2.6 (2.5)	2.9 (2.4)	<0.001 {0.58 [0.36;0.79]}
<b>Disease impact</b>				
PsAID12 (0-10), mean (SD)	4.3 (2.4)	2.9 (2.3)	3.3 (2.5)	<0.001 {0.50 [0.28;0.72]}
Patient global assessment of PsA (0-10), mean (SD)	5.1 (2.6)	3.5 (2.8)	4.0 (3.0)	<0.001 {0.49 [0.28;0.71]}
HAQ (0-3), mean (SD)	0.9 (0.7)	0.5 (0.6)	0.7 (0.7)	<0.001 {0.48 [0.26;0.69]}

PsA: Psoriatic Arthritis, GDP: Gross Domestic Product, MDA: Minimal Disease Activity, DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis, PsAID: PsA Impact of Disease questionnaire, HAQ: Health Assessment Questionnaire. Lowest country GDP/capita tertile: Brazil, Turkey, Russia, Romania, Estonia; middle tertile: Spain, Italy, UK, France; highest tertile: Canada, Germany, USA and Singapore

Data were missing for age (n=12), gender (n=8), disease duration (n=14) and PsAID12 (n=1). Percentage of male are percentages of available data.

a. Effect size [95% confidence interval) comparing the lowest GDP/capita tertile to the two others tertiles (see also supplementary online Table 1).

**Table 2. Treatment use in 13 countries in 410 patients, grouped by GDP/capita**

	Overall (N=410)	Patients in lowest country GDP/capita tertile (N=101)	Patients in middle country GDP/capita tertile (N=180)	Patients in highest country GDP/capita tertile (N=129)	p value between the tertiles
bDMARDs use, n (%)	250 (61.0)	54 (53.5)	113 (62.8)	83 (64.3)	0.197
csDMARDs use, n (%)	237 (61.4)	67 (72.8)	93 (54.7)	77 (62.1)	0.016
Methotrexate use, n (%)	200 (52.2)	57 (63.3)	79 (46.5)	64 (52.0)	0.035
Oral glucocorticoids use, n (%)	64 (17.5)	21 (25.6)	19 (11.6)	24 (20.0)	0.016
High or moderate disease activity (DAPSA>14) and no bDMARD use, n (%)	76 (18.5)	30 (29.7)	27 (15.0)	19 (14.7)	0.004 <sup>a</sup>

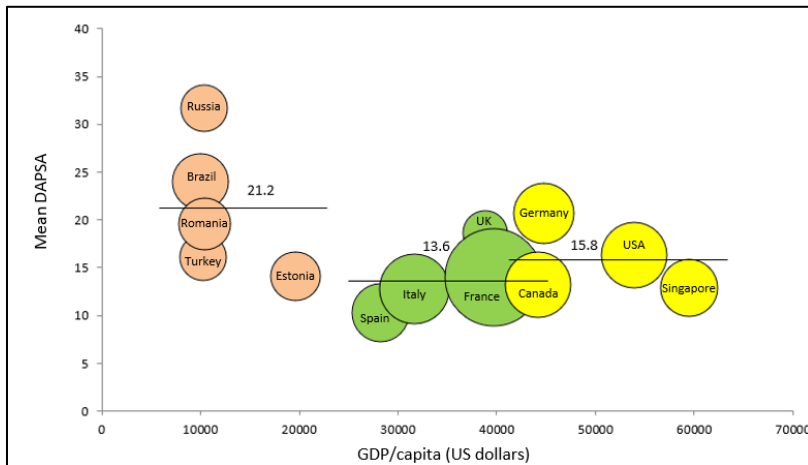
GDP: Gross Domestic Product, PsA: Psoriatic Arthritis, csDMARDs: conventional synthetic disease modifying drugs, bDMARDs: biologic disease modifying drugs.

Lowest country GDP/capita tertile: Brazil, Turkey, Russia, Romania, Estonia; middle tertile: Spain, Italy, UK, France; highest tertile: Canada, Germany, USA and Singapore.

Data were missing for glucocorticoids (n=44), csDMARDs (n=24) and methotrexate (n=27). Percentages are percentages of available data.

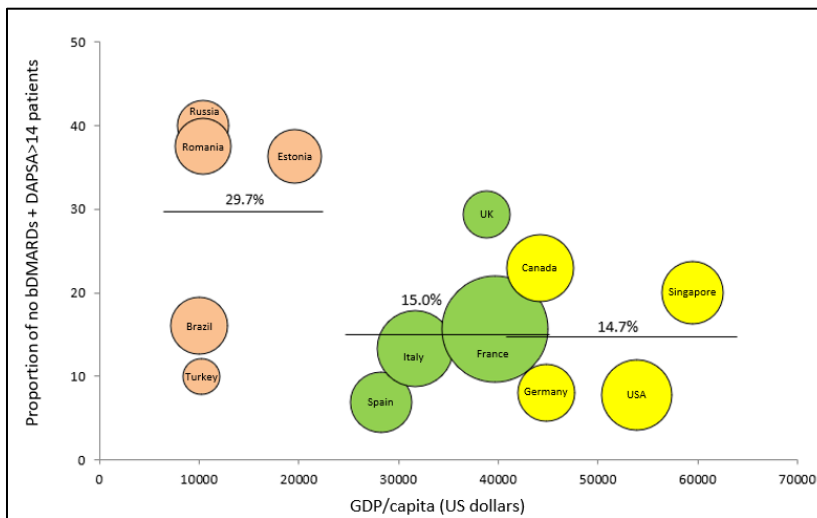
a. Specific comparisons were made between tertiles: Lowest vs. Middle (p value=0.009), Lowest vs. Highest (p value=0.007), Middle vs. Highest (p value=0.882)

**Figure 1. Mean DAPSA mapped against country GDP/capita for PsA patients from 13 countries**



DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis, GDP: Gross Domestic Product, PsA: Psoriatic Arthritis. The size of the bubble represents the number of patients per country (range, 18 to 89, total: 439). The horizontal lines represent the mean DAPSA for each GDP/capita tertile.

**Figure 2. Proportion of PsA patients with moderate to high disease activity (DAPSA>14) not receiving a bDMARD in 13 countries, ordered by increasing GDP/capita.**



PsA: Psoriatic Arthritis, DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis, bDMARD: biologic disease modifying drug, GDP: Gross Domestic Product.

The size of the bubble represents the number of patients per country (range, 10 to 89, total 410). The horizontal lines represent the mean proportion of patients with no bDMARDs and DAPSA>14 for each GDP/capita tertile.

**Supplementary Table 1. Mean DAPSA for PsA patients according to country**

Tertile	Lowest country GDP/capita					
Country	Brazil (N=29)	Russia (N=20)	Romania (N=24)	Turkey (N=19)	Estonia (N=22)	Overall (N=114)
DAPSA, mean (SD)	24.0 (29.4)	31.7 (23.4)	19.6 (15.9)	16.1 (8.8)	14.1 (7.8)	21.2 (20.4)

Tertile	Middle country GDP/capita				
Country	Spain (N=30)	Italy (N=45)	UK (N=18)	France (N=89)	Overall (N=182)
DAPSA, mean (SD)	10.3 (14.2)	12.8 (11.4)	18.6 (20.8)	14.0 (16.5)	13.6 (15.5)

Tertile	Highest country GDP/ capita				
Country	Germany (N=34)	Canada (N=39)	Singapore (N=30)	USA (N=40)	Overall (N=143)
DAPSA, mean (SD)	20.7 (18.4)	13.2 (11.6)	12.9 (11.9)	16.3 (14.4)	15.8 (14.5)

DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis, PsA: Psoriatic Arthritis, GDP: Gross Domestic Product

**Supplementary Table 2. Calculation of effect size comparing the lowest GDP/capita tertile to the two other tertiles**

	Patients in lowest country GDP/capita tertile (N=114)	Patients in middle and high country GDP/capita tertiles (N=325)	Effect size [95% CI]
DAPSA, mean (SD)	21.2 (20.4)	14.5 (15.1)	0.40 [0.19;0.62]
Swollen joint count (0-66), mean (SD)	3.8 (11.1)	1.6 (4.8)	0.31 [0.10;0.53]
Tender joint count (0-68), mean (SD)	5.7 (10.3)	4.0 (8.4)	0.19 [-0.02;0.40]
CRP (mg/dL), mean (SD)	1.8 (4.6)	1.5 (5.6)	0.06 [-0.16;0.27]
Leeds enthesitis index, mean (SD)	0.6 (1.4)	0.5 (1.3)	0.08 [-0.14;0.29]
Body surface area of psoriasis (analysed as a continuous variable), mean (SD)	4.5 (6.8)	2.6 (4.0)	0.39 [0.17;0.60]
Physician global assessment of PsA (0-10, mean (SD))	4.1 (2.5)	2.7 (2.4)	0.58 [0.36;0.79]
PsAID12, mean (SD)	4.3 (2.4)	3.1 (2.4)	0.50 [0.28;0.72]
Patient global assessment of PsA (0-10), mean (SD)	5.1 (2.6)	3.7 (2.9)	0.49 [0.28;0.71]
HAQ (0-3), mean (SD)	0.9 (0.7)	0.6 (0.6)	0.48 [0.26;0.69]

PsA: Psoriatic Arthritis, GDP: Gross Domestic Product, MDA: Minimal Disease Activity, DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis, PsAID: PsA Impact of Disease questionnaire, HAQ: Health Assessment Questionnaire. Lowest country GDP/capita tertile: Brazil, Turkey, Russia, Romania, Estonia; middle tertile: Spain, Italy, UK, France; highest tertile: Canada, Germany, USA and Singapore.

95% CI : 95% Confidence Interval

## RESUME :

**Introduction :** Le pays de prise en charge des patients, et en particulier le Produit Intérieur Brut (PIB)/habitant, a une influence sur l'évolution et le retentissement des rhumatismes inflammatoires chroniques que sont la polyarthrite rhumatoïde et les spondyloarthrites. Jusqu'à présent, l'absence de grandes bases de données internationales n'a pas permis d'analyser l'influence des pays sur le rhumatisme psoriasique (RP). L'objectif de cette analyse était donc d'explorer les différences potentielles entre les pays en termes d'activité de la maladie, d'impact de la maladie et de traitements dans le RP.

**Méthodes :** Il s'agit d'une analyse transversale de l'étude observationnelle Remission/Flare in PsA (ReFlaP). Des patients adultes atteints de RP avéré et provenant de 13 pays ont été recrutés de manière consécutive. Les pays ont été classés en terciles en fonction de leur PIB/habitant (tercile de PIB/habitant les plus bas : Brésil, Turquie, Russie, Roumanie, Estonie ; 2<sup>ème</sup> tercile : Espagne, Italie, Royaume-Uni, France ; tercile de PIB/habitant les plus élevés : Canada, Allemagne, Autriche, États-Unis et Singapour). Les données démographiques des patients, l'activité de la maladie (évaluée par le compte articulaire et d'enthèse, la CRP, la surface corporelle atteinte par le psoriasis et les scores composites DAPSA et MDA), l'impact de la maladie (par le biais des « patient-reported outcomes ») et la prise actuelle de traitement ont été analysés par pays et comparés entre les trois terciles de PIB/habitant par des tests paramétriques et non paramétriques. Le taux de patients présentant une activité significative de la maladie (score d'activité DAPSA > 14) et n'ayant pas de prescription de biothérapies en cours a également été analysé, ce taux étant considéré comme un marqueur d'une potentielle prise en charge sous-optimale.

**Résultats :** Sur les 459 patients inclus, 439 ont été analysés, dont 410 avaient des données complètes pour la prise de traitement : l'âge moyen de la population était de 52.3 ans, la durée moyenne de la maladie de 10.1 ans et il y avait 50.6% d'hommes.

L'activité et l'impact de la maladie étaient plus élevés dans le tercile des pays ayant les plus faibles PIB/habitant avec par exemple 7% des patients en rémission DAPSA dans ces pays contre 16.8 et 29.1% dans les 2 autres terciles. Les composants des scores d'activité de la maladie étaient moins bons dans le tercile des pays ayant les PIB/habitant les plus bas, en particulier le nombre d'articulations gonflées et la surface corporelle atteinte par le psoriasis. L'utilisation des biothérapies était similaire dans les 3 terciles (proportion globale : 61%), alors que le méthotrexate était plus fréquemment prescrit dans le tercile de PIB/habitant le plus bas (63.3% contre 46.5% dans le tercile moyen et 52% dans le tercile le plus haut). Le taux global de patients ayant un score DAPSA > 14 et pas de prescription de biothérapie était de 18.5% mais il était beaucoup plus élevé dans les pays à faible PIB/habitant (presque 30% contre environ 15% dans les 2 autres terciles).

**Conclusion :** Les patients atteints de RP qui vivent dans les pays ayant les PIB/habitant les plus faibles présentaient une activité de la maladie plus importante et leur maladie avait un impact plus négatif sur leur qualité de vie, malgré une utilisation similaire de biothérapie. De plus, on retrouvait plus fréquemment dans ces pays des patients présentant une activité significative de la maladie sans biothérapie. Ces différences entre les pays dans le RP, si elles sont confirmées, devraient inciter à promouvoir une plus grande équité dans la prise en charge des patients en rhumatologie.

**MOTS-CLES :** rhumatisme psoriasique, disparités en santé, activité de la maladie, qualité de vie