



Université
de Poitiers



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2024

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(Décret du 25 novembre 2016)

Présentée et soutenue publiquement
le 21 octobre 2024, à Poitiers
Par l'interne en DES de Rhumatologie
LAFONT Maud

Titre

**Maintien thérapeutique du Secukinumab et de l'ixekizumab dans la
maladie psoriasique et effets des anti-IL17 sur le profil hépatique des
patients**

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame le Professeur GERVAIS Elisabeth

Membres : Monsieur le Docteur LARID Guillaume
Madame le Docteur ROUSSELET Léa,
Madame le Docteur ALLOUCHERY Marion,

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur LARID Guillaume

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOJJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAFAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesseur L.AS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGORD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesseur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kevin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVRARD Camille, cancérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (*absente jusqu'au 29/12/2023*)
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénéréologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale

- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2026)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023) – **renouvellement 3 ans demandé – en cours d'instruction**
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice

- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARQ Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAUD Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)

- BAUDRY Michel, physiologie (directeur honoraire)
- BOURIANNES Joëlle, physiologie
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique-pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique-pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAEKER Henri, botanique et cryptogamie
- FORTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique
- JANVIER Blandine, bactériologie, virologie et parasitologie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, chimie thérapeutique (directrice honoraire)
- LEVESQUE Joël, pharmacognosie
- MAISSIAT Renée, biologie cellulaire et moléculaire
- METTEY Yvette, chimie organique
- PARIAT Claudine, pharmacodynamie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques (directeur honoraire)
- VANTELON Nadine, biochimie
- VIOSSAT Bernard, chimie générale et minérale

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

REMERCIEMENTS

A mon Jury,

A Mme le professeur Elisabeth GERVAIS, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et pour vos enseignements. Je vous remercie et vous fais part de mon profond respect.

A mon directeur de thèse, M. le docteur Guillaume LARID, pour ta bienveillance, ton soutien et tes nombreux conseils pour la réalisation de ce travail, je t'en suis très reconnaissante.

A Mme le docteur Léa ROUSSELET, d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Je te remercie également pour tes enseignements et ta bienveillance.

A Mme le docteur Marion ALLOUCHERY, pour votre présence au sein de ce jury et l'intérêt que vous portez à ce travail.

Au service de rhumatologie du CHU de Poitiers,

Au professeur Françoise DEBAIS, aux docteurs Geraldine DURAND et Rachel BRAULT.
Merci à toute l'équipe soignante.

A tous les autres services qui ont participé à ma formation,

Merci aux médecins et personnels soignants du service de Rhumatologie de la Rochelle, de Médecine Interne et Rhumatologie d'Angoulême, et de Médecine Physique et Réadaptation du centre Richelieu,

A mes co-internes,

Alice, Clarisse, Elisabeth, JB, Lamia, Julien, Louis, Marine, Hortense, Victor, Gaspard, Nicolas, Lara et Baptiste pour tous les bons moments que nous avons partagés.

A ma mère, à mes grands-parents, à ma famille, à mes amis.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADA	Adalimumab
AINS	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
Anti-CCP	Anti-Peptides Cycliques Citrullinés
AAN	Anticorps anti-nucléaires
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BSA	Body Surface Area
CASPAR	Classification of Psoriatic Arthritis
CRP	Protein C reactive
csDMARD	Conventional Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
DAPSA	Disease activity in Psoriatic Arthritis
FR	Facteur rhumatoïde
HSI	Hepatic Steatosis Index
IL	Interleukine
IMC	Indice de Masse corporelle
IXE	Ixekizumab
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
MTX	Methotrexate
OR	Odd Ratio
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PsA	Rhumatisme psoriasique
PsD	Maladie psoriasique
PsO	Psoriasis
SAPHO	Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite
SEC	Secukinumab
TNF α	Tumor Necrosis Factor
VPN	Valeur predictive positive
VS	Vitesse de Sédimentation

TABLES DES MATIERES

Liste des abréviations.....	6
Tables des matières	7
Tables des illustrations.....	8
Tables des tableaux	9
I. INTRODUCTION	10
II. MATERIELS ET METHODES	12
1) Schéma et population de l'étude	12
2) Données recueillies	12
3) Critères de jugement	15
4) Analyse statistique	15
5) Éthique.....	15
III. RESULTATS	16
1) Description de la population	16
2) Comparaison du maintien thérapeutique	19
a) Secukinumab vs Ixekizumab dans la population « PsD »	19
b) Secukinumab vs Ixekizumab dans la population « PsA »	19
c) Secukinumab vs Ixekizumab dans la population « PsO »	20
d) Comparaison du maintien des anti-IL17A dans la population « PsA » vs « PsO » ...	21
3) Analyse des facteurs prédictifs du maintien thérapeutique	22
a) Facteurs prédictifs du maintien des anti-IL17A dans la population « PsD »	22
b) Facteurs prédictifs du maintien des anti-IL17A dans la population « PsA »	23
c) Facteurs prédictifs du maintien des anti-IL17A dans la population « PsO »	23
d) Facteurs prédictifs du maintien du Secukinumab dans la population « PsD »	24
e) Facteurs prédictifs du maintien de l'Ixekizumab dans la population « PsD »	25
4) Analyse des raisons d'arrêt et tolérance des traitements	26
a) Raisons d'arrêt dans la population « PsD »	26
b) Raisons d'arrêt dans la population « PsA »	27
c) Raisons d'arrêt dans la population « PsO »	28
d) Effets indésirables rapportées dans la population « PsD »	29
5) Profil cardiovasculaire et hépatique associée à la maladie psoriasique	30
a) Description du profil cardiovasculaire	30
b) Description du profil hépatique	31
c) Effets d'un traitement par anti-IL17 sur le profil hépatique	33
1. Recherche d'une différence sur la modification des scores hépatiques	33
2. Recherche d'un changement catégoriel des scores hépatiques	34
IV. DISCUSSION	36
V. CONCLUSION	42
Annexes	43
Références	50
Résumé	56

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<u>Figure 1</u> : Courbe de survie du Secukinumab et de l'Ixekizumab dans la population « PsD » ...	19
<u>Figure 2</u> : Courbe de survie du Secukinumab et de l'Ixekizumab dans la population « PsA » ...	20
<u>Figure 3</u> : Courbe de survie du Secukinumab et de l'Ixekizumab dans la population « PsO » ...	20
<u>Figure 4</u> : Courbe de survie des anti-IL17 dans la population « PsO » vs « PsA »	21
<u>Figure 5</u> : Courbe de survie du Secukinumab dans la population « PsO » vs « PsA »	21
<u>Figure 6</u> : Courbe de survie de l'Ixekizumab dans la population « PsO » vs « PsA »	22
<u>Figure 7</u> : Représentation en pourcentage des causes d'arrêt des anti-IL17 (Figure 7a.), du Secukinumab (Figure 7b.) et de l'Ixekizumab (Figure 7c.) dans la population « PsD »	26
<u>Figure 8</u> : Représentation en pourcentage des causes d'arrêt des anti-IL17 (Figure 8a.), du Secukinumab (Figure 8b.) et de l'Ixekizumab (Figure 8c.) dans la population « PsA »	27
<u>Figure 9</u> : Représentation en pourcentage des causes d'arrêt des anti-IL17 (Figure 9a.), du Secukinumab (Figure 9b.) et de l'Ixekizumab (Figure 9c.) dans la population « PsO »	28

TABLE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Caractéristiques des patients à l'introduction de l'anti-IL17 par phénotype.....	17
<u>Tableau 2</u> : Caractéristiques des patients à l'introduction de l'anti-IL17 par molécule.....	18
<u>Tableau 3</u> : Analyse des facteurs prédictifs d'interruption des anti-IL17 dans « PsD »	22
<u>Tableau 4</u> : Analyse des facteurs prédictifs d'interruption des anti-IL17 dans « PsA ».	23
<u>Tableau 5</u> : Analyse des facteurs prédictifs d'interruption des anti-IL17 dans « PsO ».	24
<u>Tableau 6</u> : Analyse des facteurs prédictifs d'interruption du Secukinumab dans « PsD ».....	25
<u>Tableau 7</u> : Analyse des facteurs prédictifs d'interruption de l'Ixekizumab dans « PsD ».....	25
<u>Tableau 8</u> : Représentation des causes d'arrêt en fonction de la molécule dans « PsD »	26
<u>Tableau 9</u> : Représentation des causes d'arrêt en fonction de la molécule dans « PsA »	28
<u>Tableau 10</u> : Représentation des causes d'arrêt en fonction de la molécule dans « PsO »	29
<u>Tableau 11</u> : Effets secondaires rapportés en fonction de la classe thérapeutique dans « PsD ». 29	
<u>Tableau 12</u> : Répartition des comorbidités cardiovasculaires en fonction de la population	31
<u>Tableau 13</u> : Répartition des comorbidités hépatiques en fonction de la population	32
<u>Tableau 14</u> : Répartition des comorbidités hépatiques en fonction du statut interrompu ou poursuivi du traitement par anti-IL17	33
<u>Tableau 15</u> : Valeurs des scores hépatiques en fonction du statut interrompu ou poursuivi du traitement par anti-IL17, dans la population « PsD ».	34
<u>Tableau 16</u> : Analyse des changements catégoriels des scores hépatiques en fonction du statut interrompu ou poursuivi du traitement par anti-IL17, dans la population « PsD ».....	35

I. INTRODUCTION

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique affectant 2 à 3 % de la population générale, évoluant par poussée, dont la présentation clinique est polymorphe. Le rhumatisme psoriasique, développé par environ un tiers des patients atteints de psoriasis, associe aux manifestations dermatologiques (cutanées ou unguéales), des manifestations rhumatologiques qui peuvent être axiales et/ou périphériques (articulaire ou enthésitique) (1). Récemment, le concept de « maladie psoriasique » suggère une atteinte complexe, dans laquelle les manifestations extra-articulaires et les comorbidités cardio-métaboliques, et notamment hépatiques devraient être prises en compte (2,3). En effet, l'inflammation présente dans la maladie psoriasique est systémique (4). Il a d'ailleurs été mis en évidence que l'inflammation médiée par la voie de l'IL17 (Interleukine 17) est impliquée dans un dialogue entre le foie et la peau au cours du psoriasis (5,6).

Ce concept de « maladie psoriasique » justifie une prise en charge du rhumatisme psoriasique multidisciplinaire, avec une approche globale, rhumatologique et dermatologique. Une meilleure compréhension de la physiopathologie avec la mise en cause de la voie de l'IL-17A a permis le développement de nouvelles classes thérapeutiques s'ajoutant aux traitements de fond conventionnels et aux anti-TNF α (Tumor Necrosis Factor α) (7). Le Secukinumab (SEC), premier anticorps monoclonal inhibiteur de l'IL-17A, introduit en 2015 en France, a montré une efficacité comparable aux anti-TNF dans le traitement du rhumatisme psoriasique (8) et supérieure aux anti-TNF dans le psoriasis en plaques (9). L'équivalence du SEC à l'Adalimumab (ADA) a été confirmée dans le rhumatisme psoriasique avec un meilleur maintien thérapeutique pour le SEC (10). À travers deux études internationales de phase III (SPIRITT-P1 et P2), un autre inhibiteur de l'IL-17A, l'Ixékizumab (IXE), a été introduit en 2016 en France dans le traitement de l'atteinte cutanée psoriasique et en 2018 dans le rhumatisme psoriasique. Il a démontré, par rapport au placebo, une amélioration significative des symptômes articulaires et cutanés, une efficacité similaire par rapport à l'ADA dans le rhumatisme psoriasique (11) et supérieure à l'ADA dans le psoriasis cutané modéré à sévère (12). Ces données sont issues d'essais cliniques incluant des patients sélectionnés et possiblement non représentatifs de la population générale, plus âgée avec de multiples comorbidités (13).

Une biothérapie est généralement maintenue tant qu'elle est jugée efficace avec une balance bénéfice risque favorable par rapport aux éventuels effets indésirables. Cela permet d'introduire la

notion de maintien thérapeutique, définie par le temps entre l'introduction et l'arrêt d'un traitement, reflet indirect de son efficacité et de sa tolérance en vie réelle.

Le SEC et l'IXE sont actuellement indiqués dans le rhumatisme psoriasique après échec d'un csDMARD (Conventional Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs), seul ou en association avec le Méthotrexate (MTX) (**annexe 1, 2**). Ils sont actuellement indiqués en deuxième intention dans le traitement de l'atteinte cutanée psoriasique après échec d'un traitement systémique (14) (**annexe 3**). Les recommandations actuelles préconisent également une prise en charge personnalisée en fonction du type d'atteinte des patients en tenant compte de l'ensemble des comorbidités (15,16). Il semble donc essentiel dans la pratique clinique de déterminer les facteurs prédictifs du maintien thérapeutique afin d'optimiser une stratégie de traitement personnalisée pour chaque patient. A ce jour, il existe peu d'études évaluant les facteurs prédictifs du maintien thérapeutique de ces molécules en vie réelle dans le rhumatisme psoriasique et ces études concernent principalement le SEC (17–22) et peu l'IXE (23,24). De plus, aucune étude ne s'intéresse à la comparaison directe SEC versus IXE en vie réelle dans le rhumatisme psoriasique. Dans le psoriasis modéré à sévère, une étude prospective multicentrique internationale a comparé l'efficacité des anti-IL17A (SEC et IXE) aux autres biothérapies (25). Toujours dans le psoriasis modéré à sévère, une étude rétrospective multicentrique s'est intéressée aux facteurs prédictifs du maintien thérapeutique des inhibiteurs de l'IL-17A (26), mais peu de données sont actuellement disponibles en vie réelle. Si l'on s'intéresse également aux comorbidités cardio-métaboliques et hépatiques des patients psoriasiques, il existe peu de données sur l'effet potentiel des inhibiteurs de l'IL-17A sur le profil hépatique de ces patients (27,28).

Ce travail est constitué de 2 parties :

- Une première partie dont l'objectif est d'évaluer et de comparer, en pratique courante, le maintien thérapeutique du SEC et de l'IXE dans la maladie psoriasique, dans le psoriasis cutané et le rhumatisme psoriasique. Les objectifs secondaires sont de déterminer les facteurs prédictifs du maintien thérapeutique et d'évaluer la tolérance de chaque molécule.
- Une deuxième partie dont l'objectif est l'évaluation du profil cardio-métabolique et hépatique des patients, associé à la maladie psoriasique, traités par inhibiteurs de l'IL-17 et l'effet de ces traitements sur des marqueurs non invasifs d'atteinte hépatique.

II. MATERIELS ET METHODES

1) Schéma et population de l'étude

Cette étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, a été réalisée au sein des services de rhumatologie et de dermatologie du CHU de Poitiers. Les patients atteints de rhumatisme psoriasique et psoriasis cutané traités par inhibiteurs de l'IL-17 ont été identifiés via une requête informatique. Les dossiers ont été recherchés à partir des courriers de consultation et d'hospitalisation du dossier médical partagé informatique avec la codification suivante « Ixekizumab - Taltz - Secukinumab - Cosentyx ». Les patients inclus étaient âgés de plus de 18 ans avec un diagnostic de rhumatisme psoriasique, répondant aux critères CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis) (**annexe 4**) (29), et les patients avec un diagnostic de psoriasis confirmé par un dermatologue sans atteinte articulaire ayant débuté un traitement par IXE ou SEC entre le 01/01/2015 et le 01/01/2023. La date de fin de recueil des données est fixée au 01/01/2024 afin d'avoir au moins un an de suivi. Un patient peut participer pour chaque cycle de traitement. Nous avons exclus les patients avec un diagnostic de SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite) et de psoriasis paradoxal.

2) Données recueillies

Les données suivantes ont été recueillies :

- Les données démographiques : sexe, âge, taille (en cm), poids (en kg), IMC (Indice de Masse Corporelle en kg/m²).
- Les comorbidités associées : l'obésité (IMC > 30 kg/m²), les antécédents cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, arythmie cardiaque), un tabagisme actif ou sevré, un diabète, l'hyperuricémie définie par une uricémie >360 µmol/L avec ou sans maladie goutteuse (30), l'hypertension artérielle, une dyslipidémie (défini par un LDL cholestérol >1,6 g/L, un HDL cholestérol < 0,4 g/L chez l'homme et < 0,5 g/L chez la femme, ou des triglycérides > 1,5 g/L ou la présence de traitement hypolipémiant) (31), une hépatopathie, l'évaluation d'une éventuelle fibrose hépatique par méthode non invasive (FibroScan).
- Les données biologiques : La présence du facteur rhumatoïde (FR), d'anticorps anti-CCP (anti-Peptides Cycliques Citrullinés), d'anticorps antinucléaires (AAN), de l'allèle HLA-B27, le

statut sérologique pour l'hépatite B, C et le VIH, la CRP (Protéine C-Réactive), la vitesse de sédimentation (VS), l'uricémie (en $\mu\text{mol/L}$) ont été recherchées.

- Les caractéristiques de la maladie : L'âge au diagnostic du psoriasis cutané et du rhumatisme psoriasique et pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique, le délai entre l'atteinte cutanée et rhumatismale. Les types d'atteintes rhumatologiques (atteinte axiale, périphérique polyarticulaire ou oligo-articulaire, présence d'enthésite ou dactylite), dermatologiques (type de psoriasis comprenant le psoriasis en plaque, pustuleux, érythrodermique ou inversé, la présence d'atteinte spécifique unguéale, du cuir chevelu ou des plis) et extra-articulaires (uvéite, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) ont été recueillies.
- Les antécédents de traitement : Le nombre de traitements conventionnels synthétiques (csDMARD) comprenant le MTX per os ou sous cutané, la Salazopyrine et le Leflunomide, le nombre de biomédicaments antérieurs, un antécédent de traitement par inhibiteur de PDE4, les traitements spécifiques rhumatologiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), corticothérapie per os, infiltrations articulaires de corticostéroïdes) et dermatologiques (topiques par dermocorticoïdes ou analogues de la vitamine D3, la prescription de photothérapie, rétinoïdes, ciclosporine ou acitrétine).
- A l'instauration de la biothérapie étudiée : L'âge du patient, l'ancienneté du psoriasis cutané et/ou du rhumatisme psoriasique, la présence d'un syndrome inflammatoire biologique (VS, CRP), l'activité de la maladie rhumatismale évaluée par les seuils d'activité DAS 28 (classé en rémission, faible, modéré ou sévère), (**annexe 5**), le score BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (**annexe 6**) pour l'atteinte axiale.
- L'activité dermatologique a été évaluée par le PASI (Psoriasis Area Severity Index) (**annexe 7**) et le score BSA (Body Surface Area) donnant le pourcentage de surface de peau atteinte, en convenant que la surface d'une main correspond à 1 % de la surface totale du corps, classé en léger (<3 %), modéré (entre 3-10 %) ou sévère (> à 10 %) à l'initiation, évalué grâce aux descriptions des localisations des lésions cutanées dans les courriers de consultation. Les traitements concomitants au moment de l'initiation de la biothérapie (corticothérapie systémique, AINS, soins locaux du psoriasis, traitement conventionnels synthétiques) ont été recueillis.

Il a été réalisé :

- L'estimation du risque cardiovasculaire à 10 ans par le score CV 2 avec seuils validés (âge, tension artérielle, cholestérol total, HDL cholestérol, IMC, sexe) (32) et le score PREVENT (âge, sexe, cholestérol total, HDL cholestérol, tension artérielle, IMC, débit de filtration glomérulaire) évaluant le risque global pour les maladies cardiovasculaires (CVD), le risque pour les maladies cardiovasculaires en lien avec l'athérosclérose (ASCVD) et le risque d'insuffisance cardiaque (HF) (33). Un risque faible à modéré était considéré lorsque le score CV 2 était $< 5\%$. Le risque était élevé entre 5 et 10 % et très élevé si $> 10\%$. Selon le score PREVENT, le risque de maladies cardiovasculaires était considéré comme faible si $< 5\%$, limite entre 5 % et 7,4 %, intermédiaire entre 7,5 % et 19,9 % et élevé si $> 20\%$.
- La prédiction d'une éventuelle fibrose hépatique par le score FIB 4 (âge, ALAT, ASAT, plaquettes) et par le score NAFLD en cas de stéatose hépatique non alcoolique (âge, ASAT, ALAT, plaquettes, albumine, taille, poids) (34). Un score Fib 4 $< 1,3$ a une valeur prédictive négative (VPN) $> 90\%$, alors qu'un score Fib 4 $> 2,67$ a une VPP $> 65\%$ en faveur d'une fibrose hépatique probable avancée. Un score NAFLD $< -1,455$ permet de prédire l'absence d'une fibrose significative alors qu'un NAFLD $> 0,675$ est en faveur d'une fibrose hépatique avancée.
- La prédiction d'une éventuelle stéatose hépatique par le score HSI (Hepatic Steatosis Index) (35). En présence d'une stéatose hépatique, le score ALD/NAFLD ou ANI (IMC, sexe, valeur corpusculaire moyenne, ASAT, ALAT) (36) a permis d'orienter le diagnostic étiologique de stéatose alcoolique ou non alcoolique. Un score HSI < 30 indique qu'une stéatose hépatique peut être exclue, alors qu'un score HSI > 36 est en faveur d'une très probable stéatose hépatique. Un score ANI > 0 oriente vers le diagnostic de stéatose hépatique alcoolique alors d'un score ANI < 0 indique une probabilité plus élevée de stéatose hépatique non alcoolique.

Le maintien thérapeutique a été évalué au terme de la période de recueil, fixée au 01/01/2024. Concernant le SEC, nous avons pris en compte un éventuel changement de posologie, de 150mg/mois à 300mg/mois (échec ou optimisation).

Enfin, nous avons également recueilli les effets indésirables et les causes d'arrêt du traitement en les classant en inefficacité primaire (absence d'efficacité dans les 6 premiers mois), échappement secondaire (> 6 mois) en lien avec une perte d'efficacité articulaire, cutanée ou mixte, mais également un arrêt du traitement motivé par la présence d'effets indésirables.

3) Critères de jugement

Le critère de jugement principal est l'évaluation du maintien thérapeutique du SEC vs IXE dans la population psoriasique. Les critères de jugement secondaires sont l'évaluation du maintien thérapeutique du SEC vs IXE dans la population « PsO » et la population « PsA » séparément, ainsi que l'étude de facteurs prédictifs du maintien thérapeutique, l'évaluation de la tolérance.

4) Analyses statistiques

Les données descriptives ont été exprimées sous forme de moyenne si distribution normale, médiane si distribution non normale, et pourcentage. Les études d'association pour les variables qualitatives ont été réalisées grâce à des tables de contingence en utilisant le test du Chi2 et le test exact de Fisher quand le test Chi2 n'était pas utilisable (si $n_{\text{attendu}} < 5$). La comparaison des variables quantitatives entre deux groupes a été réalisée grâce aux tests non paramétriques de Mann-Whitney si plus de 2 groupes et Kruskal-Wallis test avec analyse post-hoc de Dunn de comparaisons multiples. Le maintien thérapeutique est exprimé sous forme de courbes de Kaplan Meier avec test du Log Rank. Une analyse statistique descriptive a été effectuée pour toutes les variables. Une analyse multivariée avec sélection des variables par la méthode « entrée » a été menée pour rechercher les facteurs associés au maintien thérapeutique. Les valeurs de $p < 0.05$ ont été considérées comme statistiquement significatives. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant les logiciels Graphpad software (California), Med Calc software (Belgique).

5) Éthique

Cette étude rétrospective ne nécessite pas l'approbation de comité d'éthique ni de consentement écrit des patients conformément à la méthodologie de référence MR-004 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) de la loi de Jardé du 13 juillet 2018.

III. RESULTATS

1) Description de la population

Les principales caractéristiques à l'introduction de l'anti IL-17 des 161 patients inclus sont présentées dans le *tableau 1*. Parmi les 161 patients « PsD » (maladie psoriasique), 69 patients appartenaient à la population « PsO » (psoriasis cutané sans atteinte articulaire) et 92 patients à la population « PsA » (rhumatisme psoriasique).

La population « PsO » était composée de 58 % d'hommes contre 45 % dans la population « PsA » sans différence significative. L'âge moyen au diagnostic de rhumatisme psoriasique était significativement plus élevé ($p < 0,0001$) dans la population « PsA » (41 ans) comparativement à la population « PsO » (23 ans). Une atteinte axiale était associée à l'atteinte articulaire périphérique chez 35 % des patients, et une atteinte enthésitique était présente chez 16 % dans la population « PsA ». La majorité de la cohorte présentait une forme uniquement périphérique (57%). Une atteinte destructrice était visible pour 28 % des patients. La fréquence des anticorps anti CCP parmi les patients « PsA » était de 4%, celle du RF de 6 % et 44 % des patients testés étaient porteurs de l'antigène HLA B27 (recherché chez 39 patients). La cohorte comportait 3 patients avec un antécédent d'uvéite et 1 avec une maladie inflammatoire chronique intestinale.

A l'introduction, l'activité de la maladie articulaire périphérique évaluée par le DAS28 CRP et le DAS28 VS était modérée (entre 3,2 et 5,1) pour 56 % et élevée ($>5,1$) pour 16 % des patients. Le syndrome inflammatoire était modéré avec une CRP moyenne de 9,8 mg/L et une VS moyenne de 16mm. Pour les 39 patients avec une atteinte articulaire mixte, le BASDAI moyen était de 42,3. Le PASI moyen dans le groupe « PsD » était de 5,85, contre 8,54 et 2,9 dans la population « PsO » et « PsA » respectivement. Le BSA était élevé ($> 10\%$) pour 60 % des patients « PsO » contre 18 % des patients « PsA » avec une différence significative entre les deux populations ($<0,001$). Parmi les patients « PsD », 17 % avaient une coprescription de csDMARD à l'initiation de la biothérapie contre 28 % et 1 % dans la population « PsA » et « PsO » respectivement ($p < 0,001$).

Au total, 186 prescriptions ont été analysées dans la population « PsD », 110 dans la population « PsA » et 76 dans la population « PsO ». Le SEC était le plus prescrit dans la population « PsA » avec 82 prescriptions contre 28 prescriptions d'IXE dans la même population. Dans la population « PsO », les prescriptions des deux anti-IL17 étaient similaires avec 40 prescriptions de SEC et 36 prescriptions d'IXE. A la fin de la période de suivi, 110 des prescriptions avaient été arrêtées.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'introduction de l'anti-IL17 par phénotype clinique

	PsO (n=69) 76 cycles	PsA (n=92) 110 cycles	PsD (n=161) 186 cycles	p PsO vs PsA
Age (années), moyenne (SD)	52.45 (+/-15.71)	58.21(+/- 12.25)	55,8 +/- 14	0.006
Age au diagnostic (années), médiane (IQR)	23 (16-42,5)	41 (30-50)	36 (23-48,5)	< 0.0001
Sexe masculin, n (%)	40/69 (58%)	41/92 (45%)	81/161 (50%)	0.092
IMC (kg/m2), médiane (IQR)	27 (24.1-34.0)	29 (25-31.6)	28 (25-31,6)	0.449
Syndrome dépressif, n (%)	6/69 (9%)	14/92 (15%)	21/161 (13%)	0.214
<u>Pathologie à l'introduction</u>				
Phénotype PSA				
Forme axiale, n (%)	-	7/92 (8%)	7/161 (4%)	
Forme périphérique, n (%)	-	53/92 (58%)	53/161 (33%)	
Forme mixte, n (%)	-	32/92 (35%)	32/161 (20%)	
Atteinte érosive, n (%)	-	11/64 (17%)	11/161 (7%)	
Dactylites, n (%)	-	11/88 (13%)	11/88 (13%)	
Enthésite, n (%)	-	14/88 (16%)	14/88 (16%)	
MICI, n (%)	-	1/92 (1%)	1/161 (0,6%)	
Uvéite, n (%)	-	3/92 (3%)	3/161 (1,8%)	
HLA B27 positif, n (%)	-	17/39 (44%)	17/39 (44%)	
CCP positifs, n (%)	1/17 (6%)	3/81 (4%)	4/98 (4%)	0.539*
FR positifs, n (%)	1/17 (6%)	5/81 (6%)	6/98 (6%)	1*
Phénotype PsO				
Psoriasis unguéal, n (%)	25/76 (33%)	20/35 (57%)	45/104 (41%)	0.016
Psoriasis inversé des plis, n (%)	16/76 (21%)	10/110 (9%)	26/161(14%)	0.021
Psoriasis palmoplantaire, n (%)	13/76 (17%)	13/110 (12%)	26/161 (14%)	0.307
Psoriasis du cuir chevelu, n (%)	24/76 (32%)	27/35 (77%)	51/104 (46%)	< 0.001
Traitements antérieurs				
csDMARD antérieur, médiane (IQR)	1 (1-1)	1 (1-2)	1 (1-2)	< 0.0001
Ligne de biothérapies antérieures, médiane (IQR)	1 (0-2)	2 (1-3)	1 (1-3)	0.0006
<u>Thérapeutique et activité de la maladie à l'introduction</u>				
Ancienneté du psoriasis (années), médiane (IQR)	16 (11-25)	20 (9,5-32)	18 (10-30)	0,002
Secukinumab, n (%)	40/76 (53%)	82/110 (75%)	122/186 (66%)	0,001
300 mg, n (%)	38/40 (95%)	57/82 (70%)	95/122 (78%)	0,001
150 mg, n (%)	2/40 (5%)	25/82 (30%)	27/122 (22%)	0,002*
Ixekizumab, n (%)	36/76 (47%)	28/110 (25%)	64/186 (34%)	0,002
Activité de la maladie				
DAS 28 CRP				
Rémission, n (%)	-	13/86 (15%)	13/166 (8%)	
Faible, n (%)	-	12/86 (14%)	12/166 (7%)	
Modérée, n (%)	-	48/86 (56%)	48/166 (29%)	
Élevée, n (%)	-	13/86 (15%)	13/166 (8%)	
CRP (mg/l), moyenne (SD), n	4,33 (+/- 4,06), 55	9,79 (+/-15,41), 110	7,87 (+/- 12,9), 165	0.011
VS (mm), moyenne (SD), n	12,73 (+/- 12,85), 11	16,22 (+/- 13,45), 110	15,79 (+/-13,35), 121	0.420
BASDAI, moyenne (SD), n	-	42,3 (+/- 23,22), 18	42,3 (+/- 23,22), 18	
PASI, médiane (IQR), n	8,54 (4,75-14,35), 61	2,9 (0- 8,7), 61	5,85 (1,45-12), 122	<0,0001
BSA < 3%, n (%)	5/76 (7%)	49/107 (46%)	55/184 (30%)	<0,001*
3 % < BSA < 10 %, n (%)	25/76 (33%)	39/107 (37%)	64/184 (35%)	0.610
BSA > 10 %, n (%)	46/76 (60%)	19/107 (18%)	65/184 (35%)	<0,0001*
Traitements concomitants				
csDMARD, n (%)	1/76 (1%)	31/110 (28%)	32/186 (17%)	<0,001*
Corticothérapie orale, n (%)	-	13/110 (12%)	13/186 (7%)	
AINS, n (%)	-	35/110 (32%)	35/186 (19%)	
Dermocorticoïdes, n (%)	73/76 (96%)	60/110 (55%)	133/186 (72%)	<0,001*

Les données sont rapportées en effectifs (n) et exprimées en % par rapport aux données disponibles, IQR correspond à l'espace inter quartile 25-75%, SD correspond à l'écart type, p PsO vs PsA compare les deux populations (test du chi 2 ou test exact de Fisher*). Les résultats en gras sont significatifs avec p<0,05.

Par ailleurs, les caractéristiques des patients à l'introduction de l'anti-IL17 en fonction de la molécule ont été comparées (tableau 2). Plus de patients atteints de « PsA » (67.2% vs 43.8%, p=0.002), de psoriasis palmoplantaire (86.4% vs 20%, p=0.001), sous corticothérapie orale (10.7% vs 0%, p=0.005) étaient traités par SEC.

Les patients traités par SEC présentaient plus souvent une activité de la maladie élevée en cas de « PsA » périphérique (19.3% vs 0%, $p = 0.017$), et étaient moins souvent traités par dermocorticoïdes (89.0% vs 98.4%, $p = 0.037$). Les autres comparaisons étaient non significatives.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'introduction de l'anti-IL17 par molécule

	SEC N = 122 cycles	IXE N = 64 cycles	p
Age (années), moyenne (SD)	56.95 (+/- 13.29)	53.77 (+/- 15.20)	0.1415
Age au diagnostic (années), médiane (IQR)	37.00 (23-49)	35.5 (20-46)	0.4781
Sexe masculin, n (%)	53/122 (43.4%)	36/64 (56.3%)	0.097
IMC (kg/m2), médiane (IQR)	27.69 (24.83-31.21)	29.22 (26-32)	0.1838
Syndrome dépressif, n (%)	14/121 (11.6%)	8/64 (12.5%)	0.853
<u>Pathologie à l'introduction</u>			
<u>Phénotype PsA</u>			
Forme axiale, n (%)	82/122 (67.2%)	28/64 (43.8%)	0.002
Forme périphérique, n (%)	6/82 (7.3%)	1/28 (3.6%)	0.676*
Forme mixte, n (%)	45/82 (54.9%)	19/28 (67.9%)	0.229
Atteinte érosive, n (%)	29/82 (35.4%)	8/28 (28.6%)	0.511
Dactylites, n (%)	16/58 (27.6%)	5/24 (20.8%)	0.524
Enthésite, n (%)	9/82 (11.0%)	2/28 (7.1%)	0.726
MICI, n (%)	6/82 (7.3%)	4/28 (14.3%)	0.272
Uvéite, n (%)	1/122 (0.8%)	1/64 (1.6%)	1
HLA B27 positif, n (%)	3/122 (2.5%)	0/64 (0%)	0.552
CCP positifs, n (%)	16/35 (45.7%)	5/12 (41.7%)	0.808
FR positifs, n (%)	1/79 (1.3%)	3/37 (8.1%)	0.095
Phénotype PsO	3/79 (3.8%)	3/37 (8.1%)	0.382
Psoriasis unguéal, n (%)	27/41 (65.9%)	18/26 (69.2%)	0.613
Psoriasis inversé des plis, n (%)	16/98 (16.3%)	11/53 (20.8%)	0.497
Psoriasis palmoplantaire, n (%)	95/110 (86.4%)	10/50 (20%)	0.001
Psoriasis du cuir chevelu, n (%)	35/43 (81.4%)	16/21 (76.2%)	0.743
<u>Traitements antérieurs</u>			
csDMARD antérieur, médiane (IQR)	1 (1-2)	1 (1-1)	0.3340
Ligne de biothérapies antérieures, médiane (IQR)	1 (1-3)	1(1-3)	0.5926
<u>Thérapeutique et activité de la maladie à l'introduction</u>			
Ancienneté du psoriasis (années), médiane (IQR)	18 (9.5-31.5)	18.5 (12.5-28.5)	0.9729
Dose :			
Double (SEC 300 mg / IXE 160 mg), n (%)	95/122 (77.9%)	5/64 (7.8%)	< 0.001
Simple (SEC 150 mg / IXE 80 mg), n (%)	27/122 (19.7%)	59/64 (92.2%)	<0,001
<u>Activité de la maladie</u>			
<u>DAS 28 CRP</u>			
Rémission, n (%)	9/62 (14.5%)	4/24 (16.7%)	0.750
Faible, n (%)	7/62 (11.3%)	5/24 (20.8%)	0.302
Modérée, n (%)	34/62 (54.8%)	15/24 (62.5%)	0.629
Élevée, n (%)	12/62 (19.4%)	0/24 (0%)	0.017
CRP (mg/l), médiane (IQR), n	4 (2-10), 110	3.7 (2-8.4), 47	0.011
VS (mm), médiane (IQR), n	10 (5-23), 67	15 (4-22.5), 22	0.760
BASDAI, moyenne (SD), n	42.68 (+/- 21.95), 15	27.92 (+/- 23.51)	0.308
PASI, médiane (IQR), n	6.05 (0.68 – 10.95), 78	5 (2.85-14.75), 45	0.479
BSA < 3%, n (%)	36/119 (30.3%)	17/63 (27.0%)	0.644
3 % < BSA < 10 %, n (%)	42/119 (35.3%)	25/63 (39.7%)	0.559
BSA > 10 %, n (%)	41/119 (34.5%)	21/63 (33.3%)	0.879
<u>Traitements concomitants</u>			
csDMARD, n (%)	24/122 (19.7%)	8/64 (12.5%)	0.218
Corticothérapie orale, n (%)	13/122 (10.7%)	0/64 (0%)	0.005
AINS, n (%)	27/121 (22.3%)	8/63 (12.7%)	0.115
Dermocorticoïdes, n (%)	105/118 (86.4%)	60/61 (98.4%)	0.037

Les données du tableau 2 sont rapportées en effectifs (n) et exprimées en % par rapport aux données disponibles, IQR correspond à l'espace inter quartile 25-75%, SD correspond à l'écart type, p compare les deux traitements (test du chi 2 ou test exact de Fisher*). Les résultats en gras sont significatifs avec $p < 0,05$.

2) Comparaison du maintien thérapeutique

a- Secukinumab vs Ixekizumab dans la population « PsD »

Le maintien thérapeutique a tout d'abord été étudié dans l'ensemble de la population « PsD » soit 186 prescriptions. Il n'y avait pas de différence significative de maintien avec une médiane de maintien de 29 mois pour le SEC et de 37 mois pour l'IXE avec $p = 0,33$ (figure 1).

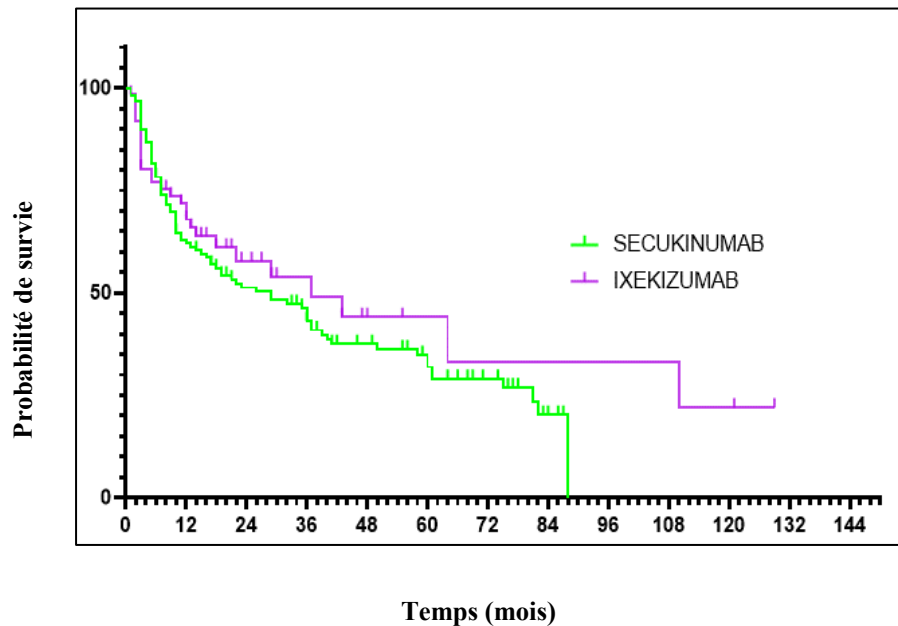


Figure 1 : Courbe de survie du Secukinumab et de l'Ixekizumab dans la population « PsD »

b- Secukinumab vs Ixekizumab dans la population « PsA »

Le maintien thérapeutique a été étudié dans la population « PsA », soit 110 cycles de traitement. La médiane de maintien était de 19 mois pour le Secukinumab et de 22 mois pour l'Ixekizumab, sans différence significative avec $p=0,63$ (figure 2).

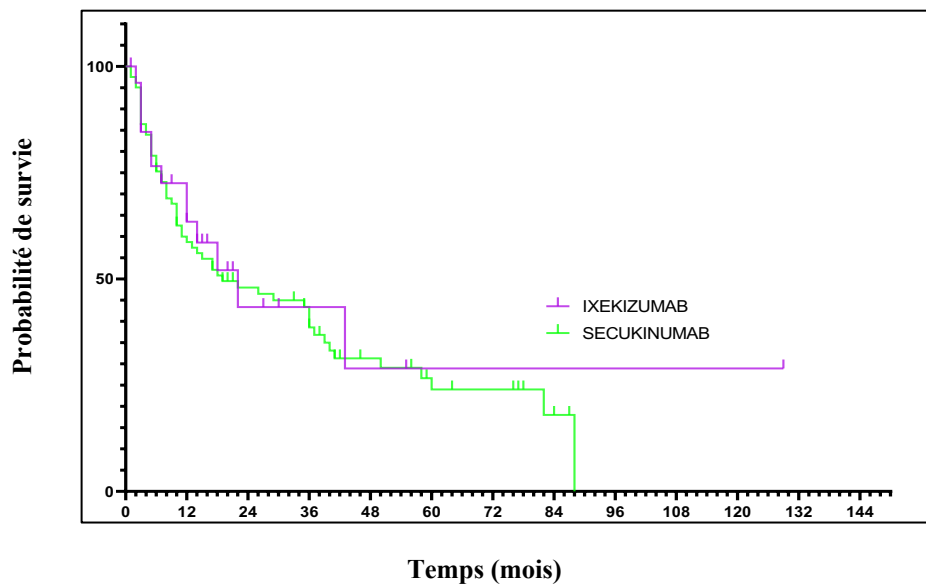


Figure 2 : Courbe de survie du Secukinumab et de l’Ixekizumab dans la population « PsA »

a- Secukinumab vs Ixekizumab dans la population « PsO »

Le maintien thérapeutique a été étudié dans la population « PsO », soit 76 cycles de traitement. La médiane de maintien était de 37 mois pour le SEC et de 64 mois pour l’IXE, sans différence significative avec $p=0,79$ (figure 3).

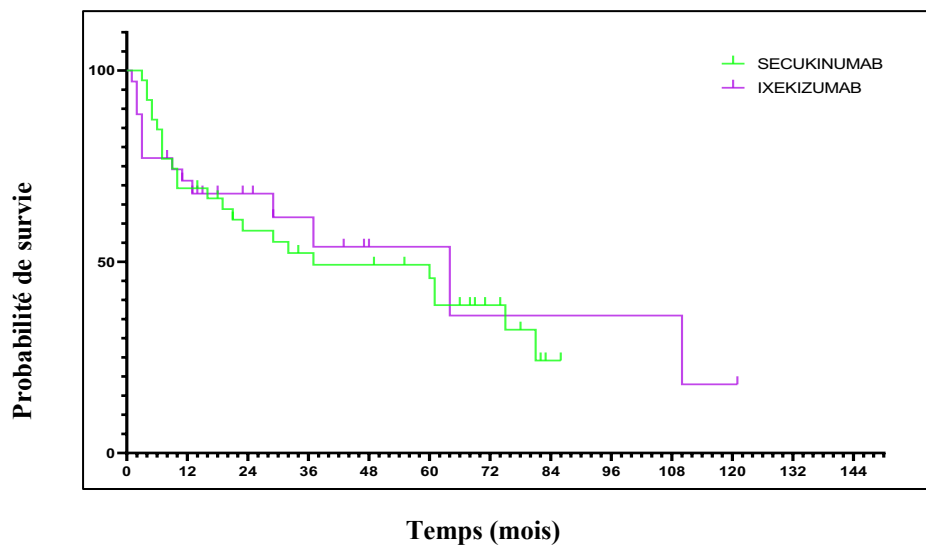


Figure 3 : Courbe de survie du Secukinumab et de l’Ixekizumab dans la population « PsO »

b- Comparaison du maintien des anti-IL17A dans les populations « PsA » vs « PsO »

Le maintien thérapeutique a été étudié dans les deux populations « PsO » et PsA » tout anti-IL17 confondu. La médiane de maintien est de 60 mois dans la population « PsO » contre 20 mois dans la population « PsA » avec $p=0,056$ (figure 4).

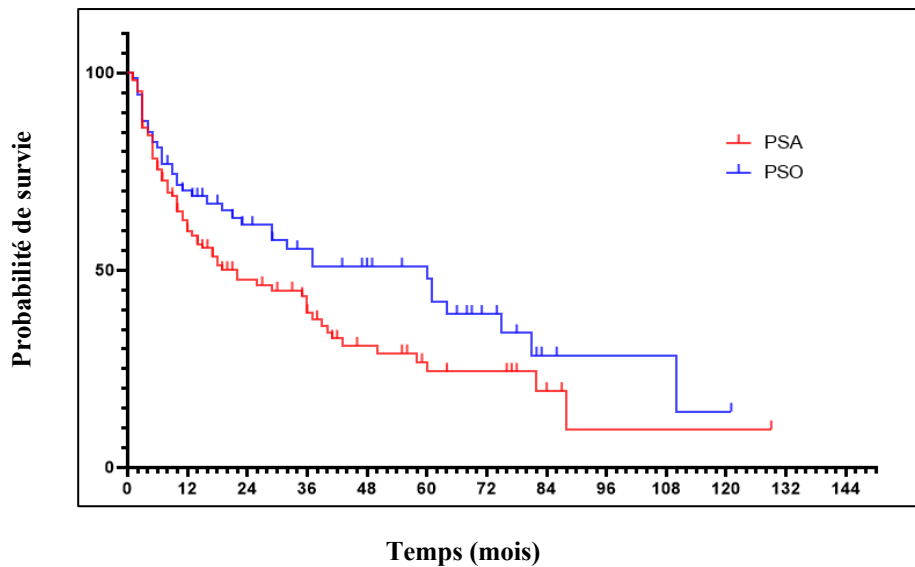


Figure 4 : Courbe de survie des anti-IL17 dans la population « PsO » vs « PsA »

L'étude de chaque traitement pris séparément (figure 5 et 6) ne met pas en évidence de différence de maintien entre la population « PsO » et « PsA » (SEC : $p=0,532$; IXE : $p=0,634$).

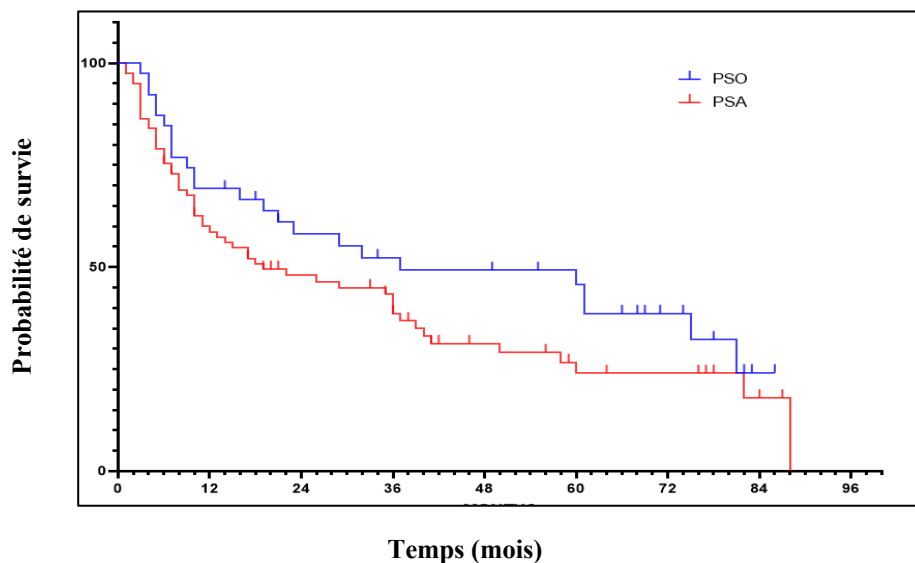


Figure 5 : Courbe de survie du Secukinumab dans la population « PsO » vs « PsA »

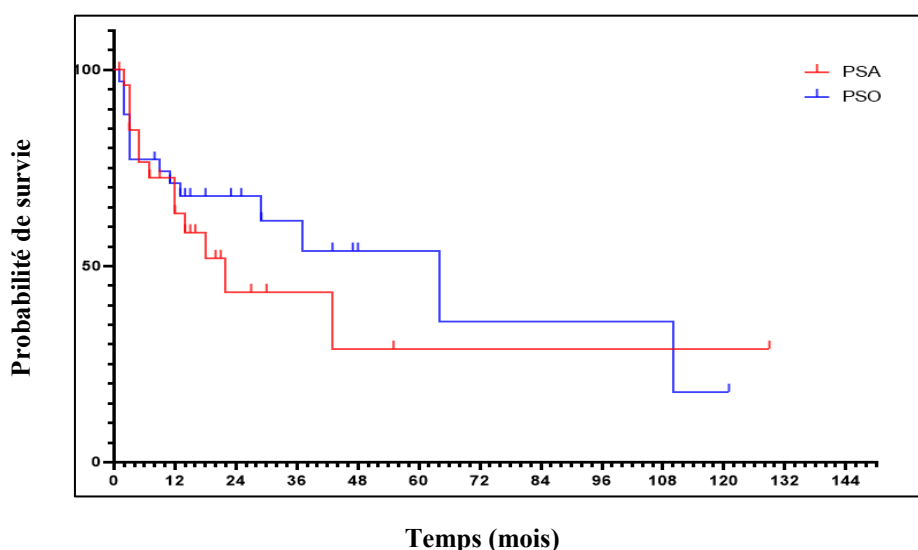


Figure 6 : Courbe de survie de l'Ixekizumab dans la population « PsO » vs « PsA »

3) Analyse des facteurs prédictifs du maintien thérapeutique

a- Facteurs prédictifs des anti-IL-17 dans la population « PsD »

Les facteurs prédictifs du maintien thérapeutique du SEC et de l'IXE ont tout d'abord été étudiés dans l'ensemble de la population « PsD ». Des analyses univariées et multivariées (*tableau 3*) des facteurs prédictifs du maintien thérapeutique ont été réalisées. Aucun facteur prédictif de maintien thérapeutique n'a été retrouvé dans l'ensemble de la population « PsD ».

Tableau 3 : Analyse des facteurs prédictifs d'interruption des anti-IL17 dans la population « PsD »

<i>PsD</i>	<i>Analyse univariée</i>			<i>Analyse multivariée</i>		
<i>Paramètres</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
<i>Age</i>	0,995	0,982 - 1,010	0,604	1,005	0,982 - 1,027	0,698
<i>Age au diagnostic</i>	0,998	0,986 - 1,010	0,764	0,993	0,974 - 1,010	0,420
<i>csDMARD concomitant</i>	0,892	0,549 - 1,448	0,644	0,740	0,428 - 1,277	0,279
<i>Type d'anti-IL17</i>	0,644	0,525 - 1,253	0,812	0,742	0,441 - 1,245	0,259
<i>MICI</i>	1,383	0,191 - 9,982	0,748	1,109	0,144 - 8,488	0,921
<i>Uvéïte</i>	0,471	0,065 - 3,381	0,454	0,990	0,129 - 7,554	0,992
<i>Sexe</i>	1,185	0,813 - 1,725	0,377	1,216	0,780 - 1,893	0,388
<i>IMC</i>	1,010	0,977 - 1,045	0,544	1,025	0,989 - 1,061	1,175
<i>bDMARD antérieur</i>	1,097	0,974 - 1,233	0,124	1,141	0,994 - 1,309	0,061

IC 95% : Intervalle de confiance ; OR : Odd ratio

b- Facteurs prédictifs des anti-IL17 dans la population « PsA »

Les facteurs prédictifs du maintien thérapeutique ont été étudiés dans la population « PsA ». En analyse univariée, seule l'atteinte axiale était un facteur prédictif de moins bon maintien thérapeutique (OR=1,89 [1,1741-3,0553] ; p=0,0088).

L'atteinte axiale incluse dans l'analyse multivariée n'était pas significative. Il n'y avait pas d'autre facteur prédictif du maintien thérapeutique en analyse multivariée (*tableau 4*).

Tableau 4 : Analyse des facteurs prédictifs d'interruption des anti-IL17 dans la population « PsA ».

<i>PsA</i>	<i>Analyse univariée</i>			<i>Analyse multivariée</i>		
<i>Paramètres</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95 %</i>	<i>p</i>
<i>Sexe</i>	1,052	0,654 - 1,692	0,834	0,876	0,498 - 1,543	0,648
<i>IMC</i>	1,008	0,967 - 1,051	0,695	1,036	0,989 - 1,086	0,134
<i>Age</i>	0,986	0,968 - 1,004	0,142	0,994	0,965 - 1,025	0,731
<i>Age au diagnostic</i>	0,992	0,975 - 1,010	0,396	0,999	0,972 - 1,027	0,980
<i>bDMARD antérieur</i>	1,060	0,922 - 1,219	0,410	1,118	0,938 - 1,333	0,212
<i>MICI</i>	1,291	0,177 - 9,412	0,800	1,985	0,236 - 16,655	0,527
<i>Uvéite</i>	0,413	0,057 - 2,982	0,380	0,828	0,102 - 6,713	0,860
<i>Type d'anti-IL17</i>	0,847	0,460 - 1,557	0,593	0,827	0,384 - 1,780	0,628
<i>Atteinte axiale</i>	1,894	1,174 - 3,055	0,008	1,784	0,947 - 3,364	0,073
<i>CRP initiation</i>	0,995	0,977 - 1,013	0,594	0,994	0,975 - 1,014	0,607
<i>csDMARD concomitant</i>	0,796	0,473 - 1,339	0,390	0,921	0,494 - 1,714	0,795

IC 95% : Intervalle de confiance ; OR : Odd ratio. Les résultats en gras sont significatifs ($p < 0.05$).

c- Facteurs prédictifs des anti-IL17 dans la population « PsO »

Les facteurs prédictifs du maintien thérapeutique ont été étudiés dans la population « PsO ». En analyse univariée, seule l'atteinte palmoplantaire était un facteur prédictif du maintien thérapeutique, associée à un plus mauvais maintien thérapeutique avec un Odd Ratio (OR) de 2,284 [1,1025-4,7332] et p=0,026.

L'atteinte palmoplantaire (OR=7,259 [1,1025-4,7332] ; p=0,026) et l'âge au diagnostic (OR=0,953 [0,9138 to 0,9937] ; p=0,024) étaient significatifs en analyse multivariée (*tableau 5*).

Plus l'âge de diagnostic du psoriasis était tardif, meilleur était le maintien thérapeutique. Il n'y avait pas d'autre facteur prédictif du maintien thérapeutique en analyse multivariée.

Tableau 5 : Analyse des facteurs prédictifs d'interruption des anti-IL17 dans la population « PsO ».

<i>PsO</i>	<i>Analyse univariée</i>			<i>Analyse multivariée</i>		
<i>Paramètres</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95 %</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
<i>Age</i>	1,044	0,982 - 1,026	0,706	1,043	0,997 - 1,091	0,067
<i>Age au diagnostic</i>	0,945	0,975 - 1,014	0,587	0,953	0,913 - 0,993	0,024
<i>Sexe</i>	1,015	0,689 - 2,413	0,457	2,950	0,805 - 10,804	0,102
<i>IMC</i>	1,073	0,957 - 1,076	0,612	1,073	0,990 - 1,162	0,084
<i>csDMARD concomitant</i>	0,000	7,368 10 ⁻²⁴ - 1,603 10 ⁺²⁴	0,965	0,000	1,91 10 ⁻¹⁶ - 1,72 10 ⁺¹⁵	0,945
<i>bDMARD antérieur</i>	1,115	0,862 - 1,440	0,407	1,229	0,824 - 1,814	0,317
<i>Type d'anti-IL17</i>	0,924	0,482 - 1,770	0,812	1,491	0,440 - 5,046	0,521
<i>PASI initiation</i>	1,008	(0,9773 - 1,0405)	0,601	0,992	0,945 - 1,041	0,750
<i>Atteinte du cuir chevelu</i>	1,264	(0,6592 - 2,4242)	0,480	0,744	0,2574 - 2,1522	0,586
<i>Atteinte palmoplantaire</i>	2,284	(1,1025 - 4,7332)	0,026	7,259	1,251 - 42,115	0,027
<i>Atteinte des plis</i>	0,774	(0,3558 - 1,6842)	0,519	1,245	0,283 - 5,560	0,765
<i>Atteinte unguéale</i>	0,806	(0,4105 - 1,5820)	0,501	0,806	0,219 - 2,965	0,746

IC 95% : Intervalle de confiance ; OR : Odd ratio. Les résultats en gras sont significatifs ($p < 0.05$).

d- Facteurs prédictifs du Secukinumab dans l'ensemble de la population « PsD »

Les facteurs prédictifs du maintien thérapeutique du Secukinumab ont été étudiés dans les trois populations. Aucun facteur prédictif n'a été retrouvé en analyse univariée et multivariée.

(tableau 6)

Tableau 6 : Analyse des facteurs prédictifs d'interruption du Secukinumab dans l'ensemble de la population « PsD »

<i>PsD</i>	<i>Analyse univariée</i>			<i>Analyse multivariée</i>		
<i>Paramètres</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95 %</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95 %</i>	<i>p</i>
<i>Age</i>	0,9964	0,980 - 1,012	0,661	1,006	0,979 - 1,035	0,637
<i>Age au diagnostic</i>	0,9965	0,983 - 1,010	0,611	0,985	0,963 - 1,008	0,224
<i>Sexe</i>	1,0523	0,678 - 1,632	0,819	1,134	0,668 - 1,926	0,639
<i>IMC</i>	1,0248	0,985 - 1,065	0,219	1,028	0,982 - 1,076	0,231
<i>bDMARD antérieur</i>	1,0457	0,888 - 1,230	0,589	1,070	0,874 - 1,310	0,509
<i>csDMARD concomitant</i>	0,8717	0,504 - 1,507	0,623	0,652	0,334 - 1,275	0,212
<i>Atteinte articulaire</i>	1,3936	0,866 - 2,241	0,171	1,537	0,805 - 2,934	0,191
<i>CRP initiation</i>	1,0035	0,986 - 1,020	0,688	1,003	0,985 - 1,022	0,698

IC 95% : Intervalle de confiance ; OR : Odd ratio. Les résultats en gras sont significatifs ($p < 0.05$).

e- Facteurs prédictifs de l'Ixekizumab dans l'ensemble de la population « PsD »

Les facteurs prédictifs du maintien thérapeutique de l'IXE ont été étudiés dans les trois groupes. Aucun facteur prédictif n'a été retrouvé en analyse univariée et multivariée (tableau 7).

Tableau 7 : Analyse des facteurs prédictifs d'interruption de l'Ixekizumab dans l'ensemble de la population « PsD »

<i>PsD</i>	<i>Analyse univariée</i>			<i>Analyse multivariée</i>		
<i>Paramètres</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95 %</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95 %</i>	<i>p</i>
<i>Sexe</i>	1,6705	0,452 - 6,172	0,4416	1,670	0,452 - 6,172	0,441
<i>IMC</i>	0,9926	0,894 - 1,101	0,8894	0,992	0,894 - 1,101	0,889
<i>Age</i>	1,0300	0,973 - 1,089	0,3063	1,030	0,973 - 1,089	0,306
<i>Age au diagnostic</i>	0,9839	0,922 - 1,049	0,6205	0,983	0,925 - 1,049	0,620
<i>bDMARD antérieur</i>	1,0948	0,752 - 1,593	0,6358	1,094	0,752 - 1,593	0,635
<i>Atteinte articulaire</i>	1,5927	0,311 - 8,132	0,5758	1,592	0,311 - 8,132	0,575
<i>CRP initiation</i>	0,9588	0,893 - 1,029	0,2441	0,958	0,893 - 1,029	0,244
<i>CsDMARD concomitant</i>	1,2846	0,332 - 4,959	0,7163	1,284	0,332 - 4,959	0,716

IC 95% : Intervalle de confiance ; OR : Odd ratio

4) Analyse des raisons d'arrêt et de la tolérance des traitements

a- Raisons d'arrêt dans la population « PsD »

La *figure 7* et le *tableau 8* représentent les principales causes d'arrêts toutes thérapeutiques confondues, soit 110 prescriptions (80 prescriptions de SEC et 30 prescriptions d'IXE). Pour les deux biothérapies étudiées, les principales causes d'arrêt étaient l'échappement secondaire pour 50 prescriptions (45 %) puis l'inefficacité primaire pour 35 des prescriptions (32 %), les effets secondaires pour 16 prescriptions (15 %) et une autre cause pour 9 prescriptions (8%).

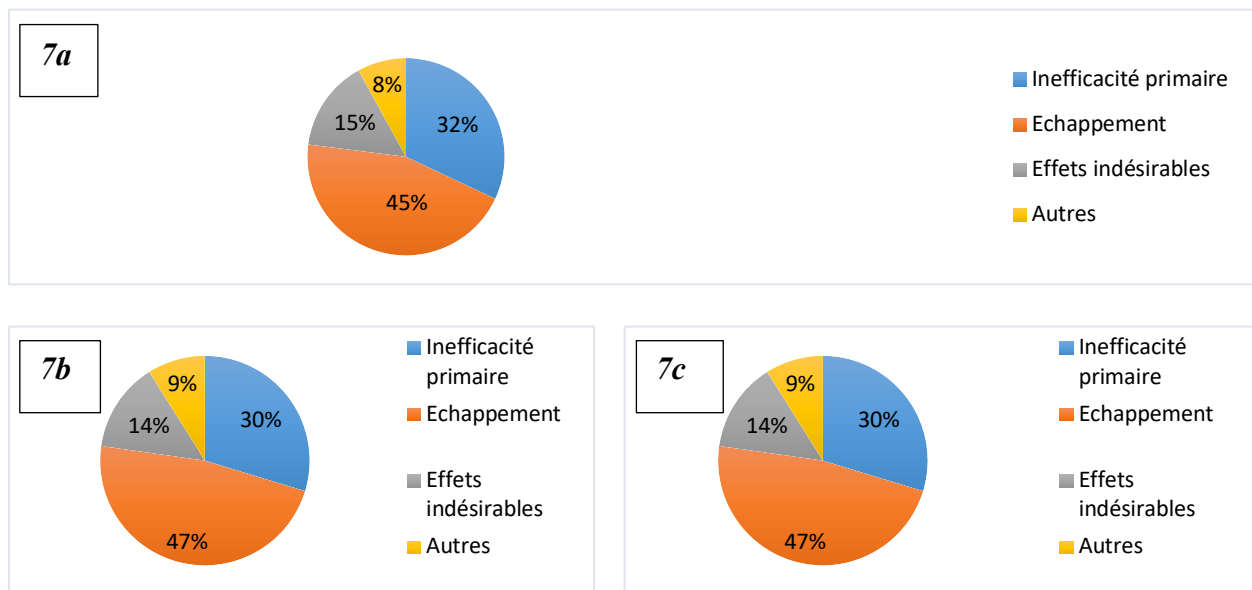


Figure 7 : Représentation en pourcentage des causes d'arrêt des anti-IL17 (7a.), du Secukinumab (7b.), et de l'Ixekizumab (7c.)

Tableau 8 : Représentation des causes d'arrêt en fonction de la molécule dans la population « PsD »

<i>PsD</i>	Secukinumab	Ixekizumab	Total anti-IL17	p SEC vs IXE
Inefficacité primaire	24	11	35	0,43
Échappement	38	12	50	0,48
Effets secondaires	11	5	16	0,76*
Autres	7	2	9	1*
Total prescriptions	80	30	110	-

b- Raisons d'arrêt dans la population « PsA »

La *figure 8* représente les principales causes d'arrêts toutes thérapeutiques confondues, soit 68 prescriptions (54 prescriptions de SEC et 14 prescriptions d'IXE). Pour les deux biothérapies étudiées, les principales causes d'arrêt étaient l'inefficacité primaire pour 26 prescriptions (38%), l'échappement secondaire pour 27 prescriptions (40 %) puis les effets secondaires pour 11 prescriptions (16 %).

La raison d'arrêt était la rémission pour 1 prescription. Les autres causes d'arrêt étaient : le choix du patient (2 prescriptions), un projet de grossesse (1 prescription). Le *tableau 9* représente les principales causes d'arrêt en fonction de la classe thérapeutique.

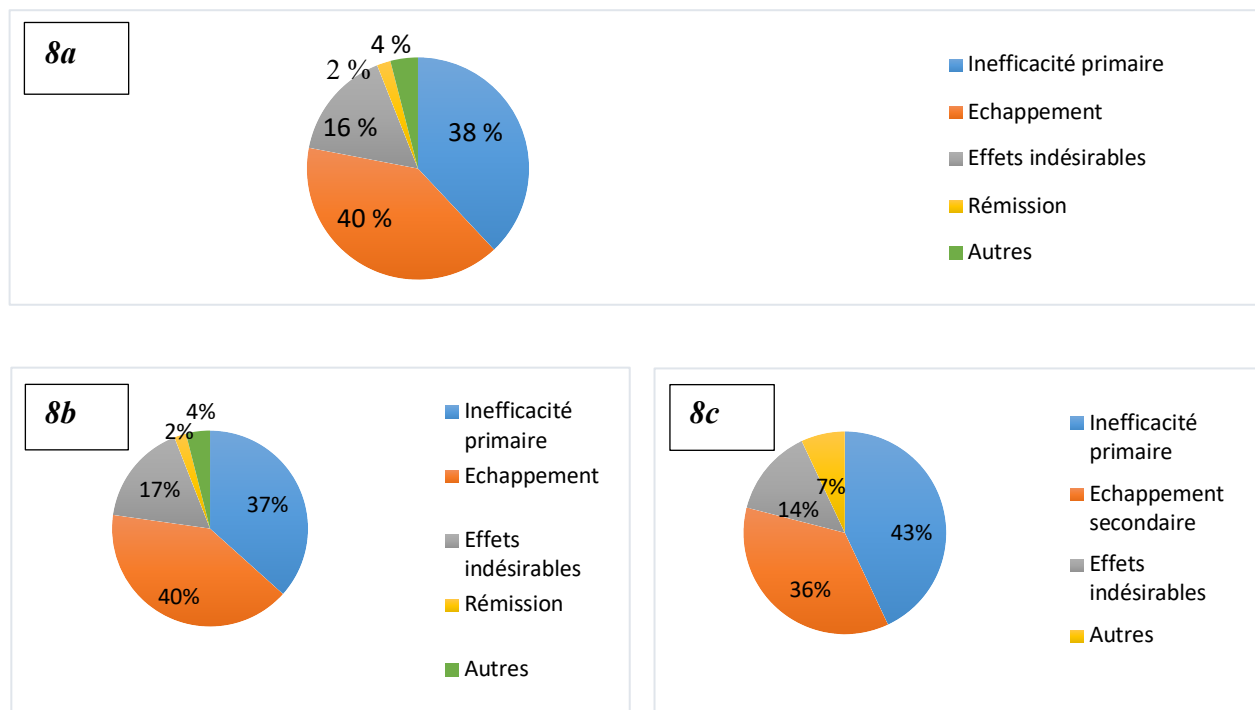


Figure 8 : Représentation en pourcentage des causes d'arrêts des anti-IL17 (8a.), du Secukinumab (8b.), et de l'Ixekizumab (8c.)

Tableau 9 : Représentation des causes d'arrêt en fonction de la molécule dans la population « PsA »

PsA	Secukinumab	Ixekizumab	Total anti-IL17
Inefficacité primaire	20	6	26
Articulaire	15	5	20
Cutanée	4	1	5
Mixte	1	0	1
Échappement	22	5	27
Articulaire	13	2	15
Cutanée	5	1	6
Mixte	4	2	6
Effets secondaires	9	2	11
Rémission	1	0	1
Autres	2	1	3
Total prescriptions	54	14	68

c- Raisons d'arrêt dans la population « PsO »

La *figure 9* représente les principales causes d'arrêts toutes thérapeutiques confondues, soit 42 prescriptions (26 prescriptions de SEC et 16 prescriptions d'IXE). Pour les deux biothérapies étudiées, les principales causes d'arrêt était l'échappement secondaire pour 23 prescriptions (55 %) puis l'inefficacité primaire pour 9 prescriptions (21 %) et les effets secondaires pour 5 prescriptions (12 %). Les autres causes d'arrêt étaient : un diagnostic de néoplasie (2 patients), un diagnostic de cirrhose sur cholangite primitive, un non renouvellement en raison d'une rupture de suivi, un diagnostic de maladie de Verneuil ayant motivé un changement thérapeutique. Le *tableau 10* représente les principales causes d'arrêt en fonction de la classe thérapeutique.

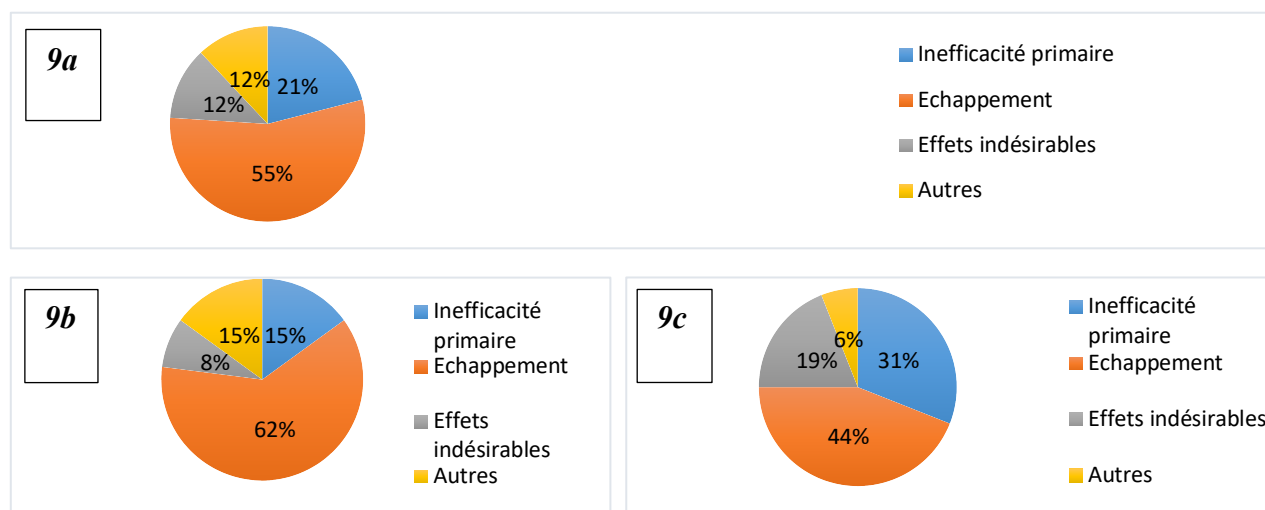


Figure 7 : Représentation en pourcentage des causes d'arrêt des anti-IL17 (7a), du Secukinumab (7b), et de l'Ixekizumab (7c)

Tableau 10 : Représentation des causes d'arrêt en fonction de la molécule dans la population « PsO »

<i>PsO</i>	Secukinumab	Ixekizumab	Total anti-IL17
Inefficacité primaire	4	5	9
Échappement	16	7	23
Effets secondaires	2	3	5
Autres	4	1	5
Total prescriptions	26	16	42

d- Effets indésirables rapportés dans la population « PsD »

Le *tableau 11* représente les principaux effets indésirables des deux inhibiteurs de l'IL-17A dans la population psoriasique totale.

La tolérance était bonne avec seulement des effets indésirables mineurs chez 24 patients. Les effets secondaires cutanés avec les réactions cutanées au point d'injection et les éruptions cutanées étaient majoritaires.

Tableau 11 : Effets secondaires rapportés en fonction de la classe thérapeutique dans la population « PsD »

<i>PsD</i>	Secukinumab	Ixekizumab
<i>Cutanés, n=12</i>	6	6
Douleurs/réactions cutanées au site d'injection	2	3
Éruption cutanée (pustuleuse, eczématiforme)	3	2
Prurit	1	1
<i>Infectieux, n=4</i>	3	1
Urinaires	1	0
Bronchiques	0	1
Herpès	2	0
<i>Digestifs, n=3</i>	3	0
Diarrhées	2	0
Rectorragies	1	0
<i>Autres, n=4</i>	4	0
Œdèmes des membres inférieurs	1	0
Conjonctivites	1	1
Dépression	1	0
Réaction paradoxale avec polyarthralgies/fièvre	1	0
<i>Total</i>	16	8

5) Profil cardiovasculaire et métabolique associé à la maladie psoriasique

a- Description du profil cardiovasculaire des patients

Concernant les comorbidités cardiovasculaires associées à la maladie psoriasique décrites dans le *tableau 12*, la fréquence de l'hypertension artérielle était de 43 % dans la population « PsA » et de 30 % dans la population « PsO » sans différence significative. La fréquence du diabète était similaire dans les 2 populations (18 % dans le « PsO » et 23 % dans le « PsA »). Une dyslipidémie traitée ou non était présente chez 43 % des patients « PsA » et concernait 38 % des patients « PsO ». Une intoxication tabagique sevrée ou active était retrouvée chez 54 % des patients de la population « PsD » et une consommation d'alcool sevrée ou active chez 24 % d'entre eux, sans différence significative.

Au moins un antécédent de maladies cardiovasculaires était présent chez 17 % des patients « PsA » contre 13 % des patients « PsO » sans différence significative. Après analyse des scores d'évaluation du risque cardiovasculaire, les patients de la population « PsD » présentait un risque faible à modéré de maladies cardiovasculaires à 10 ans (médiane du score CV 2 à 4,55 %). Les résultats du score PREVENT était similaires dans les différentes populations.

Seule l'hyperuricémie asymptomatique était significativement plus élevée dans la population « PsA » avec 39 % de patients contre 13 % dans le groupe « PsO » ($p=0,04$). La fréquence des autres comorbidités cardiovasculaires et métaboliques était comparable entre les populations sans différence significative.

Tableau 12 : Répartition des comorbidités cardiovasculaires en fonction de la population

	PsO (n=69) 76 cycles	PsA (n=92) 110 cycles	PsD (n=161) 186 cycles	p PsO vs PsA
<i><u>Profil cardiovasculaire</u></i>				
Age (années), moyenne (SD)	52.45 (+/-15.71)	58.21(+/- 12.25)	55,8 (+/- 14)	0,006
IMC (kg/m2), médiane (IQR)	27 (24.1-34.0)	29 (25-31.6)	28 (25-31,6)	0,45
<i>Antécédents de maladies cardiovasculaires, n%</i>				
AVC / AIT, n (%)	9/69 (13%)	16/92 (17%)	25/161 (16%)	0,45
Infarctus du myocarde, n (%)	4/69 (6%)	2/92 (2%)	6/161 (4%)	0,40*
Infarctus du myocarde, n (%)	3/69 (4%)	6/92 (7%)	9/161 (6%)	0,73*
Arythmie cardiaque, n (%)	2/69 (3%)	8/92 (9%)	10/161 (6%)	0,19*
<i>Facteurs de risque cardiovasculaire</i>				
Hypertension artérielle traitée, n (%)	21/69 (30%)	40/92 (43%)	61/161 (38%)	0,09
Diabète, n (%)	12/69 (18%)	21/92 (23%)	33/161 (20%)	0,39
Dyslipidémie, n (%)	26/69 (38%)	40/92 (43%)	66/161 (41%)	0,45
Cholestérol (mmol/l), moyenne (SD), n	5,39 (+/- 1,25), 36	4,94 (+/- 1,20), 56	5,108 (+/-1,236), 92	0,09
HDL cholestérol (mmol/l), médiane (IQR), n	1,02 (0,43-1,18), 36	1,05 (0,77-1,18), 54	1,18 (1,03-1,47), 90	0,55
Triglycéride (g/l), médiane (IQR), n	0,99 (0,42-1,52), 34	0,86 (0,67-1,31), 53	1,37 (0,89-1,96), 87	0,42
Tabagisme actif ou sevré, n (%)	31/62 (50%)	41/70 (60%)	72/132 (54%)	0,32
Consommation d'alcool, n (%)	12/56 (21%)	15/58 (26%)	27/114 (24%)	0,57
<i>Risque cardiovasculaire à 10 ans</i>				
Score CV 2 (%), médiane (IQR), n	5,05 (2,1-7,73), 32	4,2 (2,35-7,75), 48	4,55 (2,35-7,75), 72	0,73
Score PREVENT,				
CVD (%), médiane (IQR), n	6,7 (3,3-12,2), 25	7,7 (2,9-12,4), 43	7,4 (2,93-12,3), 68	0,91
ASCVD (%), médiane (IQR), n	4,5 (2,2-7,95), 25	4,4 (1,7-8), 43	4,4 (1,85-7,78), 68	0,91
HF (%), médiane (IQR), n	3,0 (1,05-7,15), 25	3,9 (1,1-7,3), 43	3,8 (1,13-7,22), 68	0,71
<i>Hyperuricémie asymptomatique, n (%)</i>	3/23 (13%)	17/44 (39%)	20/67 (30%)	0,04*
<i>Hyperuricémie symptomatique (goutte), n (%)</i>	1/23 (4%)	4/44 (9%)	5/67 (7,5%)	0,65*

Les données sont rapportées en effectifs (n) et exprimées en % par rapport aux données disponibles, IQR : intervalle interquartile 25%-75%, SD : écart type. p PsO vs PsA compare les deux populations (test du chi 2 ou test exact de Fisher). Les résultats en gras sont significatifs (p<0,05).*

b- Description du profil hépatique des patients

Concernant les comorbidités hépatiques (*tableau 13*), 26 % des patients « PsD » étaient atteints d'une hépatopathie chronique connue confirmée par un médecin. La stéatose hépatique était la principale hépatopathie en cause et concernait 17 % de la population totale. Après analyse des différents scores hépatiques, 69 % de la population psoriasique à l'initiation de l'anti-IL17 avait un score HSI en faveur d'une stéatose hépatique d'origine non alcoolique (selon le score ANI), et 6 % des patients « PsD » avaient un score Fib 4 et/ou un score NAFLD en faveur d'une fibrose hépatique sévère, sans différence entre les populations.

Tableau 13 : Répartition des comorbidités hépatiques en fonction de la population

	PsO (n=69) 76 cycles	PsA (n=92) 110 cycles	PsD (n=161) 186 cycles	p PsO vs PsA
<i>Profil hépatique</i>				
Antécédents de maladies hépatiques, n (%)	16/69 (23%)	25/92 (27%)	41/161 (26%)	0,56
Stéatose hépatique, n (%)	12/69 (17%)	16/92 (17%)	28/161 (17%)	1
Cirrhose hépatique, n (%)	1/69 (1%)	4/92 (4%)	5/161 (3%)	0,39*
Carcinome hépato-cellulaire, n (%)	0/69 (0%)	1/92 (1%)	1/161 (0,6%)	1*
Hépatite médicamenteuse, n (%)	4/69 (0,1%)	3/92 (3%)	7/161 (4%)	0,46*
Hépatite virale, n (%)	0/69 (0%)	1/92 (1%)	1/161 (0,6%)	1*
Fibroscan, n (%)	14/69 (20%)	18/92 (20%)	32/161 (20%)	0,90
F0-F2, n (%)	8/14 (57%)	11/18 (61%)	20/32 (63%)	0,82
≥F3, n (%)	6/14 (43%)	7/18 (34%)	12/32 (37%)	0,82
Scores hépatiques à l'initiation				
NAFLD, médiane (IQR), n	-2,80 (-3,78/-1,46), 47	-2,12 (-3,2/-1,14), 110	-2,18 (-3,32/-1,28), 142	0,07
Fib 4, médiane (IQR), n	0,85 (0,61-1,37), 72	0,91 (0,71-1,35), 106	0,87 (0,67-1,35), 178	0,33
ALD/NAFLD, médiane (IQR), n	-3,31 (-5,19-0,23), 48	-4,30 (-7,35/-0,48), 99	-3,79 (-7,12/-0,23), 147	0,24
HSI, médiane (IQR), n	37,35 (33,93-46,15), 46	39,4 (35,3-44,2), 72	39,3 (35-44,5), 134	0,67
Stéatose hépatique (HSI), n (%)	27/46 (59%)	70/95 (74%)	97/141 (70%)	0,07
Non alcoolique (ALD/NAFLD), n (%)	36/48 (75%)	76/99 (77%)	112/147 (76%)	0,81
Fibrose hépatique sévère (Fib4), n (%)	1/71 (1%)	4/107 (4%)	5/178 (3%)	0,65*
Fibrose hépatique sévère (NAFLD), n (%)	3/47 (6%)	5/95 (5%)	8/142 (6%)	1*
Score de fibrose sévère & fibroscan>F3, n (%)	2/16 (13%)	2/16 (13%)	4/16 (25%)	1*
Scores hépatiques à l'arrêt				
NAFLD, médiane (IQR), n	-2,40 (-3,08/-1,10), 29	-1,86 (-3,01/-0,96), 84	-1,88 (-3,02/-1,03), 113	0,47
Fib 4, médiane (IQR), n	0,96 (0,62-1,83), 38	1 (0,67-1,40), 91	0,99 (0,67-1,41), 129	0,90
ALD/NAFLD, médiane (IQR), n	-3,59 (-5,96/-0,25), 28	-3,62 (-7,40/-0,58), 86	-3,60 (-6,99/0,29), 114	0,67
HSI, médiane (IQR), n	40,95 (34,75-46,58), 28	38,8 (34,4-43,9), 87	38,8 (34,7-45), 115	0,74
Stéatose hépatique (HSI), n (%)	18/28 (64%)	63/87 (72%)	81/115 (70%)	0,41
Non alcoolique (ALD/NAFLD), n (%)	22/28 (79%)	60/86 (70%)	82/114 (72%)	0,36
Fibrose hépatique sévère (Fib4), n (%)	3/38 (8%)	3/91 (3%)	6/129 (5%)	0,36*
Fibrose hépatique sévère (NAFLD), n (%)	3/29 (10%)	7/84 (8%)	10/113 (9%)	0,71*
Score de fibrose sévère & fibroscan>F3, n (%)	2/16 (13%)	3/16 (19%)	5/16 (31%)	0,63*

Les données sont rapportées en effectifs (n) et exprimées en % par rapport aux données disponibles, IQR : intervalle interquartile 25%-75%, SD : écart type. p PsO vs PsA compare les deux populations (test du chi 2 ou test exact de Fisher*). Les résultats en gras sont significatifs (p<0,05)

La répartition des comorbidités hépatiques a été étudiée en fonction du statut interrompu ou poursuivi du traitement (tableau 14). Les patients ayant interrompu le traitement présentaient plus souvent un résultat de FibroScan en faveur d'une fibrose sévère (>F3).

Tableau 14 : Répartition des comorbidités hépatiques en fonction du statut du traitement

	Traitement interrompu 110 cycles 93 patients	Traitement poursuivi 76 cycles 76 patients	p
Antécédents de maladies hépatiques, n (%)	22/93 (24%)	21/76 (28%)	0.55
Stéatose hépatique, n (%)	14/22 (64%)	16/21 (76%)	0.37
Cirrhose hépatique, n (%)	5/22 (23%)	1/21 (5%)	0.19*
Carcinome hépato-cellulaire, n (%)	0/22 (0%)	1/21 (5%)	0.49*
Hépatite médicamenteuse, n (%)	4/22 (18%)	1/21 (5%)	0.34*
Hépatite virale, n (%)	0/22 (0%)	1/21 (5%)	0.49*
Fibroscan, n (%)	15/93 (16%)	18/76 (24%)	0.22
F0-F2, n (%)	6/15 (40%)	14/18 (78%)	0.03
≥F3, n (%)	9/15 (60%)	4/18 (22%)	0,03*
Scores hépatiques à l'initiation			
Stéatose hépatique (HSI), n (%)	60/82 (73%)	37/59 (63%)	0.19
Non alcoolique (ALD/NAFLD), n (%)	69/88 (78%)	43/59 (73%)	0.44
Fibrose hépatique sévère (Fib4), n (%)	3/104 (3%)	2/74 (3%)	1*
Fibrose hépatique sévère (NAFLD), n (%)	7/85 (8%)	1/57 (2%)	0.14*
Score de fibrose sévère & fibroscan>F3, n (%)	2/15 (13%)	2/18 (11%)	1*
Scores hépatiques à l'arrêt			
Stéatose hépatique (HSI), n (%)	57/75 (76%)	24/40 (60%)	0.07
Non alcoolique (ALD/NAFLD), n (%)	54/74 (73%)	28/40 (70%)	0.74
Fibrose hépatique sévère (Fib4), n (%)	5/86 (6%)	1/43 (2%)	0.66*
Fibrose hépatique sévère (NAFLD), n (%)	9/74 (12%)	1/39 (3%)	0.16*
Score de fibrose sévère & fibroscan>F3, n (%)	4/14 (29%)	1/9 (11%)	0.61*

Les données sont rapportées en effectifs (n) et exprimées en % par rapport aux données disponibles, IQR : intervalle interquartile 25%-75%, SD : écart type. p compare les deux groupes (test du chi 2 ou test exact de Fisher*). Les résultats en gras sont significatifs (p<0,05).

c- Effet du traitement par anti-IL-17 sur les scores hépatiques des patients

1. Recherche d'une différence sur la modification des scores hépatiques

Pour le score NAFLD, les données étaient disponibles à l'initiation et à l'arrêt du traitement pour 71 patients ayant interrompu le traitement. Ce même score était disponible pour 38 patients à l'initiation et à la fin de la période de suivi pour les patients ayant poursuivi le traitement. Pour le score Fib 4, les données étaient disponibles à l'initiation et à l'arrêt du traitement pour 83 patients ayant interrompu le traitement et pour 42 patients ayant poursuivi le traitement. Chaque score a été calculé à l'initiation du traitement et à l'arrêt si le traitement a été interrompu ou à la fin de la période de suivi si le traitement était poursuivi.

Cette analyse a permis de montrer une aggravation significative des scores hépatiques de fibrose NAFLD (p=0,019) et Fib 4 (p=0,0089) pour les patients ayant interrompu le traitement. Aucune différence n'a été mise en évidence pour les patients ayant poursuivi le traitement pour ces mêmes scores. Il n'y avait aucune différence entre l'initiation et l'arrêt du traitement pour le score HSI,

que le traitement soit interrompu ou non. Les résultats sont présentés dans le *tableau 15*. Une association entre l'aggravation des scores de fibrose et la co-prescription de MTX a été recherchée. Parmi les 111 patients qui ont interrompu le traitement, 20 avaient une co-prescription de MTX. Ils étaient 11 parmi les 75 patients ayant poursuivi le traitement. Après analyse statistique (test du Chi 2), il n'y avait pas de différence statistique pour la co-prescription de MTX ($p=0,55$) dans les deux groupes.

Tableau 15 : Valeurs des scores hépatiques en fonction du statut interrompu ou poursuivi du traitement par anti-IL17, dans la population « PsD ».

<i>Scores / Statut du traitement</i>	<i>Traitement interrompu</i>	<i>P¹</i>	<i>Traitement poursuivi</i>	<i>P²</i>
NAFLD				
<i>Initiation</i>	N=71 -2,362 (-3,397 / -1,253)	0,019	N=38 -2,096 (-3,284 / -1,263)	0,148
<i>Arrêt / fin de suivi</i>	-1,867 (-3,212 / -1,084)		-1,967 (-2,841 / -1,143)	
Fib 4				
<i>Initiation</i>	N=83 0,87 (0,626 – 1,287)	0,0089	N=42 0,9965 (0,7468 – 1,433)	0,455
<i>Arrêt / fin de suivi</i>	0,999 (0,672 – 1,412)		1,002 (0,7215 – 1,508)	
HSI				
<i>Initiation</i>	N=73 39,4 (35,2 - 43,8)	0,423	N=40 38,55 (33,5 – 45,15)	0,113
<i>Arrêt / fin de suivi</i>	38,8 (35,5 - 43)		41,5 (33,4 – 46,95)	

N représente le nombre de paires (score pour un même patient disponible à l'initiation et à l'arrêt). P¹ compare le score à l'initiation et à l'arrêt pour les patients qui ont interrompu le traitement. P² compare le score à l'initiation et à la fin du suivi pour les patients qui ont poursuivi le traitement. Les résultats en gras sont significatifs avec $p<0,05$.

2. Recherche d'un changement catégoriel des scores hépatiques

Les valeurs de chacun des scores hépatiques sont classées et interprétées en « absence », « présence », « indéterminé ». Il a été recherché si les modifications des valeurs des scores hépatiques se sont accompagnées d'un changement catégoriel en faveur d'une amélioration, d'une stabilité ou d'une aggravation. Les résultats sont présentés dans le *tableau 15*. Pour le score NAFLD, 71 paires ont été analysées chez les patients ayant interrompu le traitement et 38 paires pour ceux ayant poursuivi le traitement. Concernant le score Fib 4, il existe une différence significative pour les patients qui ont amélioré leur catégorie si l'on compare ceux qui ont interrompu leur traitement et ceux qui l'ont poursuivi ($p=0,042$).

En effet les patients qui ont poursuivi leur traitement ont plus souvent présenté une amélioration catégorielle de leur score Fib 4 par rapport à ceux ayant arrêté leur traitement. Aucune autre différence significative n'a été mise en évidence.

Tableau 16 : Analyse des changements catégoriels des scores hépatiques en fonction du statut interrompu ou poursuivi du traitement par anti-IL17, dans la population « PsD ».

<i>Scores / statut du traitement</i>	<i>Traitement interrompu</i>	<i>Traitement poursuivi</i>	<i>p</i>
NAFLD	<u>N=71</u>	<u>N=38</u>	
<i>Amélioration, n (%)</i>	2/71 (3)	2/38 (5)	0,610*
<i>Stabilité, n (%)</i>	62/71 (87)	34/38 (90)	1*
<i>Aggravation, n (%)</i>	7/71 (10)	2/38 (5)	0,491*
Fib 4	<u>N=83</u>	<u>N=42</u>	
<i>Amélioration, n (%)</i>	2/83 (2)	5/42 (12)	0,042*
<i>Stabilité, n (%)</i>	69/83 (83)	33/42 (79)	0,534
<i>Aggravation, n (%)</i>	12/83 (15)	4/42 (9)	0,435
HSI	<u>N=73</u>	<u>N=40</u>	
<i>Amélioration, n (%)</i>	5/73 (7)	1/40 (2)	0,421*
<i>Stabilité, n (%)</i>	64/73 (88)	34/40 (85)	0,689
<i>Aggravation, n (%)</i>	4/73 (5)	5/40 (13)	0,275*

p compare les changements catégoriels de chaque score pour les patients ayant interrompu le traitement et ceux qui l'ont poursuivi (test du chi2 ou Fisher). Les résultats en gras sont significatifs ($p < 0,05$).*

IV. DISCUSSION

Cette étude observationnelle longitudinale rétrospective monocentrique incluant 69 patients atteints de psoriasis cutané et 92 patients présentant un rhumatisme psoriasique, compare des données « en vie réelle » sur l'utilisation du SEC et de l'IXE à travers l'analyse de 186 prescriptions. Elle apporte également des données intéressantes concernant les caractéristiques démographiques et le profil métabolique des patients dans la maladie psoriasique.

Les caractéristiques démographiques des patients de cette étude associées au psoriasis et au rhumatisme psoriasique sont comparables aux données de la littérature. Le sexe ratio du rhumatisme psoriasique de cet échantillon était de 1, avec un âge de diagnostic du psoriasis précédant de 20 ans le diagnostic de rhumatisme psoriasique ce qui est comparable aux données de la littérature (37). La forme périphérique pure était prédominante dans cet échantillon (58%) comme dans la littérature. Dans cette étude le psoriasis unguéal était retrouvé chez 57 % des patients (50% dans la littérature). L'atteinte érosive concernait 17 % des patients de l'étude, tout à fait comparable à la valeur de 13 % des patients d'une étude épidémiologique américaine (39). La prévalence des MICI et uvéites de la population « PsA » était similaire aux données d'une étude française épidémiologique se basant sur les données du système de santé incluant plus de 63 000 patients de même que la co-prescription de csDMARD évaluée à 28 % dans notre étude (25,9 % dans la cohorte française)(40).

Concernant le maintien thérapeutique des anti-IL-17 dans le rhumatisme psoriasique, notre étude a montré un taux de maintien global à 1 an supérieur à 60 % et supérieur à 45% à 2 ans pour le SEC et l'IXE sans différence significative entre les deux biothérapies. L'étude française multicentrique rétrospective FORSYA incluant 842 patients atteints de RP traité par SEC, a révélé un taux de maintien thérapeutique à 1 an du SEC de 63 % [IC95 % : 59–68] concordant avec les résultats de cette étude. Le profil de tolérance était similaire avec 16,6 % d'événements indésirables liés au SEC, principalement des infections, dans FORSYA, contre 15 % dans la population « PsD » traitée par SEC avec principalement des effets indésirables cutanés et infectieux (41).

Ces données concernant le maintien thérapeutique du SEC sont concordantes avec celles du registre espagnol BIOBADASER (19) (maintien à 1, 2 et 3 ans de 74,1 %, 59,1 % et 54,2 % respectivement) et avec l'étude multicentrique de *Milchesen et al* (21) incluant plus de 2000 patients atteints de RP

dans 13 registres européens différents (maintien thérapeutique global de 76 % à 1 an). Les données de la littérature sur le maintien thérapeutique de l'IXE sont plus rares. En vie réelle, dans l'étude de *Pina Vegas et al.* se basant sur les données du système national de santé, le taux de maintien du SEC et de l'IXE était supérieur à celui de notre étude (75,9 % à 1 an, 50,1% à 2 ans pour le SEC et 88,3 à 1 an, 69,9 % à 2 ans pour l'IXE). Une revue de la littérature sur les données d'utilisation de l'IXE en vie réelle a permis de confirmer les données d'efficacité des essais cliniques (42,43) et a révélé un maintien thérapeutique élevé. Les principales raisons de l'arrêt de l'IXE dans ces études étaient l'inefficacité primaire et l'échec secondaire, avec un profil de tolérance similaire à notre étude (23).

Notre étude n'a pas mis en évidence de facteurs prédictifs du maintien thérapeutique du SEC et de l'IXE dans la population « PsA ». Il existe quelques données dans la littérature sur le SEC et les potentiels facteurs prédictifs varient selon les études. Il semblerait qu'à la différence des anti-TNF dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, il n'y ait pas à ce jour de facteurs prédictifs objectifs reconnus pour les anti-IL 17 dans le rhumatisme psoriasique. En effet, différentes études ont révélé que le sexe féminin, une durée plus courte de la maladie, le nombre de produits biologiques antérieurs, un âge plus âgé, le tabagisme actuel et les comorbidités étaient associés à un moins bon maintien thérapeutique des anti-TNF dans le rhumatisme psoriasique (44,45). Si l'on s'intéresse aux anti-IL-17, l'étude FORSYA a identifié la prescription du SEC en première ligne de bDMARD, la co-prescription de csDMARD et un âge au diagnostic >40 ans comme des facteurs prédictifs associés à un meilleur maintien thérapeutique du SEC à 1 an dans le « PsA » (41). Les signes objectifs d'inflammation (CRP, dactylite ou synovite clinique ou échographique) n'étaient pas associés au maintien thérapeutique dans cette même étude. L'étude multicentrique de *Michelsen et al* se basant sur les 13 registres européens a également observé un meilleur maintien pour les patients débutant le SEC en première ligne de traitement (21). Ceci n'a pas été confirmé par l'analyse d'une cohorte prospective sur 24 mois de plus de 600 patients qui n'a pas retrouvé d'association entre le maintien et la ligne de bDMARD mais un moins bon maintien chez les femmes et les patients avec un IMC élevé (17).

Si l'on s'intéresse aux facteurs prédictifs des anti-IL17 dans la SPA, l'étude de *Deodhar et al*, grâce à une analyse poolée des essais cliniques randomisés MEASURE (1, 2, 3, 4) a identifié les patients jeunes et naïfs de biologiques comme ceux ayant eu de meilleures réponses (46). Une seconde étude, de *Kiltz et al*, utilisant les données d'AQUILA, une étude allemande multicentrique incluant

3000 patients présentant un « PsA » ou une SPA traitée par SEC, a confirmé une meilleure efficacité chez les patients naïfs de biologiques (47) ce qui concorde avec les résultats de l'étude multicentrique de *Alonso et al* (48). Dans la SPA, il est également intéressant de noter que l'efficacité des anti-IL-17 ne semble pas dépendre de l'état d'inflammation initial évalué par le niveau de CRP à la différence des anti-TNF. En effet les données actuelles, suggèrent que le niveau initial de la CRP avant le début d'un traitement biologique pourrait avoir un impact plus important sur la réponse à un agent anti-TNFα qu'à un agent anti-IL-17 (49). Une CRP normale pourrait être un facteur de choix en faveur d'un anti-IL17 mais ces données nécessitent d'être consolidées et pourraient s'étendre au rhumatisme psoriasique comme le suggère l'étude FORSYA.

Concernant le maintien thérapeutique du SEC et de l'IXE dans le psoriasis, cette étude a montré un taux de maintien supérieur à 70 % à 18 mois pour les deux anti-IL17 sans différence significative entre les deux traitements, comparable aux résultats d'une étude rétrospective multicentrique incluant plus de 1600 patients traités par SEC et plus de 650 traités par IXE et analysant la survie des biothérapies dans le psoriasis (taux de maintien à 18 mois de 82,0 % pour l'IXE et de 79,9 % pour le SEC) (50). L'étude française de *Pina Vegas et al.* a comparé le maintien thérapeutique des anti-IL-17 dans les populations « PsA » et « PsO » et a montré un taux de maintien similaire de 80,6% pour le SEC et de 80,8% pour l'IXE, à 1 an dans le psoriasis cutané (18). A 2 ans, les taux de maintien (64,8 % pour l'IXE et 57,8 % pour le SEC) étaient similaires à ceux de notre étude (supérieur à 50 % pour le SEC et supérieur à 60% pour l'IXE). Une méta-analyse sur le maintien des anti-IL17 dans le psoriasis a montré des taux de maintien globaux similaires pour le SEC à 1, 2 et 3 ans (67% à 1 an, 49 % à 2 ans, 41 % à 3 ans) et l'IXE (69% à 1 an, 54 % à 2 ans et 45% à 3 ans), mais l'interruption de l'IXE lié à l'inefficacité était significativement supérieure à celui du SEC à 3 ans [différence estimée et IC à 95 % : - 0,18 (- 0,32, - 0,03)] ce qui suggère que les patients sous IXE seraient moins susceptibles d'arrêter leur médicament en raison de l'inefficacité que les patients traités par SEC (51).

Concernant les facteurs prédictifs du maintien thérapeutique dans la population « PsO » dans cette étude, la localisation du psoriasis au niveau palmo-plantaire était statistiquement associée à un moins bon maintien thérapeutique ($p=0.027$), alors qu'un âge plus élevé au diagnostic était statistiquement associé à un meilleur maintien ($p=0,024$), ce qui concorde avec les données existantes.

En effet, dans l'étude de *Pina Vegas et al.*, l'âge élevé était également associé à un meilleur maintien des anti-IL17 au même titre que le sexe masculin ce qui n'était pas le cas dans notre étude (18). En revanche, l'exposition antérieure à des agents biologiques, un IMC de base plus élevée et un PASI de base élevé ont été identifiés comme prédicteurs de l'arrêt du médicament (23,26,52) ce qui n'a pas été confirmé dans notre étude. Des données suggèrent également un meilleur maintien de l'IXE chez les patients naïfs de biologiques (53,54). L'atteinte articulaire n'était pas un facteur prédictif de l'arrêt du traitement dans notre étude. Cependant, la comparaison du maintien thérapeutique tout anti-IL17 confondu dans la population « PsA » et « PsO » (*figure 4*) a mis en évidence une différence de maintien numérique (médiane de maintien de 60 mois dans la population « PsO » et 20 mois dans la population « PsA ») non significative ($p=0,056$) probablement en lien avec un manque de puissance.

Cette étude a également montré une prévalence élevée de comorbidités cardio-métaboliques dans la population « PsA », (43% d'hypertension artérielle, 23% de diabète, 43% de dyslipidémie, 17 % d'antécédents de maladies cardiovasculaires) cohérentes avec les données d'une méta-analyse des comorbidités dans le « PsA » (34% d'hypertension artérielle, 24% de dyslipidémie et 19% d'antécédents de maladies cardiovasculaires (55), et sans différence significative avec la population « PsO ». La prévalence de la stéatose hépatique non alcoolique chez les patients psoriasiques a été évaluée à 50 % d'après les données d'une méta-analyse (5). Dans cet échantillon, l'hyperuricémie asymptomatique était associée aux deux populations mais significativement plus élevée dans la population « PsA » (39%). Cette association a déjà été décrite chez des patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique (56) avec l'hypothèse d'une forme de chevauchement nommée « Psoutte » entre rhumatisme microcristallin et inflammatoire (57). Une étude de cohorte américaine avait mis en évidence un risque significativement plus élevé de développer une goutte dans le groupe rhumatisme psoriasique versus absence de rhumatisme psoriasique (HR 4,95 ; IC95% [2,72 – 9,01]) (58).

Concernant l'effet potentiel des inhibiteurs de l'IL-17 sur le profil hépatique des patients psoriasiques, il existe quelques données en faveur d'un effet protecteur des inhibiteurs de l'IL-17 sur la fibrose hépatique. En effet, l'IL-17 est impliquée à la fois dans la pathogénèse de la fibrose hépatique et du psoriasis (6) ce qui pourrait suggérer un effet protecteur sur la fibrose hépatique en inhibant la signalisation de l'IL-17.

L'effet des anti-IL-17 sur l'inflammation hépatique a déjà été mis en évidence dans une étude rétrospective dans laquelle les patients traités par inhibiteur de l'IL-17 pour un psoriasis ont présenté une amélioration de leur score de fibrose NAFLD, mais sans association démontrée avec la sévérité du psoriasis (59). En revanche une étude française multicentrique rétrospective récente a étudié les modifications du score Fib 4 et a montré une aggravation significative du score à 2 ans chez les patients traités par anti-IL17 comparativement aux anti-TNF dans le « PsA » (28). Dans la précédente étude, le score hépatique a été calculé de façon systématique à 2 ans de traitement, que le traitement soit maintenu ou non, ce qui n'a pas permis d'étudier une éventuelle association entre contrôle de l'inflammation cutané-articulaire et évolution de l'atteinte hépatique. Dans notre étude, le calcul des scores hépatiques a été réalisé à l'initiation et à l'arrêt de l'inhibiteur de l'IL-17, ce qui a permis de montrer une augmentation significative des deux scores de fibrose hépatique (Fib 4 et NAFLD) en faveur d'une aggravation des scores entre l'introduction et l'arrêt chez les patients qui ont interrompu le traitement. Aucune différence significative n'a été montrée pour les patients qui n'ont pas arrêté la biothérapie. Cette aggravation des scores hépatiques seulement chez les patients ayant interrompu le traitement suggère une association entre un rhumatisme psoriasique ou un psoriasis en échappement au traitement et une aggravation de l'inflammation hépatique concordant avec la pathogénèse même du psoriasis et de la fibrose hépatique impliquant l'IL-17. Il existe cependant une limite à ces résultats, la fibrose hépatique n'ayant pas été évaluée par des techniques d'imagerie pour tous les patients. Des études en sous-groupes sur les populations « PsO » et « PsA » n'ont pas été réalisées compte tenu du fait que l'inflammation hépatique est une conséquence de l'atteinte systémique de la maladie psoriasique rendant l'analyse en sous-groupe peu pertinente. L'analyse des changements catégoriels (absence/indéterminé/présence) de chaque score hépatique à la recherche d'une amélioration, d'une stabilité ou d'une aggravation a également montré une amélioration catégorielle du score Fib 4 des patients ayant poursuivi leur traitement par rapport à ceux l'ayant arrêté. Cette amélioration du score Fib 4 des patients poursuivant le traitement conforte les précédents résultats suggérant un lien entre maladie hépatique et psoriasique et un éventuel effet protecteur des anti-IL17.

Une maladie psoriasique stable, traitée par inhibiteur de l'IL17 pourrait s'associer à une diminution de l'inflammation hépatique et une amélioration des paramètres hépatiques. Dans ce sens, une étude prospective récente de 10 patients présentant un psoriasis traité par SEC a montré une amélioration de leur fibrose hépatique évaluée par élastographie (60).

De plus, la voie de l'IL-17 semble également impliquée dans une autre atteinte hépatique, la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) indépendamment de l'inflammation liée à la maladie psoriasique elle-même. En effet, l'étude française de *Vasseur* et al., par l'utilisation d'un modèle murin de psoriasis, a démontré que la stéatose hépatique préexistante pourrait entraîner une exacerbation du psoriasis et que la production locale cutanée d'IL-17A serait impliquée dans ce processus. Ceci renforce la notion de stéatose hépatique non alcoolique en tant que maladie avec des manifestations systémiques, y compris l'inflammation de la peau suggérant que la maladie du foie serait susceptible d'aggraver les lésions cutanées, ce qui pourrait expliquer la résistance à la biothérapie chez certains patients (61). Ces résultats confortent les dernières recommandations de prise en charge du rhumatisme psoriasique suggérant une évaluation systématique des comorbidités, notamment hépatiques. Au vu des résultats de cette étude, un dépistage et un suivi hépatique régulier de ces patients semblent essentiels.

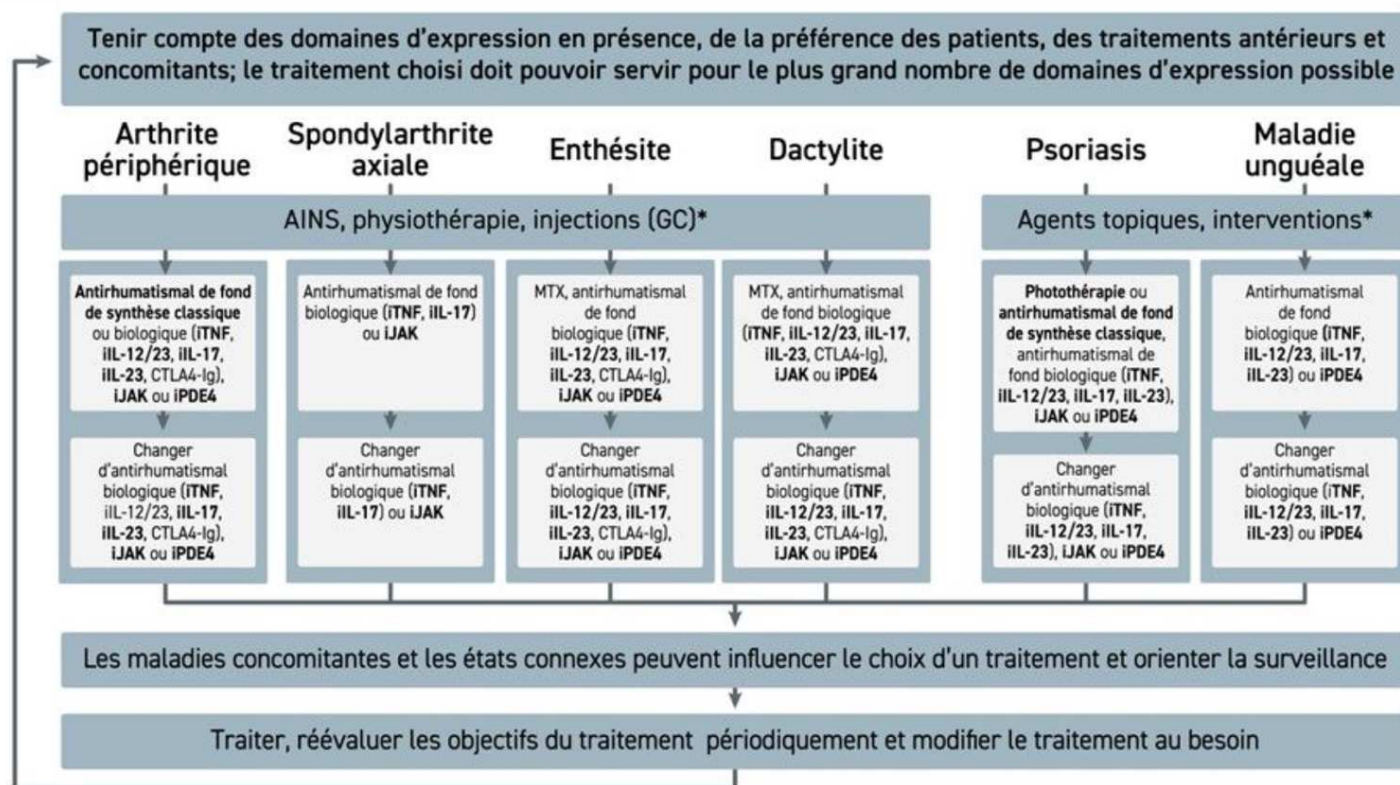
Cette étude présente quelques limites. En raison de sa nature rétrospective, certaines données manquaient, mais ce problème était assez limité. La conception monocentrique pourrait également être une source de biais. L'effectif limité est source d'un possible manque de puissance statistique pour identifier des facteurs prédictifs du maintien thérapeutique. Malgré ces limites, cette étude est la première étude, en vie réelle, qui se concentre sur la comparaison du maintien thérapeutique des inhibiteurs de l'IL-17A dans la maladie psoriasique, dans son ensemble.

V. CONCLUSION

Cette étude a permis d'évaluer en « vie réelle » le maintien thérapeutique de l'Ixekizumab et du Secukinumab dans la maladie psoriasique. Elle apporte des données d'efficacité et de tolérance rassurantes et concordantes avec les données de la littérature. Les résultats suggèrent un maintien thérapeutique comparable de ces deux molécules dans le psoriasis et dans le rhumatisme psoriasique. A la différence des anti-TNF, il ne semble pas exister de facteurs prédictifs objectifs du maintien thérapeutique des anti-IL17 dans le rhumatisme psoriasique. De plus, l'étude des comorbidités cardio-métaboliques et hépatiques liés à la maladie psoriasique, a permis de démontrer l'interrelation entre l'atteinte psoriasique et hépatique, avec des enjeux thérapeutiques pour le praticien, notamment en cas de résistance au traitement. Ceci rappelle l'importance du dépistage des comorbidités hépatiques associées à la maladie psoriasique (stéatose hépatique non alcoolique et fibrose hépatique) dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique.

ANNEXES

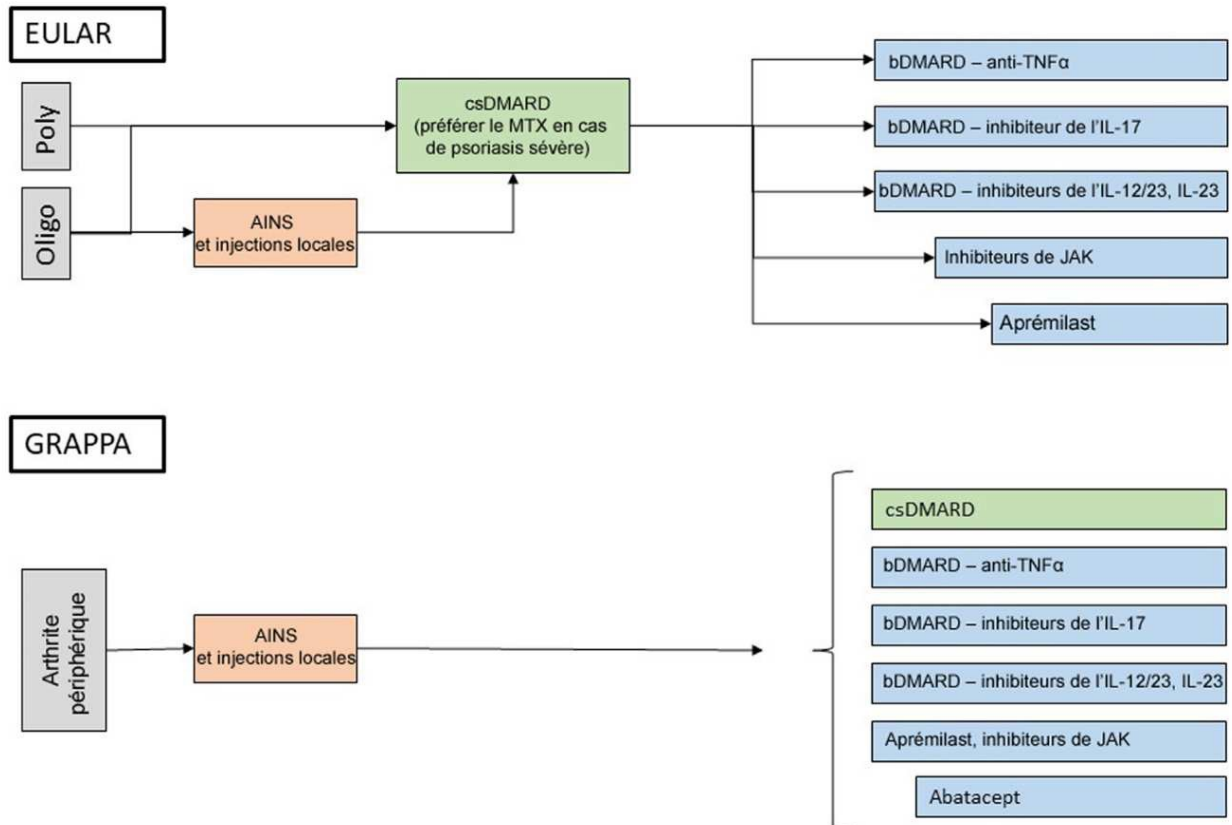
Annexe 1. Recommandations 2021 du GRAPPA



Le texte en caractères gras indique une forte recommandation et celui en caractères standard, une recommandation conditionnelle.

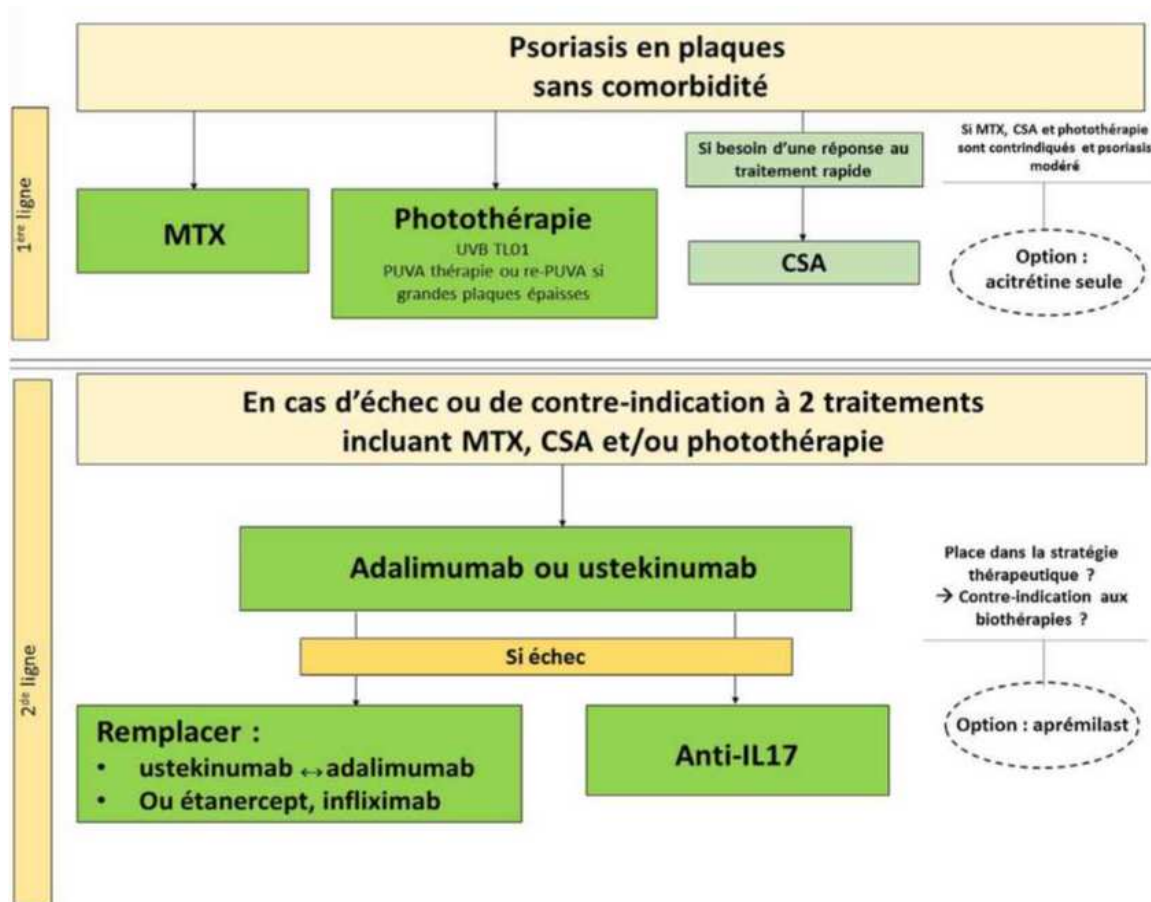
* Recommandation conditionnelle à la lumière des données tirées de résumés seulement. CTLA4-Ig : protéine de fusion CTLA4-immunoglobuline; GC : glucocorticoïde; iJAK : inhibiteur de Janus kinase; iPDE4 : inhibiteur de la phosphodiesterase 4; ITNF : inhibiteur du TNF; MTX : méthotrexate.

Annexe 2. Algorithmes thérapeutiques des recommandations de l'EULAR et du GRAPPA pour l'arthrite périphérique



Références : Coates, L.C. et al, Joint Bone Spine, 2023

Annexe 3. Algorithme de traitement pour les patients souffrant de psoriasis en plaques sans comorbidités



CSA : ciclosporine ; MTX : méthotrexate ; TL01 : photothérapie UVB à spectre étroit ; PUVA : association psoralène et photothérapie UVA ; re-PUVA : association rétinoïdes, psoralène et photothérapie UVA

Référence : Amatore et al. Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to- severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. mars 2019;33(3):464-8

Annexe 4. Critères de classification CASPAR

1. Atteinte rhumatologique inflammatoire (périphérique, axiale ou enthésitique)		
2. Présence explicite de psoriasis à l'examen ou dans les antécédents :		
• lésion psoriasique cutanée ou du scalp diagnostiquée par un médecin à l'examen physique		2
• Notion de psoriasis selon le patient ou un médecin		1
• Antécédent familial de psoriasis au 1 ^{er} ou 2 nd degré		1
3. Atteinte unguéale		
• Dystrophie unguéale psoriasique à l'examen clinique : onycholyse, ongles ponctués ou hyperkératose		1
4. Négativité du facteur rhumatoïde		
• Absence de FR sérique (ELISA ou néphélométrie)		1
5. Présence ou antécédent de dactylite		
• Dactylite actuelle diagnostiquée par un médecin		1
• Antécédent de dactylite constatée par un médecin		1
6. Aspect radiologique de construction osseuse		
• Présence de signes radiographiques de construction osseuse juxta-articulaire (radiographies des mains et des pieds)		1

Pour retenir le diagnostic: Il faut le critère 1 + au moins 3 points (Se:91.4%, Sp: 98.7%).

Référence : Taylor W, Gladman D, Helliwel P et al. Arthr & Rheum 2006 ; 54: 2665-73

Annexe 5. DAS 28

Disease Activity Score 28

Intérêt

C'est un critère validé de mesure d'activité de la PR, à partir d'une analyse statistique multivariée. Le DAS 28 tient compte de l'évaluation de la douleur et du nombre de synovites sur les 28 sites articulaires proposés par l'EULAR, de la valeur de la vitesse de sédimentation globulaire et de l'appréciation globale du patient sur une échelle visuelle analogique de 100 millimètres.

Réalisation

28 sites articulaires sont évalués par mobilisation (M) ou par pression (P). L'indice articulaire est égal à la somme de l'ensemble des scores obtenus pour les 28 sites articulaires

Pour chacun des sites articulaires, l'intensité de la douleur est évaluée sur une échelle allant de 0 à 3 :

0=absence de douleur

1=douleur à la pression

2= douleur et grimace

3= douleur, grimace et retrait du membre

Calcul

$DAS = 0,55 \times (\text{Indice articulaire} : 28) + 0,284 \times (\text{synovites} : 28) + 0,33 \times \log VS + 0,0142 \times \text{appréciation globale du patient}$

	Épaule (M)	
	Coude (M +P)	
	Poignet (M)	
	Métacarpo-phalangiennes (P)	
	Interphalangiennes proximales (P)	
	Genou (M)	

V	IV	III	II	I

V	IV	III	II	I

I	II	III	IV	V

Résultats

$DAS \leq 2,6 \Leftrightarrow$ PR en rémission

$2,6 < DAS \leq 3,2 \Leftrightarrow$ PR faiblement active

$3,2 < DAS \leq 5,1 \Leftrightarrow$ PR modérément active

$DAS > 5,1 \Leftrightarrow$ PR très active

Référence : Scott DL, Van Riel PL, Van Der Heijde, Benke AS, Assessing disease activity arthritis. The EULAR handbook of standard methods, The EULAR Standing Committee for international Clinical Studies, 1993

Annexe 6. BASDAI

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Intérêt

L'indice de BASDAI est un indice composite évaluant plusieurs domaines. Il est simple d'utilisation.

Mode de calcul

1° Calcul de la moyenne des réponses n°5 et n°6

2° Pour la question n°6, 1centimètre = 1 unité

3° Calcul de la moyenne des 5 valeurs finales (c'est à dire la valeur moyenne des réponses 5 et 6, avec les valeurs des 4 premières questions).

Résultat

Le score va de **0 à 10**

1- Où situeriez-vous votre degré global de fatigue ?

Absent ----- Extrême

2- Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos, et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?

Absent ----- Extrême

3- Où situeriez-vous votre degré global de douleur/gonflement articulaire en dehors du cou, du dos, et des hanches ?

Absent ----- Extrême

4- Où situeriez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou à la pression ?

Absent ----- Extrême

5- Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil ?

Absent ----- Extrême

6- Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ?

I-----I-----I-----I-----I-----I-----I-----I-----I-----I
0h 1/2h 1h 1h1/2 2h ou plus

TOTAL

I _ I _ I

Référence : Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LT et al. A new approach to defining diseases status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994; 21 (12); 2286-91

Annexe 7. PASI

Formulaire de calcul de score PASI

Caractéristiques des plaques	Score d'atteinte	Régions corporelles			
		Tête et cou	Membres supérieurs	Tronc	Membres inférieurs
Erythème	0 = aucun				
Induration	1 = léger				
Desquamation	2 = modéré				
	3 = sévère				
	4 = très sévère				
Sous-totaux		A1 =	A2 =	A3 =	A4 =
Multiplier chaque sous-total par le facteur associé à chaque région corporelle					
		A1 x 0.1 = B1	A2 x 0.2 = B2	A3 x 0.3 = B3	A4 x 0.4 = B4
		B1 =	B2 =	B3 =	B4 =
Score d'atteinte (%) pour chaque région corporelle (score pour chaque région de 0 à 6)	0 = aucun 1 = 1 à 9% 2 = 10 à 29% 3 = 30 à 49% 4 = 50 à 69% 5 = 70 à 89% 6 = 90 à 100%				
Multiplier chaque sous-total B1, B2, B3 ou B4 par le score d'atteinte déterminé pour chaque région corporelle					
		B1 x score = C1	B2 x score = C2	B3 x score = C3	B4 x score = C4
		C1 =	C2 =	C3 =	C4 =
Le score PASI du patient est la somme de C1 + C2 + C3 + C4				PASI =	

PASI : Psoriasis Area and Severity Index – 0 à 72

REFERENCES

1. Sewerin P, Brinks R, Schneider M, Haase I, Vordenbäumen S. Prevalence and incidence of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* févr 2019;78(2):286-7.
2. Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, Olivieri I. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? *J Rheumatol.* 1 févr 2006;33(2):210-2.
3. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. Psoriatic Arthritis, Psoriatic Disease, or Psoriatic Syndrome? *J Rheumatol.* nov 2019;46(11):1428-30.
4. Larid G, Delwail A, Dalle T, Vasseur P, Silvain C, Jégou JF, et al. Ex vivo cytokine production in psoriatic disease: Towards specific signatures in cutaneous psoriasis and peripheral psoriatic arthritis. *Front Immunol.* 2022;13:993363.
5. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 1 oct 2009;51(4):758-64.
6. Gomes AL, Teijeiro A, Burén S, Tummala KS, Yilmaz M, Waisman A, et al. Metabolic Inflammation-Associated IL-17A Causes Non-alcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Cell.* 11 juill 2016;30(1):161-75.
7. Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* juill 2014;26(4):361-70.
8. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, Van Der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* oct 2015;373(14):1329-39.
9. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med.* 24 juill 2014;371(4):326-38.
10. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *The Lancet.* mai 2020;395(10235):1496-505.
11. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Leage SL, Li L, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis.* 1 janv 2020;79(1):123-31.
12. Reich K, Kristensen LE, Smith SD, Rich P, Sapin C, Leage SL, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab Versus Adalimumab in Biologic-naïve Patients With Active Psoriatic Arthritis and Moderate-to-severe Psoriasis: 52-week Results From the Randomized SPIRIT-H2H Trial. *Dermatol Pract Concept.* mai 2022;12(2):e2022104.

13. Kirsten N, Bulai Livideanu C, Richard MA, Konstantinou MP, Khemis A, Balluteaud C, et al. Inclusion and exclusion criteria in phase III trials with systemic agents in psoriasis: the external validity of drug development. *Br J Dermatol*. sept 2016;175(3):636-8.
14. Poizeau F, Leducq S, Guillot B, Beylot-Barry M, Chaby G, Chastagner M, et al. Utilisation des traitements systémiques pour la prise en charge du psoriasis modéré à sévère : consensus d'experts par méthode DELPHI. *Ann Dermatol Vénéréologie - FMC*. 1 nov 2022;2(8, Supplement 1):A296-7.
15. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. juin 2020;79(6):700-12.
16. Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):465-79.
17. Ramonda R, Lorenzin M, Carriero A, Chimenti MS, Scarpa R, Marchesoni A, et al. Effectiveness and safety of secukinumab in 608 patients with psoriatic arthritis in real life: a 24-month prospective, multicentre study. *RMD Open*. févr 2021;7(1):e001519.
18. Pina Vegas L, Penso L, Claudepierre P, Sbidian E. Long-term Persistence of First-line Biologics for Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis in the French Health Insurance Database. *JAMA Dermatol*. 1 mai 2022;158(5):513-22.
19. Moreno-Ramos MJ, Sanchez-Piedra C, Martínez-González O, Rodríguez-Lozano C, Pérez-García C, Freire M, et al. Real-World Effectiveness and Treatment Retention of Secukinumab in Patients with Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis: A Descriptive Observational Analysis of the Spanish BIOBADASER Registry. *Rheumatol Ther*. août 2022;9(4):1031-47.
20. Valero-Expósito M, Martín-López M, Guillén-Astete C, Joven B, Merino-Argumanez C, Emperiale V, et al. Retention rate of secukinumab in psoriatic arthritis: Real-world data results from a Spanish multicenter cohort. *Medicine (Baltimore)*. 9 sept 2022;101(36):e30444.
21. Michelsen B, Georgiadis S, Di Giuseppe D, Loft AG, Nissen MJ, Iannone F, et al. Real-World Six- and Twelve-Month Drug Retention, Remission, and Response Rates of Secukinumab in 2,017 Patients With Psoriatic Arthritis in Thirteen European Countries. *Arthritis Care Res*. juill 2022;74(7):1205-18.
22. Alonso S, Villa I, Fernández S, Martín JL, Charca L, Pino M, et al. Multicenter Study of Secukinumab Survival and Safety in Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis: SEcukinumab in Cantabria and ASTURias Study. *Front Med*. 26 mai 2021;8:679009.
23. Reich A, Reed C, Schuster C, Robert C, Treuer T, Lubrano E. Real-world evidence for ixekizumab in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: literature review 2016–2021. *J Dermatol Treat*. 31 déc 2023;34(1):2160196.

24. Braña I, Pardo E, Burger S, González Del Pozo P, Alperi M, Queiro R. Treatment Retention and Safety of Ixekizumab in Psoriatic Arthritis: A Real Life Single-Center Experience. *J Clin Med*. 6 janv 2023;12(2):467.
25. Pinter A, Puig L, Schäkel K, Reich A, Zaheri S, Costanzo A, et al. Comparative effectiveness of biologics in clinical practice: week 12 primary outcomes from an international observational psoriasis study of health outcomes (PSoHO). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):2087-100.
26. Torres T, Puig L, Vender R, Yeung J, Carrascosa JM, Piaserico S, et al. Drug Survival of Interleukin (IL)-17 and IL-23 Inhibitors for the Treatment of Psoriasis: A Retrospective Multi-country, Multicentric Cohort Study. *Am J Clin Dermatol*. nov 2022;23(6):891-904.
27. Gerdes S, Pinter A, Papavassilis C, Reinhardt M. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. mars 2020;34(3):533-41.
28. Verhoeven F, Prati C, Di Martino V, Thevenot T, Demougeot C, Wendling D, et al. Evolution of FIB-4 score in SpA and PsA patients taking anti-TNF or anti-IL17. *Joint Bone Spine*. 29 juill 2024;105763.
29. Congi L, Roussou E. Clinical application of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis compared to other existing criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(3):304-10.
30. Bardin T. L'hyperuricémie commence à 360 micromoles (6 mg/dL). *Joint Bone Spine*. 1 mai 2015;82(3):141-3.
31. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 16 mai 2001;285(19):2486-97.
32. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 13 juin 2021;42(25):2439-54.
33. Khan SS, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, et al. Development and Validation of the American Heart Association's PREVENT Equations. *Circulation*. 6 févr 2024;149(6):430-49.
34. Graupera I, Thiele M, Serra-Burriel M, Caballeria L, Roulot D, Wong GLH, et al. Low Accuracy of FIB-4 and NAFLD Fibrosis Scores for Screening for Liver Fibrosis in the Population. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. nov 2022;20(11):2567-2576.e6.
35. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. juill 2010;42(7):503-8.

36. Wang J, Li P, Jiang Z, Yang Q, Mi Y, Liu Y, et al. Diagnostic value of alcoholic liver disease (ALD)/nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) index combined with γ -glutamyl transferase in differentiating ALD and NAFLD. *Korean J Intern Med.* mai 2016;31(3):479-87.
37. Pina Vegas L, Sbidian E, Penso L, Claudepierre P. Epidemiologic study of patients with psoriatic arthritis in a real-world analysis: a cohort study of the French health insurance database. *Rheumatol Oxf Engl.* 2 mars 2021;60(3):1243-51.
38. Lukas C. Épidémiologie du rhumatisme psoriasique. *Rev Rhum Monogr.* sept 2020;87(4):245-8.
39. Karmacharya P, Crowson CS, Bekele D, Achenbach SJ, Davis JM, Ogdie A, et al. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis Over Five Decades: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* oct 2021;73(10):1878-85.
40. Pina Vegas L, Sbidian E, Penso L, Claudepierre P. Epidemiologic study of patients with psoriatic arthritis in a real-world analysis: a cohort study of the French health insurance database. *Rheumatology.* 2 mars 2021;60(3):1243-51.
41. Ruysen-Witrand A, Lardy-Cléaud A, Desfleurs E, Claudepierre P, Dougados M, Goupille P, et al. Facteurs associés au maintien thérapeutique du sécukinumab dans le rhumatisme psoriasique : résultats de l'étude rétrospective FORSYA. *Rev Rhum.* déc 2022;89:A89-90.
42. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 10 juin 2017;389(10086):2317-27.
43. Chandran V, van der Heijde D, Fleischmann RM, Lespessailles E, Helliwell PS, Kameda H, et al. Ixekizumab treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a phase III clinical trial (SPIRIT-P1). *Rheumatol Oxf Engl.* 1 oct 2020;59(10):2774-84.
44. Højgaard P, Ballegaard C, Cordtz R, Zobbe K, Clausen M, Grintborg B, et al. Gender differences in biologic treatment outcomes-a study of 1750 patients with psoriatic arthritis using Danish Health Care Registers. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 sept 2018;57(9):1651-60.
45. Grintborg B, Østergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* févr 2011;63(2):382-90.

46. Deodhar A, Mease P, Machado P, Meng X. Impact of Age and Disease Duration on the Response to IL-17A Inhibitor (Secukinumab) Treatment in Ankylosing Spondylitis: Pooled Results from the Phase 3 MEASURE Studies. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2019 [cité 13 août 2024]; Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/impact-of-age-and-disease-duration-on-the-response-to-il-17a-inhibitor-secukinumab-treatment-in-ankylosing-spondylitis-pooled-results-from-the-phase-3-measure-studies/>
47. Kiltz U, Legeler C, Maier-Peuschel M, Mann C, Tony HP. Baseline Characteristics of Patients with Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis Treated with Secukinumab in the Real-World Setting: AQUILA, a Non-Interventional Study. *Open Rheumatol J*. 30 avr 2019;13(1):53-60.
48. Alonso S, Villa I, Fernández S, Martín JL, Charca L, Pino M, et al. Multicenter Study of Secukinumab Survival and Safety in Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis: SEcukinumab in Cantabria and ASTURias Study. *Front Med*. 2021;8:679009.
49. Goupille P, Wendling D. Initial C-reactive protein level: Discriminating between anti-TNF and anti-IL-17 agents as the first biologic treatment for axial spondyloarthritis? *Joint Bone Spine*. mai 2024;91(3):105662.
50. Torres T, Puig L, Vender R, Lynde C, Piaserico S, Carrascosa JM, et al. Drug Survival of IL-12/23, IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis Treatment: A Retrospective Multi-Country, Multicentric Cohort Study. *Am J Clin Dermatol*. juill 2021;22(4):567-79.
51. Thomas SE, Barenbrug L, Hannink G, Seyger MMB, de Jong EMGJ, van den Reek JMPA. Drug Survival of IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. mai 2024;84(5):565-78.
52. Mourad A, Straube S, Armijo-Olivo S, Gniadecki R. Factors predicting persistence of biologic drugs in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. sept 2019;181(3):450-8.
53. Deza G, Notario J, Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E, Ferran M, del Alcazar E, et al. Initial results of ixekizumab efficacy and safety in real-world plaque psoriasis patients: a multicentre retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(3):553-9.
54. Chiricozzi A, Burlando M, Caldarola G, Conti A, Damiani G, De Simone C, et al. Ixekizumab Effectiveness and Safety in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Multicenter, Retrospective Observational Study. *Am J Clin Dermatol*. 1 juin 2020;21(3):441-7.
55. Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, Zhao SS. Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. févr 2021;41(2):275-84.
56. Liu M, Li JH, Li B, He CD, Xiao T, Chen HD. Coexisting gout, erythrodermic psoriasis and psoriatic arthritis. *Eur J Dermatol*. 1 mars 2009;19(2):184-5.
57. Felten R, Duret PM, Gottenberg JE, Spielmann L, Messer L. At the crossroads of gout and psoriatic arthritis: « psout ». *Clin Rheumatol*. mai 2020;39(5):1405-13.

58. Merola JF, Wu S, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and risk of gout in US men and women. *Ann Rheum Dis.* août 2015;74(8):1495-500.
59. Takamura S, Teraki Y, Katayama E, Kawaguchi T, Kawaguchi M, Nakano D, et al. Effects of interleukin-17 inhibitors on hepatic fibrosis index in patients with psoriasis and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Directed acyclic graphs. *Clin Mol Hepatol.* avr 2022;28(2):269-72.
60. Magdaleno-Tapial J, López-Martí C, Ortiz-Salvador JM, Hernández-Bel P, Tamarit-García JJ, Diago-Madrid M, et al. Can secukinumab improve liver fibrosis? A pilot prospective study of 10 psoriatic patients. *Dermatol Ther.* sept 2021;34(5):e15065.
61. Vasseur P, Serres L, Jégou JF, Pohin M, Delwail A, Petit-Paris I, et al. High-Fat Diet–Induced IL-17A Exacerbates Psoriasiform Dermatitis in a Mouse Model of Steatohepatitis. *Am J Pathol.* 1 sept 2016;186(9):2292-301.

RESUME

Introduction : Les anti-IL17 sont utilisées en traitement de seconde intention dans la « maladie psoriasique » (PsD). Peu de données concernant leur maintien thérapeutique sont disponibles en vie réelle. Ce concept de « maladie psoriasique » suggère une atteinte systémique, dans laquelle les comorbidités cardio-métaboliques, et notamment hépatiques devraient être prises en compte. En effet, il a été mis en évidence que l'inflammation médiée par la voie de l'IL17 est impliquée dans un dialogue entre le foie et la peau au cours du psoriasis. L'objectif de cette étude était d'évaluer et de comparer en vie réelle, le maintien thérapeutique et la tolérance du Secukinumab (SEC) et de l'Ixekizumab (IXE) dans le psoriasis (PsO) et le rhumatisme psoriasique (PsA). L'objectif était également d'étudier le profil cardio-métabolique et hépatique des patients, traités par inhibiteurs de l'IL-17 et l'effet de ces traitements sur des marqueurs non invasifs d'atteinte hépatique.

Matériels et méthodes : L'étude était rétrospective, monocentrique au CHU de Poitiers, incluant les patients adultes présentant un rhumatisme psoriasique ou un psoriasis sans atteinte articulaire, traités par anti-IL-17 entre 2015 et 2023. Après une évaluation descriptive des données démographiques, des caractéristiques de la maladie et des pratiques, les taux de maintien thérapeutique ont été étudiés au terme de la période de suivi, à l'aide des courbes de survie établies par la méthode de Kaplan-Meier et comparés par le test du log-rank. Enfin les facteurs prédictifs du maintien thérapeutique et la tolérance ont été étudiés. Les comorbidités associées ont été recherchées (dyslipidémie, hyperuricémie...). Les scores hépatiques non invasifs de fibrose (NAFLD et Fib 4) et le score HSI évaluant la stéatose hépatique ont été calculés à l'initiation de l'anti-IL17 et à l'arrêt si le traitement a été interrompu ou à la fin de la période de suivi si le traitement était poursuivi. Un changement catégoriel (absence, indéterminé, présence) des différents scores hépatiques a été recherché.

Résultats : 186 prescriptions chez 161 patients ont été analysées (69 PsO et 92 PsA). On comptait 50% d'hommes, l'âge moyen était de 55 ans. Le Secukinumab (SEC) était le plus prescrit dans le PsA (75 prescriptions contre 25 d'Ixekizumab (IXE)). A la fin de la période de suivi, 111 des prescriptions avaient été arrêtées. Les causes d'arrêt étaient l'échappement (45%) puis l'inefficacité primaire (32%). Dans le PsA, la médiane de maintien était de 19 mois pour le SEC et de 22 mois pour l'IXE, sans différence significative ($p=0,63$). La médiane de maintien était de 37 mois pour le SEC et de 64 mois pour l'IXE dans le PsO ($p=0,79$). La comparaison du maintien thérapeutique tout anti-IL17 confondu dans le PsA et le PsO a mis en évidence une différence de maintien numérique (médiane de maintien de 60 mois dans le PsO et 20 mois dans le PsA) non significative ($p=0,056$). La tolérance était bonne avec seulement des événements indésirables mineurs. Il n'a pas été retrouvé de facteurs prédictifs du maintien thérapeutique dans le PsA. La localisation du psoriasis au niveau palmoplantaire était associée à un moins bon maintien ($p<0,00001$) alors qu'un âge plus élevé au diagnostic de PsO était associé à un meilleur maintien thérapeutique ($p=0,024$). Concernant les comorbidités, l'hyperuricémie asymptomatique était significativement plus élevée ($p=0,04$) dans le PsA (39 %) comparativement au PsO (13 %). La fréquence des autres comorbidités était comparable. L'analyse des scores hépatiques a montré une aggravation significative des scores de fibrose NAFLD ($p=0,019$) et Fib 4 ($p=0,0089$) pour les patients ayant interrompu le traitement. Aucune différence n'a été mise en évidence pour les patients ayant poursuivi le traitement. Il n'y avait pas d'association entre l'aggravation des scores de fibrose hépatique et la co-prescription de MTX. Aucune différence n'a été retrouvée pour le score HSI. Les patients qui ont poursuivi leur traitement ont plus souvent présenté une amélioration catégorielle de leur score Fib 4 par rapport à ceux ayant arrêté leur traitement ($p=0,042$).

Discussion et perspectives : Dans le PsA comme dans le PsO, il n'y avait pas de différence de maintien thérapeutique entre le SEC et l'IXE dans cette étude et dans la littérature. Il ne semble pas exister de facteurs prédictifs objectifs reconnus du maintien thérapeutique des anti-IL17 dans le PsA. Selon des données récentes, il semblerait qu'une CRP normale pourrait être un facteur de choix en faveur d'un anti-IL17 mais ces données nécessitent d'être consolidées. Cette étude a montré une prévalence élevée de comorbidités cohérentes avec la littérature. L'aggravation des scores de fibrose hépatique seulement chez les patients ayant interrompu le traitement suggère une association entre une maladie psoriasique en échappement au traitement et une aggravation de l'inflammation hépatique concordant avec la pathogénèse même du psoriasis et de la fibrose hépatique impliquant l'IL-17.

Conclusion : Cette étude en vie réelle dans la maladie psoriasique apporte des données de tolérance rassurante et de maintien thérapeutique satisfaisante et comparable pour le SEC et l'IXE. L'étude des comorbidités a permis de démontrer l'interrelation entre l'atteinte psoriasique et hépatique, avec des enjeux thérapeutiques notamment en cas de résistance au traitement rappelant l'importance du dépistage des comorbidités hépatiques associées à la maladie psoriasique.

Mots clés : Rhumatisme psoriasique, biothérapie, anti-IL17, psoriasis, maintien thérapeutique, tolérance, fibrose hépatique

Manuscript submitted to Rheumatology - RHE-24-2301

1 message

All co-authors have received a copy of this e-mail

Dear Dr LARID,

Thank you for submitting your manuscript "Real-world comparison of secukinumab and ixekizumab retention rates in psoriatic disease: a retrospective study" to Rheumatology. The paper will now be considered by the editorial team and forwarded for peer review if appropriate. The Editor will inform you of his decision as quickly as possible. This paper is being considered on the understanding it has not been submitted or published elsewhere. The editorial process normally takes four to six weeks, although delays do occur from time to time, particularly in finding appropriate referees who will agree to review the manuscript promptly.

Your paper has been assigned manuscript number RHE-24-2301. The full list of authors is: LAFONT, Maud; MASSON REGNAULT, Marie; Gervais, Elisabeth; LARID, Guillaume.

You may view the status of your manuscript at any time by logging on to your account at Rheumatology ScholarOne Manuscripts (<https://mc.manuscriptcentral.com/rheumatology>). Your manuscript will be assigned the status 'With Associate Editor' until the review process is complete and a decision has been made, whereupon the decision will be posted on your account.

OPTIONAL OPEN ACCESS: Please note that if your manuscript is accepted for publication in Rheumatology, you will have the option, at an additional charge, to make your paper freely available online immediately upon publication, under the Oxford Open initiative (see <http://www.oxfordjournals.org/oxfordopen/>). Applicable Oxford Open charges can be found in the Authors Instructions http://www.oxfordjournals.org/brheum/for_authors/index.html. Please note that authors are not asked to make this decision until after acceptance of their manuscript and hence it is not part of the editorial process.

If you need to contact the Editorial Office for any reason, please be prepared to quote the reference number for your manuscript.

We will not use your data for any other purpose apart from assigned tasks and for administration within ScholarOne Manuscripts and for reporting of the scholarly record, unless otherwise requested. Your data will remain in the system to ensure a clear audit trail, but may be deleted if requested.

Yours sincerely,

Rheumatology Editorial Office

Our Privacy Policy sets out how Oxford University Press handles your personal information, and your rights to object to your personal information being processed as part of our business activities. This policy also explains generally how we receive information about you: <https://global.oup.com/privacy?cc=gb>

ard-2024-226888 - Manuscript

1 message

04-Oct-2024

Dear Dr. Larid:

Your manuscript entitled "Cardiometabolic and hepatic comorbidities associated with psoriatic disease in patients treated with IL-17A inhibitors: a measurable impact of treatment retention on hepatic fibrosis index" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Annals of the Rheumatic Diseases.

Your manuscript ID is ard-2024-226888.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc.manuscriptcentral.com/ard> and edit your user information as appropriate.

Author names will be taken directly from the information held in ScholarOne and not from the article file. Please check that all names are correctly entered as this will be the name displayed on the final published article and in any indexes affiliated with the journal.

You can view the status of your manuscript at any time by entering your manuscript ID ard-2024-226888 into Where Is My Paper <https://whereismypaper.bmj.com/>, our fast and easy-to-use manuscript tracking tool or by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/ard>.

Any individuals listed as co-authors on this manuscript are copied into this submission confirmation email. If you believe that you have received this email in error, please contact the Editorial Office.

Thank you for submitting your manuscript to Annals of the Rheumatic Diseases.

Kind regards,
Editor in Chief, Annals of the Rheumatic Diseases

P.s. What did you think of the article submission process?

At BMJ, we constantly strive to improve our services for authors. We value your feedback and we'd be grateful if you could take 5 minutes to fill out our short survey. Your responses will remain confidential and you won't be identified in any results.

Please click on this link to access the survey <https://www.surveymonkey.co.uk/r/6DGV97V>:

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !

