

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1545

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Diane LAPUYADE - BOUYSSÉ

Le 16.04.2021

**Impact de la rémission ou de la faible activité prolongée sur la
survenue d'évènements indésirables graves à 10 ans dans la
polyarthrite rhumatoïde : données de la cohorte ESPOIR**

Directrice de thèse : Madame le Professeur Adeline RUYSSSEN WITRAND

JURY

Monsieur le Professeur Arnaud CONSTANTIN

Président

Madame le Professeur Adeline RUYSSSEN WITRAND

Assesseur

Monsieur le Docteur Yannick DEGBOE

Assesseur

Madame le Docteur Bénédicte JAMARD

Assesseur

Madame le Docteur Stéphanie LACLAU

Suppléante

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.*

*Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gerard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DJUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DJFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DJPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Develop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. POUTRAN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C.E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prév.
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphanie	Pédiatrie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne, Gériatrie
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loïc	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31000 Toulouse

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAÛNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSANG Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAÛPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr BOUSSIER Nathalie

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Arnaud Constantin, je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury. Merci de tous vos enseignements, au cours des visites, et des staffs que nous avons partagés. J'y ai appris beaucoup. Je vous remercie pour votre professionnalisme, votre volonté de nous apprendre à toujours être critiques et rigoureux, ainsi que votre confiance.

A Madame le Professeur Adeline Ruysen-Witrand, ma directrice de thèse, je te remercie de m'avoir proposé ce travail, et de m'avoir encadrée dans celui-ci. Merci de tes explications, de m'avoir rassurée quand je doutais (c'est à dire presque tout le temps...), de ta grande disponibilité, et de tes remarques, toujours encourageantes.

A Monsieur le Docteur Yannick Degboé, je te remercie de siéger à mon jury. Nous n'avons pas eu l'occasion de beaucoup travailler ensemble, mais j'ai pu, au cours de quelques journées d'HDJ me rendre compte de ta bonne humeur, de ta soif de connaissance, et de ta fibre pédagogique.

A Madame le Docteur Bénédicte Jamard, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. J'ai eu l'honneur de travailler avec toi, et d'apprendre à tes côtés le sens clinique et pragmatique. Merci de nous transmettre tes connaissances, toujours avec franc parler (!), mais surtout avec bienveillance.

A Madame le Docteur Stéphanie Laclau, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Mais surtout, merci d'avoir été ma chef de clinique hors pair, nous faisant découvrir tout ton univers rakidien et merci d'être une vraie amie. On ne se connaissait pas avant mon 5^{ème} semestre, et je t'avoue que j'ai eu un peu peur en sachant que j'allais être avec toi : « Elle a pas l'air commode », je me suis dit ! Si j'avais su ! Je pense bien pouvoir dire aujourd'hui que je me suis trompée : tu es vraiment une chouette personne, forte, à l'écoute, pleine de bonne humeur, toujours prête pour les potins et les bonnes histoires. Le meilleur est devant toi !

A ma famille,

A mes parents, merci d'avoir toujours eu confiance en moi, d'avoir toujours pensé que j'étais capable de réussir ce que je voulais entreprendre, et de me l'avoir fait savoir. Merci de m'avoir montré l'exemple du travail, de la famille, et d'avoir fait de moi la personne que je suis. Il faut croire que la rhumatologie est un peu une histoire de famille... ! Même si je ne le dis pas souvent, je vous aime.

A mon Romain, mon amoureux, mon mari, mon meilleur ami, et bien plus encore. Je suis heureuse d'avoir un jour croisé ton chemin, pour ne plus le quitter. Merci d'être toi, souriant, optimiste, toujours de bonne humeur, bon vivant, attentionné, un peu maniaque et beaucoup en retard (ou l'inverse).

Merci de ton soutien sans faille, de ta confiance en moi. Depuis le jour où j'ai débuté mes études de médecine, tu as toujours été le pilier sur lequel je pouvais m'appuyer. Plein de belles choses nous attendent. Soleil.

A Célestine, mon bébé, ma petite fille souriante, curieuse et gourmande... Tu nous apportes à chaque regard un immense bonheur. Je n'imaginai pas avant ta venue à quel point tu embellirais notre vie. Chaque jour est une découverte, de toi, mais aussi de nous-même. On t'aime.

A mes grands frères, à Frédéric, Sylvain, et Bruno, merci d'avoir supporté des milliers de fois la Petite Sirène sans broncher (ou presque). L'avantage d'être la petite dernière, c'est qu'on a toujours un grand frère pour montrer le chemin. Merci de toujours me conseiller dans mes choix, chacun à votre manière, et merci d'être un peu mes modèles (mais juste un peu).

A mes belles sœurs, Delphine et Cécile, pour vos conseils de maman, votre réassurance, toujours en douceur et discrétion, merci.

A mes neveux et nièces, Charline, (tu prends la relève !), Elora, Eva, Rose, Aubin, Léonie, Martin et Amaury : vous faites de notre famille une joyeuse bande à laquelle je tiens beaucoup, même si je ne le dis pas assez.

A mes grands-parents, Papou et Mamou, que j'aurais aimé avoir à mes côtés aujourd'hui. Je pense souvent à vous.

A mon oncle Bernard et mon cousin Vincent, qui sont sous le soleil du Caire : j'espère qu'on se retrouvera vite, sur les bords du Nil, sous le soleil d'Espagne, à Brive, Pessac ou chez nous, peu importe l'endroit.

A ma belle-famille, merci pour votre soutien, votre présence depuis déjà de longues années : Hubert, que j'admire pour toutes vos passions, votre capacité à vous intéresser et à nous intéresser à tout, Sylvie, pour votre bienveillance, votre gentillesse à toute épreuve, Nini, la meilleure maîtresse (et pâtissière !) qu'on puisse imaginer, Paul et sa bonne humeur sans faille, Mamie et Agnès, de vraies femmes fortes, généreuses, toujours le cœur sur la main, et les Pradeau, qui restent toujours associés à des bons moments autour d'un apéro, voire d'une finale de coupe du Monde de foot.

Je suis heureuse de faire partie de votre famille.

A l'équipe de rhumatologie Toulousaine

Aux Pr Cantagrel, et Pr Adoue, qui m'ont accueilli dans le service à mon premier semestre, et m'ont initié à la rhumatologie et à la médecine, chacun à leur manière. Merci de vos enseignements, de votre pédagogie, et d'avoir contribué à faire la rhumatologue que je suis aujourd'hui. J'espère un jour parvenir à ne plus trembler lorsque je verrais le nom « Alain Cantagrel » s'afficher sur mon téléphone !

A Mr Laroche, avec qui je n'ai pas eu l'honneur de beaucoup travailler. Merci pour vos enseignements, votre engagement dans notre formation. Merci de nous avoir permis de découvrir l'Aveyron avec passion.

A Laurent Zabraniecki, merci de ton encadrement, toujours disponible et agréable. Merci de nous faire partager tes connaissances.

A mes super co-internes de rhumatologie, aux chefs de cliniques, ceux qui le sont devenus et les autres ☺

A Julia, pour ton grand cœur, vraiment. Je ne saurais pas mieux te décrire. Certains diront que tu es sans filtre, mais au fond, ce qui te définit le mieux, c'est ta générosité, et ta sensibilité. Merci d'être toi, toujours à l'écoute, disponible, prête à donner un coup de main, et si compétente. Nos pauses thé vont me manquer. Aie confiance en toi !

A mes cointernes de promo, Damien : On en aura vécu des choses, depuis qu'on a débarqué de Bordeaux : le premier semestre et ses découvertes, le DU d'écho et puis maintenant la thèse ! Je partirais bien aussi un peu en voyage à la Réunion ☺ A Luc, pour ta gentillesse à toute épreuve !

A Enzo, la force tranquille, à Marc, Yoan, Léa qui prennent la relève. A Quentin, il est loin l'interne de premier semestre qu'on a connu si stressé !

A Marion, la grande sœur qu'on voudrait tous avoir, à Hélène, merci de m'avoir si bien fait découvrir la rhumatologie lorsque j'ai débarqué à Toulouse. Merci de tes conseils, de ton écoute, de tous tes encouragements.

A Cécile, ma chef de clinique de premier semestre, qui m'a appris à devenir interne (et à faire des courriers !), merci de m'avoir si bien encadré. C'était pas si facile au début, mais on y est bien arrivées !

A Numa, pour ton flegme légendaire, à Guillaume, pour toutes tes connaissances osseuses et ta manière d'essayer de nous les transmettre (même si ça fini très souvent en biphosphonates !), à Pierre pour ton énergie. A Richard, Bénédicte, Loukianos, Danielle, Magali, Charlotte, Marine, pour leur encadrement agréable. A Claire, on ne se connaît pas trop, mais je n'oublierai pas que c'est d'avoir discuté avec toi qui m'a convaincu de venir à Toulouse. Je ne regrette pas !

Aux infirmiers et infirmières du 6^{ème} étage (Lucie, Claire, Valérie, Sophie, Bruno & Jon) pour leur bonne humeur.

A l'équipe de l'hôpital de jour, infirmières (Stéphanie, Véro, Laurence, Corinne, Annabelle et Patricia), aux aides-soignants (Valérie, Sonia et Lionel) : merci de votre accueil, de votre bonne humeur, merci de tout le travail que vous faites pour nos patients. J'ai réellement apprécié mon passage dans votre équipe.

Aux Infirmières de programmation et secrétaire, Sophie, Isabelle et Valérie qui font un énorme travail, et sont un peu nos mamans du service. Je vous souhaite le meilleur pour la suite.

Aux équipes soignantes qui m'ont accompagné durant l'internat

A l'équipe de rhumatologie de l'hôpital de Montauban : A Eve, Julie, Elsa bien que tu n'y sois plus et Solange. Vous m'avez accueilli lorsqu'étais toute jeune interne, et j'ai découvert dans votre service la rhumatologie « hors-chu » que j'ai beaucoup apprécié. J'ai aimé votre équipe, votre détermination, votre bonne humeur. J'espère retravailler avec vous... Un jour !

A l'équipe de pneumologie de Larrey : merci à l'équipe de m'avoir accueilli, merci à Grégoire Prévot, pour sa pédagogie, sa disponibilité, et à Louisiane, ma cointerniste de choc, toujours motivée, pleine d'entrain, et tellement bienveillante. Tu remarqueras que je n'ai pas de photo de toi dans ma thèse, c'est bien dommage !

A l'équipe de dermatologie : j'ai apprécié mon passage dans votre service, où j'ai beaucoup appris, notamment que j'avais fait le bon choix en choisissant la rhumatologie...!

A l'équipe de neurologie, médicale, soignante, et sociale du CH de Montauban, qui m'a montré toute l'humanité de leur pratique. J'ai beaucoup appris pendant ces 6 mois, médicalement, mais surtout humainement. J'espère pouvoir continuer à travailler avec vous.

A l'équipe du CETD, Nathalie, Cécile, Emmanuel, Antoine, Benoit, Béatrice, et Maiwen, merci de m'avoir accueilli pendant ces quelques mois au hall B. Le travail en équipe pluridisciplinaire est vraiment une chance, je vous remercie de tous vos partages d'expériences.

Un grand merci aussi à **Grégory Guernec**, sans qui cette thèse n'aurait pas été possible. Merci de votre travail de statistique, toujours dans les temps, et merci d'avoir répondu à mes questions de novice.

A la bande Corrézienne, et à tous ceux qui sont venus nous rejoindre au fil des années :

A Pauline, Benoit, et Loulou, qui aurait cru un jour qu'on se retrouverait presque voisins dans le Tarn et Garonne ? Je suis heureuse de pouvoir compter parmi « les copains » des personnes comme vous, pleines de bonne humeur, de joie de vivre et de générosité.

A Justine et Max, mes artisans préférés, les amis « réconforts », toujours parfaits pour prendre soin de leurs proches, et passer de bons moments ensemble. Merci Jujy de m'accueillir de temps en temps dans ton chez toi, avec des bons petits plats, et une bonne tisane. J'ai hâte de pouvoir enfin honorer mon rôle de témoin de choc.

A Laury et Ysé nos copains baroudeurs et beaucoup trop cools, à Pauline, Yoan et Léonore, qu'on a hâte de rencontrer, à Raphy, toujours dispo pour faire la fête.

A Marjorie, Eztitxu et Bébé-xu qui arrive bientôt. Il est loin maintenant l'amphi 3, qui nous a vu commencer nos études de médecine, nous rencontrer et faire de nous des Kikimolles. Malgré la distance, je sais qu'à chaque fois qu'on se retrouve, tout est comme avant, et qu'on est toujours prêtes à boire des mojitos, manger un bon plat, et passer des heures à discuter de tout et de rien.

A Sonia et Béa, mes amies d'enfance, avec qui j'ai tout partagé, et que la vie a un peu éloigné. Je pense souvent à vous, et je suis toujours très heureuse lorsqu'on se retrouve.

Table des matières

I. Introduction	1
1.1 Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde	1
1.2 Diagnostic	2
1.3 Prise en charge et stratégie thérapeutique	3
1.4 Objectifs de l'étude	9
II. Matériels et méthodes	10
2.1 Population de l'étude	10
2.2 Constitution des groupes selon les scores d'activité	10
2.3 Données recueillies pour l'analyse	14
2.4 Analyses statistiques	15
a. Analyse descriptive	15
b. Analyses uni et multivariées	15
III. Résultats	17
3.1 Analyse descriptive	17
a. Groupes d'activité formés selon le SDAI	17
b. Groupes d'activité formés selon le DAS 28	25
3.2 Analyse multivariée	26
a. Objectif principal : survenue d'un évènement indésirable selon les groupes SDAI d'activité	26
b. Objectif secondaire : survenue d'un évènement indésirable selon les groupes DAS 28 d'activité	28
c. Objectif secondaire : survenue d'un évènement indésirable de type infectieux selon les groupes SDAI d'activité	29
d. Objectif secondaire : survenue d'un évènement indésirable de type néoplasique selon les groupes SDAI d'activité	31
IV. Discussion	33
V. Conclusion	49
VI. Bibliographie	40
VII. Annexes	44

I. Introduction

1.1 Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) le plus fréquent. Sa prévalence atteint 0.3 à 1% de la population française. (1)

Elle touche préférentiellement les femmes, le sexe ratio étant de 1 pour 3, et l'incidence est prédominante entre 50 et 60 ans.

Il s'agit d'une maladie auto immune, caractérisée classiquement par une atteinte poly articulaire, associée à des auto-anticorps de type facteurs rhumatoïde (FR) et/ou anticorps anti protéines citrullinés (ACPA), dans un contexte de syndrome inflammatoire biologique.

Les FR sont présents dans 60 à 80% des cas et les ACPA dans 60-75% des cas mais avec une spécificité de l'ordre de 90 à 95%. (2)

La PR est une maladie multifactorielle. Sa pathogenèse reste mal connue, et impliquerait des facteurs génétiques (notamment certains allèles de l'HLA DRB1), et des facteurs environnementaux (tabagisme, statut hormonal, alimentation, épisodes infectieux, notamment).

Ceci contribue à une dysrégulation du système immunitaire et se traduit par une réaction inflammatoire touchant en particulier la membrane synoviale.

Cette inflammation locale, appelée synovite, peut être à l'origine de destructions articulaires, source de douleurs et handicap.

1.2 Diagnostic

Le diagnostic est porté sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiographiques.

Le tableau clinique est caractérisé par une oligo ou polyarthrite bilatérale et symétrique, touchant préférentiellement les poignets, les articulations inter-phalangiennes proximales, en respectant les articulations inter-phalangiennes distales.

Les douleurs sont de type inflammatoire : nocturnes, réveillant les malades en fin de nuit, maximales au réveil, avec un enraidissement articulaire qui diminue au cours de la matinée.

Des signes généraux peuvent être présents : discrète altération de l'état général, fébricule, amaigrissement, asthénie.

Certaines PR débutent par une atteinte des genoux, des coudes ou les épaules. L'atteinte peut être rhizomélique (hanches et épaules) dans 5% des cas.

Des manifestations extra-articulaires peuvent être présentes : vascularite, atteinte pleuro-pulmonaire, nodules rhumatoïdes.

La présence d'une synovite, associée à une érosion radiographique, après avoir éliminé une autre cause d'arthrite (infection, arthrite microcristalline,...) signe le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde. En l'absence d'érosion, les critères ACR/EULAR de 2010 (3) (4) sont utilisés.

Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR.

Domaines	Items	Score
A- Articulations atteintes	1 grosse articulation	0
	2-10 grosses articulations	1
	1-3 petites articulations	2
	4-10 petites articulations	3
	> 10 articulations dont au moins 1 petite	5
B- Sérologie	FR et ACPA négatifs	0
	FR et/ou ACPA positifs à taux faibles ²	2
	FR et/ou ACPA positifs à forts taux ²	3
C- Marqueurs d'inflammation	VS et CRP normales	0
	VS et/ou CRP anormales	1
D- Durée d'évolution	< 6 semaines	0
	≥ 6 semaines	1

ACR ; American College of Rheumatology ; EULAR ; EUropean League Against Rheumatism ; PR ; polyarthrite rhumatoïde ; FR ; facteur rhumatoïde ; ACPA ; anticorps anti-protéines citrullinées ; CRP ; c-réactive protéine ; VS ; vitesse de sédimentation. Critères de classification de la PR : calculer les scores des domaines A à D : un score ≥ 6/10 est nécessaire pour classer le patient comme atteint de PR.

² Faibles taux : taux inférieurs ou égaux à trois fois la limite supérieure de la normale ; forts taux : taux supérieurs à trois fois la limite supérieure de la normale.

1.3 Prise en charge et stratégie thérapeutique

La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde doit être globale, avec règles hygiéno-diététiques, comme l'éviction du tabac par exemple, la pratique d'activité physique régulière, l'économie articulaire.

Les traitements symptomatiques comprennent les traitements antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les glucocorticoïdes systémiques ou intra articulaires. Ils sont utilisés pour traiter les poussées de la maladie, lors de l'initiation d'un traitement de fond par exemple.

Selon les recommandations de la SFR de 2014, réactualisées en 2019 (5) (6), le diagnostic doit être fait aussi précocement que possible afin de mettre en place un traitement dans les plus brefs délais pour limiter la progression structurale et le handicap.

Le traitement spécifique du rhumatisme se base sur deux grandes lignes de traitements (7):

- Les traitements de fond synthétiques, les csDMARDs (conventionnal synthetic Disease-modifying anti-rheumatic drugs), comprenant le METHOTREXATE

(Novatrex®, Metoject®, Imeth®), le LEFLUNOMIDE (Arava®), la SULFASALAZINE (Salazopyrine®).

- les traitements de fond biologiques, ou bDMARDs et traitement de fond synthétiques ciblés (tsDMARDs).

Les bDMARDs comprennent les anti TNF alpha (adalimumab, infliximab, certolizumab, pegol, golimumab, etanercept), les anti-IL6 récepteurs (tocilizumab et sarilumab), un inhibiteur des voies de co-stimulation du lymphocyte T (abatacept), un anti-CD20 (rituximab).

Les tsDMARDs comprennent les anti-JAK (tofacitinib, baricitinib et upadacitinib).

Toujours selon les recommandations de la SFR, l'objectif du traitement est d'obtenir la rémission, définie par un score de DAS28VS < 2.6 ou SDAI ≤ 3.3 ou CDAI ≤ 2.8 ou selon les critères booléens de rémission ou à défaut, un bas niveau d'activité, défini par $2.6 \leq \text{DAS28VS} \leq 3.2$ ou $3.3 \leq \text{SDAI} \leq 11$, ou $2. \leq \text{CDAI} \leq 10$, dans les 6 mois suivant l'introduction d'un traitement de fond.

Ces scores d'activité sont des outils de suivi en pratique clinique.

Le DAS 28 ou Disease Activity Score, est défini par la formule $(0.56\sqrt{(\text{nombre d'articulations douloureuses} / 28)} + 0.28\sqrt{(\text{nombre d'articulations gonflées} / 28)} + 0.70 \ln(\text{VS}) + 0.014$ (évaluation globale par le patient (Annexe 1)

Le SDAI (Simple Disease Activity Index) se calcule selon la formule : EVA globale du patient + EVA globale du médecin + nombre d'articulations douloureuses / 28 + nombre d'articulations gonflées / 28 + CRP en mg/l. (Annexe 2)

Le CDAI (Clinical Disease Activity Index) se calcule selon la formule : nombre d'articulations douloureuses / 28 + nombre d'articulations gonflées / 28 + EVA globale du malade + EVA globale par le médecin. (Annexe 3)

Les critères booléens de rémission proposés par l'ACR/EULAR nécessitent une CRP inférieure à 1 avec aucune ou 1 articulation gonflée et/ou douloureuse et une EVA maladie inférieure ou égale à 1/10.

Les seuils d'activité des différents scores sont détaillés ci dessous :

Disease Activity Score ou DAS 28

Niveau d'activité	Valeurs correspondantes
Rémission	$\leq 2,6$
Faible activité	$2,6 < \dots \leq 3,2$
Activité modérée	$3,2 < \dots \leq 5,1$
Activité élevée	$> 5,1$

Simple Disease Activity Index ou SDAI

Niveau d'activité	Valeurs correspondantes
Rémission	$\leq 3,3$
Faible activité	$3,3 < \dots \leq 11$
Activité modérée	$11 < \dots \leq 26$
Activité élevée	> 26

Clinical Disease Activity Index ou CDAI

Niveau d'activité	Valeurs correspondantes
Rémission	$\leq 2,8$
Faible activité	$2,8 < \dots \leq 10$
Activité modérée	$10 < \dots \leq 22$
Activité élevée	> 22

Ces scores sont utiles en pratique clinique, et sont utilisés dans les études, mais sont imparfaits(8).

La définition de la rémission selon ses scores n'est pas homogène : certains outils, notamment les critères booléens de rémission sont stringents, nécessitant une EVA maladie par le patient inférieure ou égale à 1/10, alors que la définition de la rémission selon DAS 28 est moins contraignante(9)(10)(11).

En effet, il a été montré dans plusieurs études que chez 13 à 15% des patients en rémission, il pouvait persister des articulations gonflées malgré un score d'activité en rémission selon le DAS(12).

La stratégie thérapeutique, recommandée par la SFR est la suivante (6) :

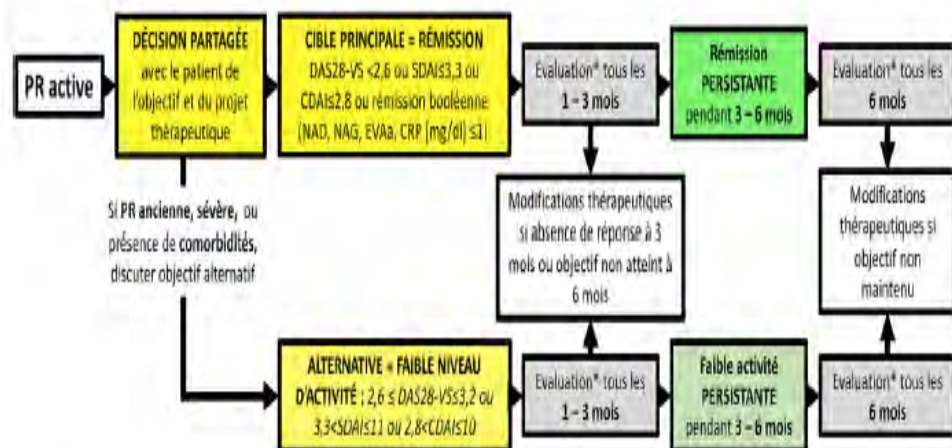


Fig. 2. Objectifs du traitement et organisation de la prise en charge. CRP : protéine C-réactive ; CDAI : Clinical Disease Activity Index ; DAS28 : Disease Activity Score ; HAQ : Health Assessment Questionnaire ; NAG : nombre d'articulations gonflées ; NAD : nombre d'articulations douloureuses ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SDAI : Simplified Disease Activity Index. Figure adaptée de Smolen et al. [2].

Cette stratégie de suivi repose en premier lieu sur des objectifs, qui doivent être fixés dès le début du traitement, en fonction des facteurs de risque de progression ou de mauvais pronostic des patients ainsi qu'en fonction de leurs comorbidités.

C'est la stratégie du « treat to target ». Ces objectifs doivent être réévalués régulièrement. C'est le concept du « tight control », ou « contrôle serré » (13) (14)

Le principe du « treat to target » repose sur la détermination, dès le début de la prise en charge, d'un objectif à atteindre, le faible niveau d'activité ou la rémission, défini précisément au préalable par les scores précédemment décrits. Plus cette stratégie est appliquée tôt, plus le taux de rémission est important et durable (15) (16)

La prise en charge ultérieure repose donc sur l'évaluation clinique, biologique et radiologique régulière du patient, à la recherche de critères en faveur de cette rémission.

Le traitement sera intensifié ou modifié tant que cet objectif ne sera pas atteint.

En cas de rémission prolongée, il est recommandé, après avoir interrompu les corticoïdes et les AINS d'envisager une diminution des traitements de fond.

Cette stratégie de prise en charge a montré une efficacité en terme d'obtention d'une rémission par rapport aux stratégies classiques de suivi, où les modifications de traitements sont laissées au seul jugement du clinicien (17).

Cependant, le taux de rémission prolongé est variable, d'une part en fonction des études, et d'autre part en fonction du score utilisé pour définir cette rémission(18)(19).

En pratique, du fait de l'évolution par poussées successives de la polyarthrite rhumatoïde, le taux de rémission prolongé est faible. Il varie selon les études entre 40 et 70%. (20)(21)

Les recommandations françaises actuelles, précédemment décrites, visent donc la rémission, mais cette rémission prolongée est difficile à obtenir en pratique clinique. Il est donc proposé, à défaut, de viser un bas niveau d'activité de la polyarthrite rhumatoïde.

Cependant, plusieurs études ont montré des différences d'évolution entre un niveau de rémission et un bas niveau d'activité.

D'une part, il a été montré, dans la cohorte ESPOIR, que les patients en rémission durant la 1^{ère} année de suivi avaient une meilleure évolution structurale à 3 ans, que ceux en activité modérée, ou en bas niveau d'activité. (22)(23).

D'autre part, concernant l'évolution structurale et fonctionnelle, il avait précédemment été montré que, la rémission selon SDAI a un an, plutôt que le bas niveau d'activité était en faveur d'un meilleur pronostic à 3 ans. De plus, l'étude réalisée par Dupont et al (24), a pu montrer que les patients en rémission SDAI ou DAS 28 prolongée plutôt qu'en bas niveau d'activité sur 10 ans d'évolution ont une plus faible progression radiographique, un meilleur impact fonctionnel à 10 ans, et peu de chirurgies spécifiques de polyarthrite rhumatoïde.

Sur le versant structural et fonctionnel, il paraît donc licite de viser un état de rémission prolongée, plutôt qu'un bas niveau d'activité.(25)

Sur le versant plus général, la polyarthrite rhumatoïde est en lien avec des comorbidités, c'est-à-dire d'autres affections en plus d'une maladie chronique, dans notre cas, la polyarthrite rhumatoïde.

Il est ainsi établi que la morbi-mortalité est plus élevée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Cette augmentation est en partie liée à l'augmentation du risque cardio vasculaire, secondaire, en partie au moins, à l'inflammation systémique provoquée par la PR(26)(27).

En cas de rémission, les marqueurs de risque cardiovasculaire (pression artérielle, valeurs de Nt-pro BNP) ont tendance à être meilleurs que chez les patients en activité de leur maladie (28).

Il est donc licite de penser qu'en contrôlant au mieux l'inflammation, dans un état de rémission, le risque cardio vasculaire, et la prévalence d'évènements indésirables de type cardiovasculaire pourrait diminuer.

Par ailleurs, il a également été montré dans la polyarthrite rhumatoïde, un sur-risque de cancer, notamment de type lymphome(29) (30) (31)(32), et de cancer du poumon (dans une population comptant plus de fumeurs que dans la population générale)(33).

Ces éléments, à savoir : pronostic fonctionnel, structural, risque cardiovasculaire, et risque néoplasique nous mènent donc à viser un niveau de rémission, en accord avec les recommandations de prise en charge

Cependant, cette volonté de viser la rémission expose à une escalade thérapeutique, qui peut, quant à elle, être responsable de iatrogénie, notamment infectieuse, en lien avec les traitements par corticoïdes, et immunomodulateurs.

Notre problématique était donc d'évaluer l'impact à long terme d'une rémission prolongée versus un bas niveau d'activité dans la polyarthrite rhumatoïde sur l'incidence des évènements indésirables, notamment de type infectieux, cardiovasculaire, et néoplasique.

1.4 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de comparer les patients atteignant un état de rémission prolongée selon le critère SDAI aux patients en faible niveau d'activité selon le SDAI sur l'incidence des évènements indésirables graves totaux à 10 ans de suivi dans la cohorte ESPOIR.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer s'il existe des différences vis-à-vis des évènements indésirables graves totaux selon le DAS 28, et des évènements indésirables graves infectieux ou néoplasiques entre les patients en rémission et ceux en faible niveau d'activité selon le SDAI.

III Matériels et méthodes

2.1 Population de l'étude

La population de l'étude était issue de la cohorte ESPOIR (ou Etude et Suivi des Polyarthrites indifférenciées Récentes), (N=813).

La cohorte ESPOIR est une étude longitudinale prospective multicentrique française. 813 patients ont été inclus de décembre 2002 à mars 2005, selon les critères suivant : au moins 2 arthrites depuis 6 semaines et moins de 6 mois avec un diagnostic possible de PR. Le suivi de ces patients se faisait à l'inclusion puis tous les 6 mois jusqu'à 2 ans puis tous les ans jusqu'à 10 ans(34). A l'inclusion et à chaque visite étaient collectées des données démographiques, cliniques, biologiques, radiographiques et thérapeutiques.

Pour notre population, les patients avec un diagnostic autre que la PR ou arthrite indifférenciée ont été exclus du suivi dans la cohorte.

Les patients répondant aux critères ACR/EULAR à 10 ans ont été sélectionnés soit 646 patients.

Parmi ces 646 patients, les données non imputées ont été prise en considération, et seuls les patients avec au moins 60% de leurs visites effectuées sur 10 ans de suivi ont été analysés. Cela concernait 527 patients.

2.2 Constitution des groupes selon les scores d'activité

La constitution des groupes à été réalisée et décrite dans une précédente étude(24) selon la méthode détaillée ci-dessous

Cette méthode est fondée sur une hypothèse à priori permettant d'accepter une marge d'erreur contrôlée sur l'activité de la maladie, tout en constituant des groupes de taille suffisante pour pouvoir réaliser des analyses comparatives.

Des bornes de tolérance au delà des seuils de SDAI et de DAS 28 ont été créées, par technique de ré échantillonnage ou bootstrap permettant de définir des tertiles et des quartiles supérieurs ou inférieurs aux seuils de SDAI ou DAS-28 validés.

Une fois ces seuils constitués les règles pour constituer les groupes ont été définies comme telles :

- Groupe 1 dit en rémission prolongée à partir des 527 patients :
 - Pour au moins 70% des visites effectuées, le SDAI était dans l'intervalle [0, 3.3]
ET
 - Pour au moins 90% des visites effectuées, le SDAI était dans l'intervalle [0, 5.48] soit inférieur au 1^{er} tertile supérieur
ET
 - Avec aucune visite avec un SDAI supérieur à 11

- Groupe 2 dit en faible activité prolongée à partir des 527 patients auxquels nous avons soustraits les patients en rémission selon la définition ci-dessus :
 - Dans au moins 90% des visites effectuées, le SDAI était dans l'intervalle [0.97,19.14] soit entre le 1^{er} tertile inférieur et le 1^{er} tertile supérieur pour la borne]3.3, 11]
ET
 - Une médiane des mesures effectives dans l'intervalle] 3.3, 11] pour éviter la trop grande dispersion des mesures

- Groupe 3 dit en activité modérée ou élevée à partir des 527 patients auxquels nous avons soustraits les patients en rémission et en faible activité :
 - Dans au moins 60% des visites effectuées, le SDAI est au-dessus de 11
ET
 - Dans au moins 80% des visites effectuées, le SDAI est au-dessus de 8.30 soit au-dessus du 1^{er} tertile inférieur du seuil validé de 11.

ET

- Pour au moins 90% des mesures, le SDAI est au-dessus de 3.3

-

Après application des règles, 48 patients étaient classés dans le groupe 1, 139 patients dans le groupe 2 et 69 patients dans le groupe 3. Une représentation graphique de l'évolution des SDAI au cours du temps a été réalisée pour vérifier que les trajectoires des SDAI restaient dans les bornes ainsi définies (Annexe 4)

Les mêmes règles ont été appliquées pour constituer les groupes selon le DAS 28 à partir de 523 patients (données manquantes pour 4 patients supplémentaires) :

- Groupe 1 dit en rémission à partir des 523 patients :
 - Pour au moins 70% des visites effectuées, le DAS 28 était dans l'intervalle [0, 2.6]ET
 - Pour au moins 90% des visites effectuées, le DAS 28 était dans l'intervalle [0, 2.8] soit inférieur au 1^{er} tertile supérieurET
 - Avec aucune visite avec un DAS 28 supérieur à 3.2
- Groupe 2 dit en faible activité à partir des 523 patients auxquels nous avons soustraits les patients en rémission :
 - Pour au moins 90% des visites effectuées, le DAS 28 était dans l'intervalle [1.76, 4.42] soit entre le 1^{er} tertile inférieur et le 1^{er} tertile supérieurET
 - Une médiane des mesures effectives dans l'intervalle [2.6, 3.2] pour éviter une trop grande dispersion des valeurs
- Groupe 3 dit en activité modérée ou élevée à partir des 523 patients auxquels nous avons soustraits les patients en rémission et en faible activité :
 - Pour au moins 60% des visites effectuées, le DAS 28 est au-dessus de 3.2

ET

- Pour au moins 80% des visites, le DAS 28 est au-dessus de 3.00 soit le 1^{er} tertile inférieur

ET

- Pour au moins 90% des visites, le DAS 28 est au-dessus de 2.6

Après application des règles, 79 patients étaient classés dans le groupe 1, 53 patients dans le groupe 2 et 71 patients dans le groupe 3. Une représentation graphique de l'évolution du DAS 28 au cours du temps a été réalisée pour vérifier que les trajectoires du DAS 28 restaient dans les bornes ainsi définies. (Annexe 5)

Ceci a permis d'aboutir au flow chart suivant :

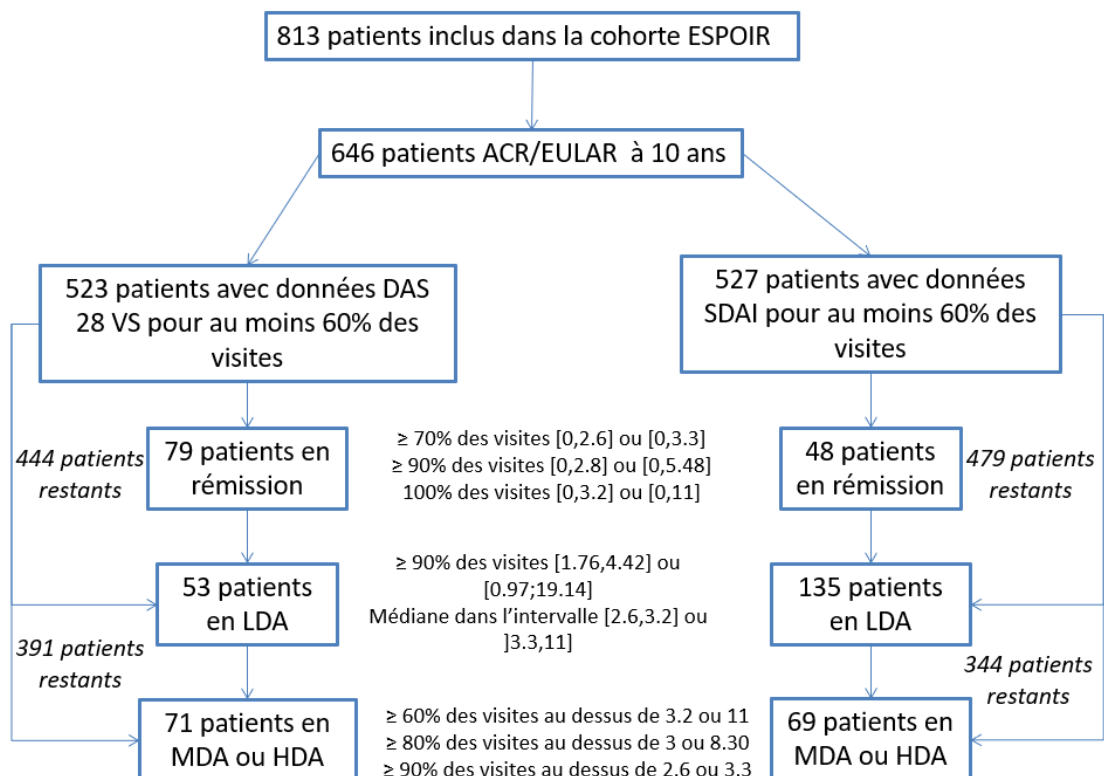


Figure 1 : Flow chart des groupes selon le SDAI et DAS28 (24)

2.3 Données recueillies pour l'analyse

Le critère de jugement principal était le fait de présenter au cours du suivi à 10 ans au moins un événement de type :

- Infectieux, justifiant d'un traitement antibiotique, antiviral, ou anti fongique systémique
- Néoplasique de tout type, hémopathique ou solide
- Cardiovasculaire : accident vasculaire cérébral constitué ou transitoire, syndrome coronarien aigu,
- Thromboembolique veineux
- Autre : selon la définition de la HAS, c'est à dire, tout événement inattendu au regard de l'état de santé et de la pathologie de la personne, et dont les conséquences sont le décès, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue d'un déficit fonctionnel permanent, y compris une anomalie ou malformation congénitale.
- Décès

Les critères de jugement secondaires étaient le fait de présenter au cours du suivi à 10 ans au moins un événement de type infectieux, ou néoplasique défini comme précédemment.

Les données analysées dans cette étude étaient les données démographiques, cliniques et biologiques à l'inclusion (âge, sexe, tabagisme, antécédents infectieux, néoplasiques, thrombo emboliques veineux, la durée des symptômes, centre clinique, statut FR et ACPA), les données cliniques à chaque visite (nombre d'articulations douloureuses et gonflées, EVA par le patient et le médecin, traitements par corticoïdes, traitements de fond synthétiques ou biothérapie) , la VS et la CRP à chaque visite, la survenue d'un événement indésirable grave de type infectieux, cardiovasculaire, néoplasique, thrombo embolique veineux, et la mortalité à chaque visite, et la survenue d'un événement d'intérêt (diabète, hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie).

2.4 Analyses statistiques

a. Analyse descriptive

Les caractéristiques cliniques et biologiques ont été exprimées en fréquence et pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne et écart-type pour les variables suivant une loi Normale, ou médiane et intervalle interquartile pour les données ne suivant pas une loi Normale.

Les 3 populations ont été décrites séparément, et comparées par test du Chi-2 (χ^2) ou par test de Fisher pour les variables qualitatives, selon que les effectifs théoriques des différents groupes étaient inférieurs à 5 (Fisher) ou supérieur à 5 (χ^2).

Le test de Kruskal-Wallis (KW) a été utilisé pour les variables quantitatives.

b. Analyses uni et multi variées

Pour rappel, le critère de jugement principal était le fait de présenter au cours du suivi à 10 ans au moins un événement de type infectieux, néoplasique, cardiovasculaire, thrombo embolique veineux, autre ou de décéder.

Les critères de jugement secondaires étaient le fait de présenter au cours du suivi à 10 ans au moins un événement de type infectieux, ou néoplasique défini comme précédemment.

Les covariables d'ajustement qualitatives dans cette étude étaient les données cliniques : sexe, le tabac, la prise de traitement à visée rhumatologique au cours du temps (corticoïdes, AINS, Dmards, biothérapies), l'existence d'un diabète, d'une hypertension artérielle, d'une dyslipidémie, d'antécédents infectieux, néoplasiques, thrombo-emboliques veineux ; biologiques : la présence de FR et anti-CCP au diagnostic, et radiographiques avec le caractère érosif ou non du rhumatisme.

Les covariables d'ajustement continues étaient la durée d'évolution des symptômes au moment du diagnostic, l'âge au diagnostic, la durée et la posologie moyenne des traitements à visée rhumatologique, la VS et la CRP.

Un modèle de Cox a été construit pour l'analyse multivariée. Celui-ci a été utilisé pour modéliser le risque de présenter un événement indésirable de type infectieux, néoplasique, cardiovasculaire, thrombo embolique, autre, ou de décéder selon le niveau d'activité de la maladie, en fonction du temps.

Seuls les patients faisant partis des 3 groupes précédemment décrits ont été conservés, soit 252 patients.

La date d'entrée dans l'étude a été définie comme la date de la visite d'inclusion, et la date de fin, le dernier événement indésirable déclaré.

Les variables CRP, VS, HAQ, HTA, dyslipidémie, diabète ont été considérées dans le modèle comme des variables dépendantes du temps : on a utilisé une méthode par imputation multiple (MICE) pour les données manquantes.

Chaque modèle de Cox a été stratifié sur les centres, modélisé par groupe de SDAI ou DAS28 puis construit par approche pas à pas ascendante jusqu'à un modèle optimal.

III Résultats

3.1 Analyse descriptive

a. Groupes d'activité formés selon le SDAI

Les caractéristiques à l'inclusion et au cours du suivi des patients selon leur groupe d'appartenance (rémission prolongée, bas niveau d'activité prolongée, activité intermédiaire à haute prolongée) selon le SDAI sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : Analyses descriptives des groupes selon le SDAI

Caractéristiques des patients	Données manquantes	Groupe 1 = rémission prolongée N=48	Groupe 2= bas niveau d'activité prolongée N=135	Groupe 3 = activité modérée à forte prolongée N=69	P value (test)
Données à l'inclusion					
Age, années, moy (se)	N=0	45.3 (12.1)	52.2 (10.9)	49.7 (11.6)	p = 0.002 (KW)
Sexe, nombre de femmes (%)	N=0	38 (79%)	101 (75%)	57 (83%)	p = 0.43 (Xi2)
Durée de la maladie, mois, moy (se)	N=0	7.80 (10.28)	7.54 (9.18)	8.52 (9.7)	p = 0.21 (KW)
FR+, nombre (%)	N=0	24 (50%)	58 (43%)	39 (57%)	p = 0.18 (Xi2)
ACPA+, nombre (%)	N=0	19 (40%)	69 (51%)	26 (38%)	p = 0.12 (Xi2)
Titres d'anti-CCP, UI, moy (se)	N=0	372.3 (752.1)	524.5 (1060)	479.8 (1110.6)	p = 0.19 (KW)
VS à l'inclusion, mm/h, moy (se)	N =3	30.23 (27.53)	30.69 (25.79)	32.13 (25.76)	P = 0.85 (KW)
CRP à l'inclusion, mg/L, moy (se)	N =4	23.76 (33.21)	23.10 (32.26)	29.01 (44.80)	p = 0.88 (KW)

Fumeurs, nombre (%)	N = 0	29 (60%)	55 (40%)	34 (49%)	p = 0.06 (Xi2)
Erosions à l'inclusion grade 1 ou 2, nb de patients (%)	N=0	20 (42%)	73 (54%)	40 (58%)	p = 0.5 (Xi2)
mt Sharp à l'inclusion, moy (se)	N = 76	1.49 (1.95)	3.38 (5.25)	5.08 (8.03)	p = 0.03 (KW)
HAQ à l'inclusion, moy (se)	N = 0	0.78 (0.59)	0.94 (0.65)	1.23 (0.68)	p < 0.001 (KW)
Patients avec HTA, nombre, (%)	N = 0	12 (25%)	42 (31,1%)	28 (40,6%)	p = 0,18 (Xi2)
Patients avec dyslipidémie, nombre (%)	N = 0	13 (27,1%)	52 (38,5%)	22 (31,9%)	p = 0,31 (Xi2)
Patients diabétiques, nombre, (%)	N = 0	4 (8,3%)	9 (6,7%)	11 (15,9%)	p = 0,11 (Fisher)
Patient avec antécédent global, nombre, (%)	N = 0	3 (6,2%)	19 (14,1%)	8 (11,6%)	p = 0,35 (Xi2)
Patients avec antécédent d'infection sévère, nombre (%)	N = 0	2 (4,2%)	11 (8,1%)	3 (4,3%)	p = 0,53 (Fisher)
Patients avec antécédent néoplasique, nombre (%)	N = 0	1 (2,1%)	5 (3,7%)	4 (5,8%)	p = 0,58 (Fisher)
Patient avec antécédent cardiovasculaire, nombre (%)	N = 0	0 (0%)	2 (1,5%)	0 (0%)	p = 0,38 (Fisher)
Patient avec antécédent thrombo embolique veineux, nombre (%)	N = 0	0 (0%)	1 (0,7%)	1 (1,4%)	p = 1 (Fisher)

Traitements pris au cours du suivi					
Corticoïdes, nombre de patients (%)	N =0	33 (69%)	112 (83%)	60 (87%)	p = 0.04 (Xi2)
Dose cumulée de corticoïdes, grammes, moy (se)	N =0	1.3 (3.5)	4.5 (6.9)	7.4 (11.1)	p < 0.001 (KW)
DMARDs, nombre de patients (%)	N =0	36 (75%)	120 (89%)	64 (95%)	p = 0.01 (Xi2)
Durée d'exposition aux DMARDs, mois, moy (se)	N =0	45.6 (115.4)	89.6 (42.9)	77.6 (43.2)	p < 0.001 (KW)
Méthotrexate, nombre de patients (%)	N=0	29 (60%)	111 (82%)	58 (84%)	p = 0.003 (Xi2)
Dose moyenne de Méthotrexate, mg/j, moy (se)	N =0	7.36 (6.54)	10.84 (5.99)	11.98 (6.18)	p < 0.001 (KW)
Durée d'exposition au méthotrexate, mois, moy (se)	N =0	40 (46.5)	75 (49.6)	60.7 (48.7)	p < 0.001 (KW)
Biothérapies, nombre de patients (%)	N =0	6 (13%)	32 (24%)	36 (92%)	p < 0.001 (Xi2)
Nombre de biothérapies au cours du temps, moy (se)	N =0	0.10 (0.31)	0.28 (0.56)	1.20 (1.42)	p < 0.001 (KW)
Durée d'exposition aux biothérapies, mois, moy (se)	N =0	7.5 (24.3)	13.4 (28.3)	27.7 (35.9)	p < 0.001 (KW)

KW : test de Kruskal Wallis, Xi2 : test du Chi-2, Fisher moy (se) : moyenne (sensibilité)

Concernant les données à l'inclusion, il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes pour le sexe, le tabagisme, la durée d'évolution de la maladie, la présence d'auto-anticorps, le syndrome inflammatoire biologique, le caractère érosif. L'âge était différent : les patients du groupe en rémission prolongée au cours du suivi étaient plus jeunes, et le score de Sharp ainsi que le HAQ était plus élevés lorsque l'activité de la maladie augmentait.

Concernant les antécédents médicaux présentés par les patients, notamment d'infection, de néoplasie, de maladie cardio vasculaire, de maladie thrombo embolique veineuse ou les patients ayant présenté au moins un événement de ces types là, il n'existait pas de différence entre les 3 groupes.

Il n'existait pas non plus de différence sur les comorbidités, notamment hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète.

Concernant les traitements reçus au cours du suivi : il existait une différence significative concernant la prescription de corticoïdes, de DMARDs, et de biothérapies. A la fois la proportion de patients ayant déjà reçu une corticothérapie, un DMARDs, une biothérapie, la dose cumulée de corticoïdes, la dose moyenne de DMARDs, le nombre de biothérapie, la durée d'exposition au DMARDs, et aux biothérapies étaient croissantes selon le niveau d'activité.

Les incidences des événements indésirables par groupe d'activité et par type d'évènement sont détaillées dans le tableau 2 :

Tableau 2 : Survenue d'un événement indésirable à 10 ans, et incidence en patients-année

Survenue d'événements indésirables à 10 ans						
	Données manquantes	Groupe 1 = rémission prolongée N=48	Groupe 2= bas niveau d'activité prolongée N=135	Groupe 3 = activité modérée à forte prolongée N=69	P value (test)	Incidence, exprimée en patients-années
Patients ayant présenté au moins un événement indésirable à 10 ans, nombre, (%),	N=0	13 (27,1%)	34 (25,2%)	22 (31,9%)	p = 0,60 (Xi2)	2,74
Patients ayant présenté au moins un événement indésirable infectieux à 10 ans, nombre, (%),	N=0	7 (14,6%)	11 (8,1%)	7 (10,1%)	p = 0,43 (Fisher)	0,87
Patients ayant présenté au moins un événement indésirable néoplasique à 10 ans, nombre, (%),	N=0	4 (8,3%)	14 (10,4%)	7 (10,1%)	p = 0,91 (Fisher)	0,90
Patients ayant présenté au moins un événement indésirable cardiovasculaire à 10 ans, nombre, (%),	N=0	2 (4,2%)	2 (1,5%)	5 (7,2%)	p = 0,10 (Fisher)	0,36

Patients ayant présenté au moins un événement indésirable thromboembolique à 10 ans, nombre, (%)	N=0	3 (6,2%)	3 (2,2%)	3 (4,3%)	p = 0,39 (Fisher)	0,34
Patients ayant présenté au moins un événement indésirable autre à 10 ans, nombre, (%)	N=0	1 (2,1%)	5 (3,7%)	4 (5,8%)	p = 0,58 (Fisher)	0,35
Patients décédés à 10 ans, nombre, (%)	N=0	0 (0%)	6 (4,4%)	4 (5,8%)	p = 0,26 (Fisher)	0,38

Xi2 : test du Chi-2, Fisher moy (se) : moyenne (sensibilité)

Concernant la survenue d'un événement indésirable au cours du suivi, il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes SDAI d'activité, sur la survenue d'un événement indésirable global, ni sur la survenue des événements indésirables, qu'ils soient infectieux, néoplasiques, cardiovasculaires, thrombo emboliques, autres, ou la mortalité.

Tableau 3 : Facteurs associés à la survenue d'un événement indésirable grave – groupes SDAI

Caractéristiques des patients	Survenue d'un évènement indésirable grave à 10 ans			
	Données manquantes	Evènement N= 69	Pas d'évènement N= 183	P value
Groupe SDAI (nombre, %) :	N = 0			p = 0,60 (Xi2)
Rémission (n=48)		13 (27,1%)	35 (72,9%)	
Bas niveau d'activité prolongé (n=135)		34 (25,2%)	101 (74,8%)	
Activité modérée à forte prolongée (n=69)		22 (31,9%)	47 (68,1%)	

Age, années, moy (se)	N = 0	55 (11.9)	49.08 (11.25)	p = 0.015 (Student)
Sexe, nombre de femmes (%) (n=196)	N = 0	49 (25%)	147 (75%)	p = 0,11 (Xi2)
Fumeurs, nombre (%) (n=118)	N = 0	34 (28,8%)	84 (71,2%)	p = 0.63 (Xi2)
BMI, nombre (%) < 25kg/m2 (n=137) > 25 kg/m2 (n=115)	N = 0	40 (29,2%) 29 (25,2%)	97 (70,8%) 86 (74,8%)	p = 0.78 (Xi2)
HTA, nombre (%) (n= 82)	N = 0	24 (29,3%)	58 (70,7%)	p = 0.64 (Xi2)
Dyslipidémie nombre (%) (n= 87)	N = 0	24 (27,6%)	63 (72,4%)	p = 0.96(Xi2)
Diabète, nombre (%) (n=24)	N = 0	7 (29,2%)	17 (70,8%)	p = 0.84 (Xi2)
Durée d'évolution, mois, moy (se)	N = 0	9.01 (10.67)	7.43 (9.01)	p = 0.28 (Student)
FR+, nombre (%) (n=131)	N = 0	36 (27,5%)	95 (72,5%)	p = 0.97 (Xi2)
ACPA+, nombre (%) (n=114)	N = 0	34 (29,8%)	80 (70,2%)	p = 0.43 (Xi2)
Erosions, nb de patients (%) (n=133)	N = 0	43 (32,3%)	90 (67,7%)	p = 0.06 (Xi2)
Antécédent d'évènement indésirable grave, nombre (%) (n=30)	N = 0	10 (33,3%)	20 (66,7%)	p = 0.44 (Xi2)
Antécédent d'infection, nombre (%) (n=16)	N = 0	5 (31,2%)	11 (68,8%)	p = 0.72 (Fisher)
Antécédent de néoplasie, nombre (%) (n=10)	N = 0	2 (20,0%)	8 (80,0%)	p = 0.59 (Fisher)
Antécédent cardiovasculaire, nombre (%) (n=2)	N = 0	1 (50,0%)	1 (50,0%)	p = 0.47 (Fisher)
Antécédent thromboembolique, nombre (%) (n=2)	N = 0	2 (100,0%)	0 (0,0%)	p = 0.07 (Fisher)
Traitements au cours du suivi				
Corticoïdes, nombre de patients (%) (n=205)	N = 0	61 (29,8%)	144 (70,2%)	p = 0 ,08(Xi2)
Dose cumulée de corticoïdes, grammes,	N = 0	5877,54 (9283,81)	4256,03 (7529,59)	p = 0.20 (Student)

moy (se)				
DMARDs, nombre de patients (%) (n=220)	N = 0	61 (27,8%)	159 (72,2%)	p = 0,75 (Xi2)
Durée d'exposition aux DMARDs, mois, moy (se)	N = 0	2383,58 (1419,92)	2321,33 (1418,29)	p = 0,74 (Student)
Méthotrexate, nombre de patients (%) (n=198)	N = 0	58 (29,3%)	140 (70,7%)	p = 0,19 (Xi2)
Dose moyenne de Méthotrexate, mg/sem, moy (se)	N = 0	11,6 (6,05)	10,07 (6,4)	p = 0,08 (Student)
Durée d'exposition au méthotrexate, mois, moy (se)	N = 0	2181,58 (1419,92)	1839,35 (1539,16)	p = 0,10 (Student)
Biothérapies, nombre de patients (%) (n=74)	N = 0	29 (39,2%)	45 (60,8%)	p < 0,01 (Xi2)
Durée d'exposition aux biothérapies, mois, moy (se)	N = 0	587,90 (939,19)	448,31 (916,14)	p = 0,017 (Student)

En analyse univariée, les patients ayant présenté un évènement indésirable étaient statistiquement plus âgés, étaient plus nombreux à recevoir une biothérapie, et la durée d'exposition était statistiquement plus longue.

b. Groupes d'activité formés selon le DAS 28

Les caractéristiques à l'inclusion et au cours du suivi des patients selon leur groupe d'appartenance (rémission prolongée, bas niveau d'activité prolongée, activité intermédiaire à haute prolongée) selon le DAS28 sont décrites en Annexe 2.

Concernant les données à l'inclusion, il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes pour l'âge, le tabagisme, la durée d'évolution de la maladie, la présence d'auto-anticorps, la CRP.

Les différences étaient significatives pour le sexe (une proportion plus importante d'hommes dans le groupe 1), la durée d'évolution (plus courte dans le groupe 1). L'âge était différent : les patients du groupe 1, soit le groupe rémission prolongée étaient plus jeunes que ceux du groupe 2 et 3, ainsi que le score de Sharp et le HAQ, qui était plus important dans le groupe 3.

Les résultats étaient les mêmes que pour les groupes définis selon le SDAI concernant les antécédents médicaux présentés par les patients (notamment d'infection, de néoplasie, de maladie cardio vasculaire, de maladie thrombo embolique veineuse ou les patients ayant présenté au moins un événement de ces types la), il n'existait pas de différence entre les 3 groupes. Il n'existait pas non plus de différence sur les comorbidités, notamment hypertension artérielle, dyslipidémie, ou diabète.

De même que pour le SDAI, il existait une différence significative concernant la prescription de corticoïdes, et de DMARDs entre les groupes 1 2 et 3. A la fois la proportion de patients ayant déjà reçu une corticothérapie, la dose cumulée de corticoïdes, la dose moyenne de DMARDs était croissante selon le niveau d'activité.

Il n'y avait pas de différence significative en terme de durée d'exposition au DMARDs. Il existait une différence significative uniquement avec le groupe 3 concernant le nombre de patient sous biothérapie, le nombre de biothérapie, et la durée d'exposition.

Tout comme pour les groupes définis selon le SDAI, il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes DAS 28 d'activité sur la survenue d'un événement

indésirable global, ni sur la survenue des évènements indésirables, qu'ils soient infectieux, néoplasiques, cardiovasculaires, thrombo emboliques, autres, ou la mortalité.

En analyse univariée, les patients ayant présenté un évènement indésirable étaient plus nombreux à avoir reçu une corticothérapie et des biothérapies, sans que la dose cumulée ni la durée d'exposition soient augmentées.

3.2 Analyse multivariée

a. Objectif principal : survenue d'un évènement indésirable selon les groupes SDAI d'activité

Les variables suivantes ont été incluses dans l'analyse multivariée :

- Le SDAI (modélisé par classes, car ne respectant pas l'hypothèse des risques proportionnels),
- L'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, le statut facteur rhumatoïde et ACPA, les érosions au diagnostic,
- Le statut tabagique, diabétique, dyslipidémique, HTA,
- La CRP, la VS,
- Le HAQ et le score de Sharp,
- Les antécédents néoplasiques,
- Les antécédents d'évènement indésirable global,
- La prescription de méthotrexate, de DMARDs, durée totale,
- La prescription de biothérapie, le nombre de biothérapies,
- La prescription de corticoïdes, la dose cumulée,
- La durée d'évolution des douleurs au moment du diagnostic.

Une approche pas à pas ascendante à été menée, jusqu'au modèle de Cox optimal. Une variable était conservée lorsque p était inférieur à 0,20, puis les variables les moins significatives ont été retirées, en conservant systématiquement la variable SDAI dans le modèle. Ceci a aboutit à cette analyse :

Tableau 4 : Analyse multivariée de la survenue d'un évènement indésirable grave selon le SDAI

		Hazard ratio	Intervalle de confiance	P value
Groupe d'activité défini selon SDAI	<i>rémission prolongée (référence)</i>	Réf -	-	-
	bas niveau d'activité prolongée	0,49	0,23 - 1,02	p = 0,06
	activité modérée à forte prolongée	0,53	0,21 - 1,30	p = 0,16
Age supérieur à 50 ans		1,04	1,02 - 1,07	p = 0,003
Erosions au diagnostic		1,71	0,99 - 2,96	p = 0,05
Prescription de biothérapie		2,32	0,83 - 6,51	p = 0,11
Nombre de biothérapie		1,55	0,99 - 2,42	p = 0,05
Durée du traitement par biothérapie		0,99	0,98 - 0,99	p = 0,02

En analyse multivariée, il est donc mis en évidence que le risque de présenter un évènement indésirable de type néoplasique, infectieux, cardiovasculaire, thrombo embolique veineux, autre ou de décéder augmente significativement avec l'âge. La durée totale de prescription de biothérapie est associé à un risque plus bas de développer un évènement indésirable grave à 10 ans.

Il existe une tendance à l'augmentation du risque pour la classe « rémission » versus la classe « bas niveau d'activité » et « niveau d'activité modéré à fort » cependant, cette différence n'est pas significative.

b. Objectif secondaire : survenue d'un événement indésirable selon les groupes DAS 28 d'activité

Les variables suivantes ont été incluses dans l'analyse multivariée :

- Le DAS (modélisé par classes, car ne respectant pas l'hypothèse des risques proportionnels),
- L'âge, le sexe, le statut facteur rhumatoïde et ACPA,
- Le statut tabagique, diabétique, dyslipidémique, HTA,
- La CRP, la VS,
- Le HAQ et le score de Sharp,
- Les antécédents d'événement indésirable global,
- La prescription de méthotrexate, durée totale, posologie moyenne,
- La prescription de biothérapie, le nombre de biothérapies, la durée de traitement,
- La prescription de corticoïdes, la dose moyenne de corticoïdes prescrite,
- La durée d'évolution des douleurs au moment du diagnostic.

Une approche pas à pas ascendante à été menée, jusqu'au modèle de Cox optimal. Une variable était conservée lorsque p était inférieur à 0,20, puis les variables les moins significatives ont été retirées, en conservant systématiquement la variable SDAI dans le modèle. Ceci a aboutit à cette analyse :

Tableau 5 : analyse multivariée de la survenue d'un événement indésirable grave selon le DAS 28

		Hazard ratio	Intervalle de confiance	P value
Groupe d'activité défini selon DAS 28	<i>rémission prolongée (référence)</i>	<i>Réf-</i>	-	-
	bas niveau d'activité prolongée	1,09	0,41 - 2,92	p = 0,85
	activité modérée à forte prolongée	1,38	0,48 - 3,91	p = 0,55

Age > 50 ans	7,94	2,53 - 24,9	p = 0,0004
VS	1,02	1,00 - 1,05	p = 0,01
HTA	0,44	0,18 - 1,07	p = 0,07
Antécédent d'événement indésirable	0,16	0,03 - 0,78	p = 0,02
Nombre de biothérapie	1,96	1,24 - 3,09	p = 0,003
Durée du traitement par biothérapie	0,99	0,98 - 0,99	p = 0,02

En analyse multivariée, il est donc mis en évidence que le risque de présenter un événement indésirable de type néoplasique, infectieux, cardiovasculaire, thrombo embolique veineux, autre ou de décéder est augmenté significativement avec l'âge et le nombre de biothérapies.

Selon cette analyse, la durée du traitement par biothérapie semble diminuer le risque, de même que le fait d'avoir par le passé eu un événement indésirable.

Il n'y a pas de différence significative de risque d'évènement indésirable grave à 10 ans selon le niveau d'activité.

c. Objectif secondaire : survenue d'un événement indésirable de type infectieux selon les groupes SDAI d'activité

Les variables suivantes ont été incluses dans l'analyse multivariée :

- Le SDAI (modélisé par classes, car ne respectant pas l'hypothèse des risques proportionnels),
- L'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, le statut facteur rhumatoïde et ACPA, les érosions au diagnostic,
- Le statut tabagique, diabétique, dyslipidémique, HTA,
- La CRP, la VS,
- Le HAQ et le score de Sharp,

- Les antécédents d'événement indésirable global,
- La prescription de méthotrexate, la durée totale de prescription, la posologie moyenne,
- La prescription de biothérapie, le nombre de biothérapies,
- La prescription de corticoïdes, la dose cumulée,
- La durée d'évolution des douleurs au moment du diagnostic.

Une approche pas à pas ascendante à été menée, jusqu'au modèle de Cox optimal. Une variable était conservée lorsque p était inférieur à 0,20, puis les variables les moins significatives ont été retirées, en conservant systématiquement la variable SDAI dans le modèle.

Les résultats de l'analyse de Cox sont présentés dans le tableau 6 :

Tableau 6 : analyse multivariée de la survenue d'un évènement infectieux selon le SDAI

		Hazard ratio	Intervalle de confiance	P value
Groupe d'activité défini selon SDAI	<i>rémission prolongée (référence)</i>	Réf-	-	-
	bas niveau d'activité prolongée	0,22	0,06 - 0,77	p = 0,02
	activité modérée à forte prolongée	0,13	0,02 - 0,68	p = 0,02
Posologie moyenne de méthotrexate		5,15	1,62 - 16,44	p = 0,006
Diabète		5,85	1,63 - 20,9	p = 0,007
HAQ		2,97	1,29 - 6,8	p = 0,01

Ajusté sur le diabète, le HAQ et la posologie moyenne de méthotrexate, présenter un faible niveau de SDAI augmente significativement le risque de survenue d'évènements infectieux indésirables graves par rapport aux deux autres groupes.

Parmi les autres facteurs de risque de survenue d'évènements infectieux indésirables graves, le fait d'être diabétique multiplie le risque par 5,85, indépendamment du groupe SDAI ainsi qu'une posologie haute de méthotrexate (risque multiplié par 5,15 pour une posologie moyenne > 14.2mg/semaine)

De plus, une augmentation du HAQ d'une unité multiplie le risque d'événement infectieux par 2,97, indépendamment du groupe SDAI.

d. Objectif secondaire : survenue d'un événement indésirable de type néoplasique selon les groupes SDAI d'activité

Les variables suivantes ont été incluses dans l'analyse multivariée :

- Le SDAI (modélisé par classes, car ne respectant pas l'hypothèse des risques proportionnels),
- L'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, le statut facteur rhumatoïde et ACPA, les érosions au diagnostic,
- Le statut tabagique, diabétique, dyslipidémique, HTA,
- La CRP, la VS,
- Le HAQ et le score de Sharp,
- Les antécédents d'événement indésirable global,
- La prescription de méthotrexate, la durée totale de prescription, la posologie moyenne,
- La prescription de biothérapie, le nombre de biothérapies,
- La prescription de corticoïdes, la dose cumulée,
- La durée d'évolution des douleurs au moment du diagnostic.

Une approche pas à pas ascendante à été menée, jusqu'au modèle de Cox optimal. Une variable était conservée lorsque p était inférieur à 0,20, puis les variables les moins significatives ont été retirées, en conservant systématiquement la variable SDAI dans le modèle. Ceci a abouti à cette analyse :

Tableau 7 : analyse multivariée de la survenue d'un évènement néoplasique selon le SDAI

		Hazard ratio	Intervalle de confiance	P value
Groupe d'activité défini selon SDAI	<i>rémission prolongée (référence)</i>	Réf -	-	-
	bas niveau d'activité prolongée	0,46	0,12 - 1,67	p = 0,24
	activité modérée à forte prolongée	0,61	0,14 - 2,54	p = 0,50
Age >50 ans		1,10	1,03 - 1,17	p = 0,001
Durée des douleurs au moment du diagnostic		2,86	0,99 - 8,20	p = 0,05

Le niveau d'activité de la polyarthrite rhumatoïde n'est pas en lien avec le risque de survenue d'un évènement de type néoplasie.

L'âge supérieur à 50 ans est associé au risque de développer une néoplasie.

II Discussion

Dans cette étude, nous avons étudié l'impact d'une rémission prolongée de la polyarthrite rhumatoïde, en comparaison à une faible activité prolongée dans la cohorte ESPOIR à 10 ans d'évolution, concernant le risque de survenue d'événement indésirable.

Les évènements indésirables sont des évènements rares, dans notre étude, leur incidence dans les groupes d'activité selon le SDAI est de 2,74/ 100 patients-année.

L'analyse descriptive n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative vis à vis de la survenue d'un événement indésirable qu'il soit infectieux, néoplasique, cardio vasculaire, thrombo embolique ou décès dans les 3 groupes précédemment décrits, à savoir rémission prolongée, bas niveau d'activité et activité modérée à forte, que ces niveaux soient définis selon le SDAI ou selon le DAS28.

En ajustant l'analyse sur les principaux éléments confondants, notre étude a pu montrer que, selon le SDAI et le DAS, l'activité de la polyarthrite n'était pas associée au risque de survenue d'un évènement indésirable global.

Selon le SDAI et selon le DAS, l'âge était un facteur de risque de présenter un évènement indésirable, ce qui est un facteur de risque connu d'évènement indésirable de tout type.

En termes d'analyse du SDAI, la durée du traitement par biothérapie aurait un effet protecteur. Ceci peut s'expliquer par le fait que les patients sous biothérapie ont en général un suivi rapproché, avec normalement des contrôles réguliers, notamment dermatologiques, et sont sensibilisés au risque infectieux, en raison de leur traitement. De plus, la survenue des évènements indésirables graves survient en général rapidement après la mise en place d'une biothérapie et conduit généralement à l'arrêt de celle-ci, ce qui explique que les patients qui n'ont pas ce type de complication gardent plus longtemps leur biothérapie.

De manière moins attendue, selon le DAS, le fait d'avoir déjà présenté un évènement indésirable a un effet protecteur sur le risque d'en présenter un nouveau. L'analyse peut être similaire, en expliquant que les patients ayant déjà présenté des évènements indésirables ont un suivi plus rapproché avec une stratégie de prévention secondaire qui peut être mise en place (traitement d'une dyslipidémie, d'un diabète, d'une

hypertension, vaccinations, etc...) permettant de prévenir la survenue d'un nouvel évènement.

Concernant l'analyse du risque infectieux, cette étude a montré que le risque de présenter au cours du suivi un évènement infectieux était associé la présence d'un diabète, à des posologies plus élevées de méthotrexate et à un niveau de handicap, défini par le HAQ plus élevé. Ces données sont cohérentes avec le reste de la littérature (35,36)(37).

De manière plus surprenante, nous avons mis en évidence que le risque infectieux était statistiquement associé à la rémission. Cette conclusion, paraissant étonnante peut être imputée à un problème méthodologique, en lien avec le faible nombre d'évènement (19 évènements), et la taille des groupes (79, 53 et 71 pour les différents groupes d'activité). De plus, il est à noter que l'hypothèse de log linéarité n'avait pas été confirmée pour la variable SDAI avant l'inclusion dans le modèle de Cox.

Concernant l'analyse du risque néoplasique, le niveau d'activité de la polyarthrite rhumatoïde n'était pas en lien avec une modification du risque d'évènement cancéreux. Ceci est une donnée importante, et qui peut être considérée comme rassurante.

Il avait été mis en évidence dans plusieurs études (22,23,24) qu'un niveau de rémission permettait de prévenir au mieux une dégradation fonctionnelle et structurale, apportant une meilleur protection articulaire, et une meilleure qualité de vie. Notre étude s'inscrit dans une volonté d'identifier si la rémission plutôt que le bas niveau d'activité s'accompagnait d'une modification du risque d'évènements indésirables.

Pour rappel, les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ont, effectivement, une mortalité plus élevée que la population générale. Dans près de la moitié des cas, les patients décèdent de complication cardio vasculaires. (26,27,38) Ce sur-risque cardiovasculaire est, comme précédemment décrit, en lien avec l'inflammation systémique génératrice d'athérosclérose (39).

De manière plus récente, il a été montré que l'activité de la maladie, indépendamment du niveau d'inflammation, avait une importance sur le risque cardiovasculaire.(37,38) Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a étudié la rémission versus le bas niveau d'activité sur le risque cardiovasculaire.

Une étude néerlandaise,(40) a en 2014, étudié l'effet de la durée de la maladie, et de l'activité de celle ci sur le risque cardiovasculaire. Cette étude a été réalisée sur la cohorte Nijmegen, soit 855 patients, avec un suivi supérieur à 6 mois. Il apparaît que la durée d'évolution de la maladie n'est pas corrélée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Concernant l'activité de celle ci, l'analyse ajustée montre une différence entre le groupe activité forte selon le DAS 28 (>5,1), et faible (<3,2), mais cette différence n'est pas significative. Le groupe « rémission » en tant que tel n'était pas individualisé de la « faible activité », ce qui constitue une différence avec notre étude.

Dans le même sens, toujours sans individualisation de la rémission vis à vis de la faible activité, une étude américaine, sur la cohorte CORRONA (41) sur près de 25 000 patients, avec un suivi de 2,7 ans en moyenne a montré que le nombre d'évènements cardiovasculaires diminuait de 26% par diminution de 10 points du CDAI. Ces résultats étaient significatifs, et se confirmaient après analyses en sous groupes chez les patients avec antécédents de maladie cardio vasculaire, prise de corticoïdes, ou d'AINS (Coxibs ou non).

Sur le plan infectieux, une étude menée sur la cohorte américaine RADIUS (39) avait mis en évidence une augmentation du risque infectieux corrélée à l'augmentation du CDAI, ainsi qu'avec le handicap, défini selon le HAQ. Les auteurs ont pu montrer que le risque de présenter un événement infectieux sévère était de 2,09 (HR) pour le bas niveau d'activité versus la rémission. Ce résultat n'était pas significatif, tandis que la rémission versus activité modérée (HR 2,74) et versus activité forte (HR 2,68) étaient significatifs. La durée de suivi était plus courte que dans notre étude (en moyenne 3,2 ans), et la manière de classer les patients entre les niveaux d'activité n'étaient pas détaillée : il est alors difficile de savoir si la rémission était bien un état prolongé ou non.

Ces résultats ont été appuyés par une étude rétrospective menée dans la cohorte américaine CORRONA, évaluant l'impact de la rémission prolongée vis à vis du risque

infectieux . La rémission prolongée était définie par le CDAI moyen, avec au moins deux mesures consécutives de CDAI $< 2,8$. L'équipe de Accortt et al.(42) a montré que le taux d'infection sévère était plus élevé chez les patients en bas niveau d'activité par rapport à ceux en rémission (taux d'incidence ajusté : 1,69 IC(1,32-2,15)), indépendamment de la dose de corticoïdes.

Ces résultats sur le plan infectieux vont à l'encontre des constatations de notre étude, qui, comme dit précédemment peuvent être en lien avec un problème méthodologique, dû à la taille des groupes et au faible nombre d'évènements infectieux chez les patients, malgré le suivi de 10 ans. Nos résultats sur les évènements indésirables doivent être interprétés prudemment.

Enfin, sur le plan des comorbidités dans leur ensemble, leur prévalence ainsi que leur gestion par les médecins de 17 pays ont été évaluées par l'étude COMORA dirigée par le Pr Dougados (43) . Cette étude, observationnelle et descriptive n'avait pas pour objectif de comparer les comorbidités selon le niveau d'activité de la polyarthrite rhumatoïde, mais plutôt d'évaluer les prévalences des différentes comorbidités, et de comparer les pratiques des médecins des différents pays sur leur gestion.

L'objectif de la stratégie thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde est donc de trouver l'équilibre entre les bénéfices attendus d'une rémission, soit un meilleur pronostic fonctionnel, structural, une diminution des complications de l'inflammation, et les risques encourus par une intensification des traitements nécessairement utilisés pour obtenir cette rémission.

L'ensemble des données nous encourage à viser, de manière assidue un état de rémission puisqu'il ne se fait pas au prix de plus d'évènements indésirables à titre global.

Une attention particulière doit être portée au risque infectieux chez nos patients, quel que soit leur niveau d'activité.

Cette étude a plusieurs limites. La première est en lien avec le caractère ponctuel des données recueillies dans la cohorte ESPOIR. Malgré des visites rapprochées tous les 6 mois, notamment la première année, les données restent des données ponctuelles, et non continues, et le classement en niveaux d'activité tient compte uniquement des

données recueillies à chacune des visites. La polyarthrite rhumatoïde étant une pathologie qui évolue par poussées, certaines poussées, et donc certaines variations du niveau d'activité peuvent donc passer inaperçues, si elles ont lieu entre deux visites. D'autre part, nous avons des données manquantes, avec des patients ne remplissant pas toutes les visites de suivi, et des patients perdus de vue. En effet, seuls les patients remplissant plus de 50% des visites étaient inclus dans l'analyse. Les patients perdus de vue étaient exclus, diminuant donc notre population d'étude

Concernant le nombre d'évènements, les événements indésirables graves restent des événements rares, même sur un suivi prolongé de 10 ans. L'incidence de ces événements est faible, raison pour laquelle nous avons proposé de regrouper tous les événements indésirables graves, qu'ils soient infectieux, néoplasiques, cardiovasculaires, thrombo emboliques veineux, ainsi que la mortalité. Des analyses ont été menées sur les événements « infectieux » et « néoplasiques ». Le nombre d'évènements cardiovasculaires, thrombo emboliques veineux, et la mortalité était trop faible pour envisager une analyse ciblée.

Concernant l'analyse statistique, le choix a été fait d'avoir recours au modèle de Cox, robuste, permettant de prendre en compte le délai avant survenue d'un événement. La variable « valeur de SDAI » et « valeur de DAS » ont été incluses, alors qu'elles ne vérifiaient pas l'hypothèse des risques proportionnels (probablement en lien avec le nombre réduit d'évènement). Nous avons fait le choix de conserver ce mode d'analyse, et d'accepter l'hypothèse de normalité, en réalisant des classes de SDAI et classes de DAS. Des analyses de sensibilités suivront, afin de compléter l'analyse,

Enfin, il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique, avec un certain degré de variabilité entre les différents centres, et différents investigateurs, sans stratégie de traitement ni de prise en charge recommandée aux praticiens. Afin de s'affranchir au mieux d'un éventuel effet centre, les données ont été stratifiées par centre dans notre analyse.

L'étude réalisée possède plusieurs forces : le suivi, d'une durée de 10 ans dans la cohorte ESPOIR est représentatif de la réalité des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde nouvellement diagnostiquée en France. De plus, ce suivi se fait de manière rapproché

pendant la première année, puis annuellement, de manière prospective permettant d'être assez exhaustif sur les évènements indésirables survenant chez ces patients.

D'autre part, nous avons, dans notre étude, étudié la survenue globale d'un événement indésirable, qu'il soit infectieux, néoplasique, cardiovasculaire, thrombo embolique veineux, les autres évènements indésirables graves, ou bien la mortalité. Ceci n'avait, à notre connaissance jamais été réalisé, et permet d'avoir une vision assez globale des évènements indésirables pouvant survenir chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, quels qu'ils soient. Ceci est représentatif des évènements variés qui peuvent affecter la vie des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Pour une analyse plus fine, nous avons également étudié spécifiquement les évènements infectieux et néoplasiques.

Afin de compléter notre étude, un essai interventionnel, comparant des patients traités pour un objectif de rémission prolongée à des patients traités pour un objectif de faible niveau d'activité pourrait être envisagé. Cependant, un essai de ce type nécessiterait probablement un grand nombre de malades avec un suivi très prolongé puisque les évènements indésirables graves restent heureusement rares dans cette population, ce qui poserait des problèmes de faisabilité. Une telle étude devrait être prévue pour un suivi à long terme, et évaluer à la fois l'évolution fonctionnelle et structurale, mais aussi la survenue de tout type de comorbidités ou d'évènements indésirables.

De manière plus réalisable, il pourrait être envisagé, afin de confirmer les résultats obtenus dans cette étude, d'étudier une cohorte de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde avec un suivi plus rapproché de l'activité de la maladie par exemple à l'aide d'outils numériques, où les patients pourraient remplir à intervalle rapproché leurs données sur l'activité de leur pathologie, et les évènements intercurrents.

III Conclusion

En synthèse, l'incidence des évènements indésirables graves dans la cohorte ESPOIR de polyarthrite rhumatoïde suivi pendant 10 ans est faible : de l'ordre de 2,74/100 patients-année.

Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative de survenue d'évènement indésirable grave entre les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde débutante restant en rémission SDAI prolongée et les patients en faible niveau d'activité SDAI ou DAS 28 sur 10 ans de suivi.

Les analyses univariées n'ont pas mis en évidence de différence entre les groupes selon le type d'évènement indésirable grave (infectieux, néoplasique, cardiovasculaire, thrombo-embolique veineux, autre ou le décès).

Cette étude permet de confirmer que la balance bénéfice-risque est en faveur de l'objectif de rémission prolongée, avec un meilleur pronostic fonctionnel et structural à 10 ans de suivi.

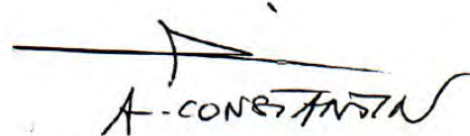
L'objectif de rémission doit donc être la cible à viser pour le praticien dans la polyarthrite rhumatoïde débutante.

*Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan*



Didier CARRIÉ

29/03/2024 -



Professeur Arnaud CONSTANTIN
RPPS 10002875630
Rhumatologie
Hôpital Pierre-Paul Riquet
Place du Docteur Baylac - TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9

III Bibliographie

1. Pillon F, Michiels Y. Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Actual Pharm.* déc 2013;52(531):1 - 2.
2. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. :19.
3. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology.* 1 déc 2012;51(suppl 6):vi5 - 9.
4. Hua C, Combe B. Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR 2010 pour un diagnostic plus précoce de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Monogr.* sept 2017;84(4):337 - 42.
5. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* juill 2014;81(4):303 - 12.
6. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* janv 2019;86(1):8 - 24.
7. Knevel R, Schoels M, Huizinga TWJ, Aletaha D, Burmester GR, Combe B, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* juin 2010;69(6):987 - 94.
8. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis.* mars 2011;70(3):404 - 13.
9. Makinen H. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 1 oct 2005;64(10):1410 - 3.
10. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology.* 27 mars 2007;46(6):975 - 9.
11. Thiele K, Huscher D, Bischoff S, Späthling-Mestekemper S, Backhaus M, Aringer M, et al. Performance of the 2011 ACR/EULAR preliminary remission criteria compared with DAS28 remission in unselected patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* juill 2013;72(7):1194 - 9.

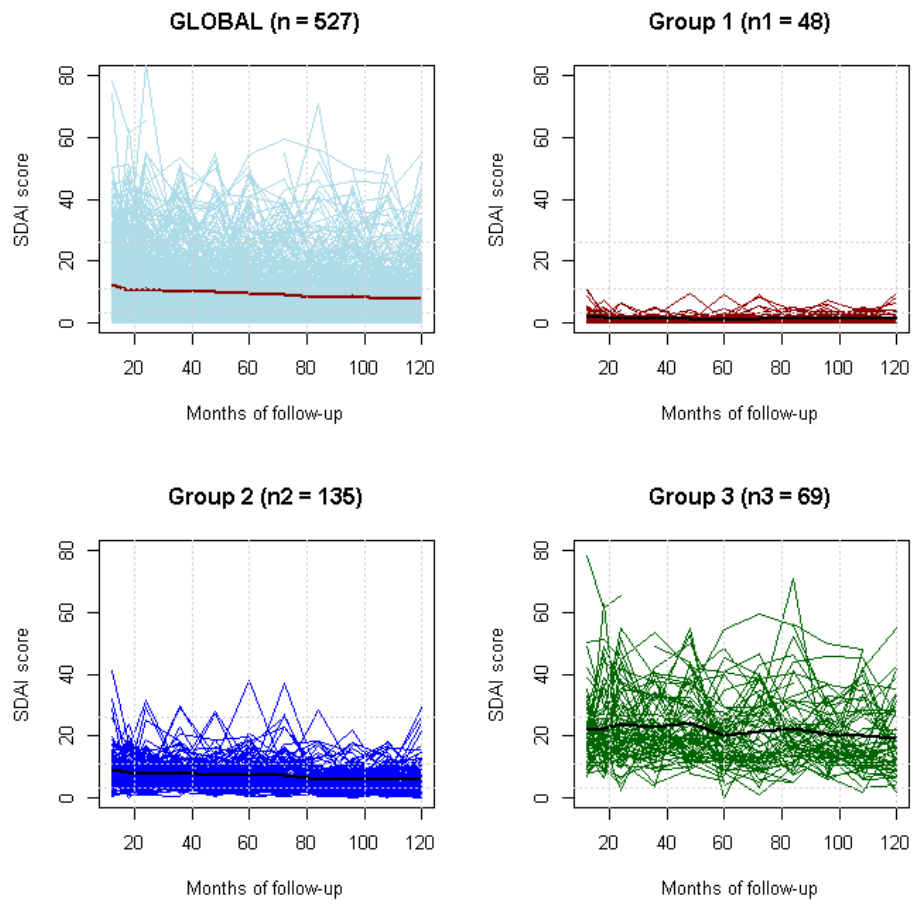
12. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum.* déc 2011;63(12):3702-11.
13. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas DT, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis.* 1 avr 2010;69(4):638-43.
14. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *The Lancet.* juill 2004;364(9430):263-9.
15. Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra MO, Haagsma CJ, Broeder AAD, et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Ann Rheum Dis.* juin 2012;71(6):845-50.
16. Urata Y, Nakamura Y, Furukawa K. Comparison of initial versus delayed introduction of a treat-to-target strategy in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: results of the T-4 3-year study. *Ann Rheum Dis.* févr 2014;73(2):470-2.
17. Vermeer M, Kuper HH, Moens HJB, Drossaers-Bakker KW, van der Bijl AE, van Riel PLCM, et al. Sustained Beneficial Effects of a Protocolized Treat-to-Target Strategy in Very Early Rheumatoid Arthritis: Three-Year Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort: Long-Term Results of a T2T Strategy in Daily Clinical Practice. *Arthritis Care Res.* août 2013;65(8):1219-26.
18. van der Heijde D. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann Rheum Dis.* 26 août 2005;64(11):1582-7.
19. Svensson B, Andersson MLE, Bala S-V, Forslind K, Hafström I, on behalf of the BARFOT study group. Long-term sustained remission in a cohort study of patients with rheumatoid arthritis: choice of remission criteria. *BMJ Open.* sept 2013;3(9):e003554.
20. Sokka T, Hetland ML, Mäkinen H, Kautiainen H, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Remission and rheumatoid arthritis: Data on patients receiving usual care in twenty-four countries. *Arthritis Rheum.* sept 2008;58(9):2642-51.
21. Prince FH, Bykerk VP, Shadick NA, Lu B, Cui J, Frits M, et al. Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R68.
22. Combe B, Logeart I, Belkacemi MC, Dadoun S, Schaeffer T, Daurès JP, et al. Comparison of the long-term outcome for patients with rheumatoid arthritis with persistent moderate disease activity or disease remission during the first year after diagnosis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* avr 2015;74(4):724-9.

23. Ruysse-Witrand A, Guernec G, Nigon D, Tobon G, Jamard B, Rat A-C, et al. Aiming for SDAI remission versus low disease activity at 1 year after inclusion in ESPOIR cohort is associated with better 3-year structural outcomes. *Ann Rheum Dis.* sept 2015;74(9):1676-83.
24. Dupont J, Ruysse-Witrand A, Guernec G, Impact d'atteindre un objectif de rémission ou de faible activité de la maladie sur la sévérité des PR à 10 ans de suivi : à propos de la cohorte ESPOIR
25. Welsing PMJ, Landewé RBM, Van Riel PLCM, Boers M, Van Gestel AM, Van Der Linden S, et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: A longitudinal analysis: Disease Activity and Radiologic Progression in RA. *Arthritis Rheum.* juill 2004;50(7):2082-93.
26. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* sept 2012;71(9):1524-9.
27. Gabriel SE. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Am J Med.* oct 2008;121(10):S9-14.
28. Provan SA, Semb AG, Hisdal J, Strandén E, Agewall S, Dagfinrud H, et al. Remission is the goal for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional comparative study. *Ann Rheum Dis.* 1 mai 2011;70(5):812-7.
29. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* avr 2008;10(2):R45.
30. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Influence of inflammatory polyarthritis on cancer incidence and survival: Results from a community-based prospective study. *Arthritis Rheum.* mars 2007;56(3):790-8.
31. Turesson C. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly [Internet].* 5 avr 2016 [cité 20 févr 2021]; Disponible sur: <http://doi.emh.ch/smw.2016.14290>
32. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* mars 2006;54(3):692-701.
33. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: ACR RA TREATMENT RECOMMENDATIONS. *Arthritis Rheumatol.* janv 2016;68(1):1-26.
34. Combe B, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daurès J-P, Dougados M, et al. La cohorte Espoir: un suivi de dix ans des arthrites débutantes en France. Méthodologie et caractéristiques initiales des 813 patients inclus. *Rev Rhum.* oct 2007;74(9):838-44.

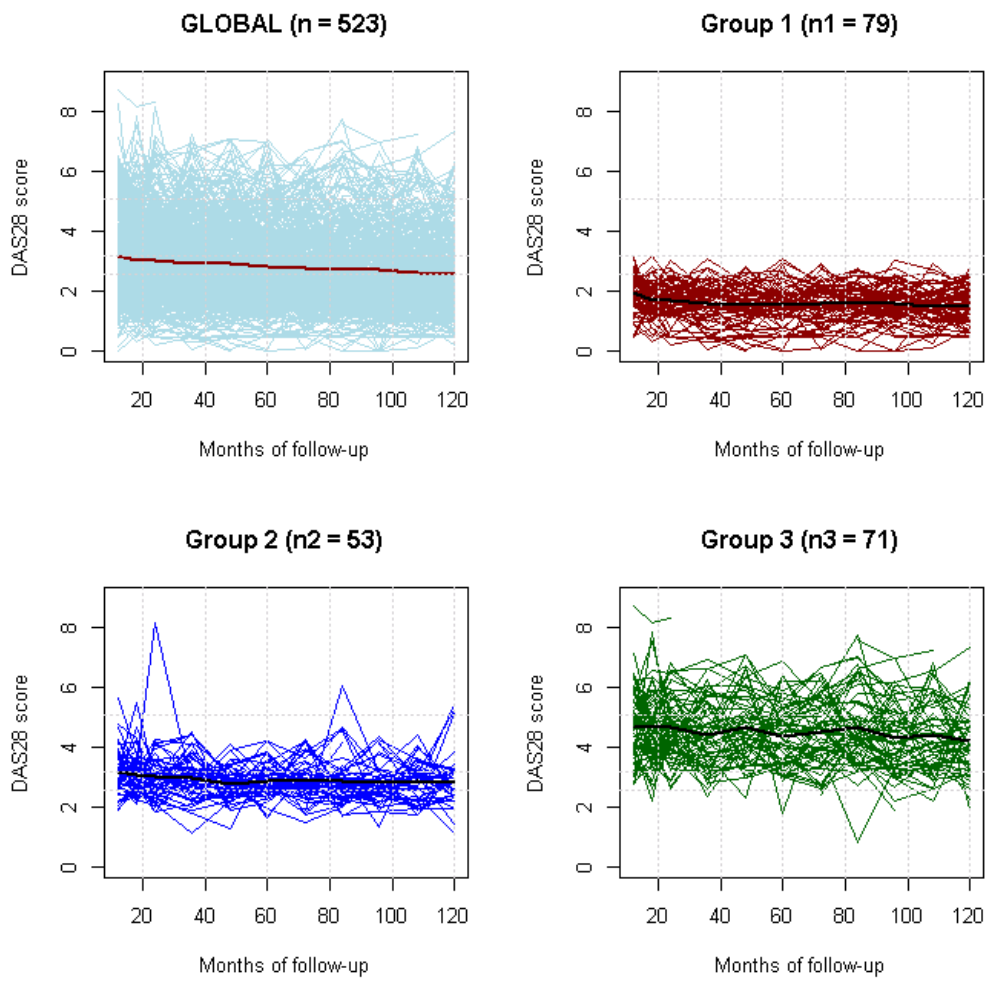
35. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis.* févr 2010;69(2):380-6.
36. van der Veen MJ, van der Heide A, Kruize AA, Bijlsma JW. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 1 avr 1994;53(4):224-8.
37. Kim EJ, Ha KH, Kim DJ, Choi YH. Diabetes and the Risk of Infection: A National Cohort Study. *Diabetes Metab J.* 2019;43(6):804.
38. Liao KP. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Trends Cardiovasc Med.* févr 2017;27(2):136-40.
39. Meissner Y, Zink A, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zinke S, et al. Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* déc 2016;18(1):183.
40. Arts EEA, Fransen J, den Broeder AA, Popa CD, van Riel PLCM. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* juin 2015;74(6):998-1003.
41. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Farkouh ME, Harrold LR, et al. Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Cardiovascular Events: DISEASE ACTIVITY AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN RA. *Arthritis Rheumatol.* juin 2015;67(6):1449-55.
42. Accortt NA, Lesperance T, Liu M, Rebello S, Trivedi M, Li Y, et al. Impact of Sustained Remission on the Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* mai 2018;70(5):679-84.
43. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* janv 2014;73(1):62-8.

IIV Annexes

Annexe 1: Représentation graphique de l'évolution des SDAI au cours du temps



Annexe 2 : Représentation graphique de l'évolution des DAS28 au cours du temps



Annexe 3 : Analyse des groupes selon le DAS 28

Tableau annexe 1 : Analyse descriptive des groupes selon le DAS 28

Caractéristiques des patients	Données manquantes	Groupe 1 = rémission prolongée N=79	Groupe 2= bas niveau d'activité prolongée N=53	Groupe 3 = activité modérée à forte prolongée N=71	P value (test)
Données à l'inclusion					
Age, années, moy (se)	N=0	47.2 (12.4)	51.4 (9)	50.2 (10.9)	p = 0.11 (KW)
Sexe, nombre de femmes (%)	N= 0	55 (70%)	46 (88%)	65 (92%)	p = 0.001 (Xi2)
Durée de la maladie, mois, moy (se)	N=0	6.30 (9.04)	8.76 (7.53)	8.43 (10.13)	p = 0.001 (KW)
FR+, nombre (%)	N=0	34 (43%)	30 (57%)	34 (48%)	p = 0.31 (Xi2)
ACPA+, nombre (%)	N=0	31 (39%)	29 (55%)	32 (45%)	p = 0.22 (Xi2)
Titres d'anti-CCP, UI, moy (se)	N=0	280.52	710.74	877.35	p = 0.16 (KW)
VS à l'inclusion, mm/h, moy (se)	N = 4	24 (22.4)	36 (27.9)	38.8 (26.2)	p <0.001 (KW)
CRP à l'inclusion, mg/L, moy (se)	N = 2	22.9 (29.9)	20.3 (25.5)	25.3 (36.4)	p = 0.96 (KW)
Fumeurs, nombre (%)	N = 0	37 (47%)	21 (40%)	30 (42%)	p = 0.69 (Xi2)
Erosions à l'inclusion grade 1 ou 2, nb de patients (%)	N=0	32 (41%)	28 (53%)	40 (56%)	p = 0.26 (Xi2)
mt Sharp à l'inclusion, moy (se)	N = 51	2.40 (4.66)	2.43 (4.02)	4.53 (7.79)	p =0.23 (KW)

HAQ à l'inclusion, moy (se)	N = 0	0.86 (0.61)	0.88 (0.64)	1.28 (0.69)	p < 0.001 (KW)
Patients avec HTA, nombre, (%)	N = 0	19 (24,1%)	20 (37,7%)	28 (39,4%)	p = 0,09 (Xi2)
Patients avec dyslipidémie, nombre (%)	N = 0	20 (25,3%)	20 (37,7%)	30 (42,3%)	p = 0,07 (Xi2)
Patients diabétiques, nombre, (%)	N = 0	8 (10,1%)	3 (5,7%)	14 (19,7%)	p = 0,05 (Xi2)
Patient avec antécédent global, nombre, (%)	N = 0	7 (8,9%)	5 (9,4%)	9 (12,7%)	p = 0,72 (Xi2)
Patients avec antécédent d'infection, nombre (%)	N = 0	2 (2,5%)	4 (7,5%)	2 (2,8%)	p = 0,38 (Fisher)
Patients avec antécédent néoplasique, nombre (%)	N = 0	3 (3,8%)	1 (1,9%)	6 (8,5%)	p = 0,26 (Fisher)
Patient avec antécédent cardiovasculaire, nombre (%)	N = 0	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 1 (Fisher)
Patient avec antécédent thrombo embolique veineux, nombre (%)	N = 0	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,4%)	p = 1 (Fisher)

Traitements pris au cours du suivi					
Corticoïdes, nombre de patients (%)	N = 0	53 (67%)	45 (85%)	65 (92%)	p < 0.001 (Xi2)
Dose cumulée de corticoïdes, grammes, moy (se)	N = 0	1.9 (4.1)	4.4 (6.9)	7 (11)	p < 0.001 (KW)
DMARDs, nombre de patients (%)	N = 0	62 (78%)	48 (90%)	66 (92%)	p = 0.02 (Xi2)
Durée d'exposition aux DMARDs, mois, moy (se)	N = 0	62.1 (50.4)	86.6 (46.1)	83.5 (43)	p = 0.01 (KW)
Méthotrexate, nombre de patients (%)	N = 0	53 (67%)	40 (75%)	62 (87%)	p = 0.01 (Xi2)
Dose moyenne de Méthotrexate, mg/j, moy (se)	N = 0	8.5 (6.6)	10.2 (6.6)	12.2 (5.7)	p = 0.002 (KW)
Durée d'exposition au méthotrexate, mois, moy (se)	N = 0	57.2 (51.9)	67.9 (53.3)	69.6 (48)	p = 0.24 (KW)
Biothérapies, nombre de patients (%)	N = 0	11 (14%)	18 (34%)	37 (52%)	p < 0.001 (Xi2)
Nombre de biothérapies au cours du temps, moy (se)	N = 0	0.15 (0.40)	0.42 (0.66)	1.20 (1.41)	p < 0.001 (KW)
Durée d'exposition aux biothérapies, mois, moy (se)	N = 0	9.3 (26.8)	16.6 (29.3)	31.8 (41.1)	p < 0.001 (KW)

Tableau annexe 2 : Survenue d'un événement indésirable à 10 ans, et incidence

Survenue d'événements indésirables à 10 ans						Incidence, exprimée en patients-années
Patients ayant présenté au moins un événement indésirable à 10 ans, nombre, (%)	N = 0	14 (17,7%)	13 (24,4%)	21 (29,6%)	p = 0,23 (Xi2)	2,31
Patients ayant présenté au moins un événement indésirable infectieux à 10 ans, nombre, (%)	N=0	7 (8,9%)	3 (5,7%)	9 (12,7%)	p = 0,44 (Fisher)	0,84
Patients ayant présenté au moins un événement indésirable néoplasique à 10 ans, nombre, (%)	N=0	6 (7,6%)	8 (15,1%)	4 (5,6%)	p = 0,18 (Fisher)	0,80
Patients ayant présenté au moins un événement indésirable cardiovasculaire à 10 ans, nombre, (%)	N=0	2 (2,5%)	1 (1,9%)	4 (5,6%)	p =0,55 (Fisher)	0,36
Patients ayant présenté au moins un événement indésirable thromboembolique à 10 ans, nombre, (%)	N=0	1 (1,3%)	1 (1,9%)	4 (5,6%)	p =0,28 (Fisher)	0,32

Patients ayant présenté au moins un événement indésirable autre à 10 ans, nombre, (%)	N=0	0 (0%)	2 (3,8%)	4 (5,6%)	p =0,08 (Fisher)	0,26
Patients décédé à 10 ans, nombre, (%)	N=0	1 (1,3%)	1 (1,9%)	2 (2,8%)	p =0,83 (Fisher)	0,21

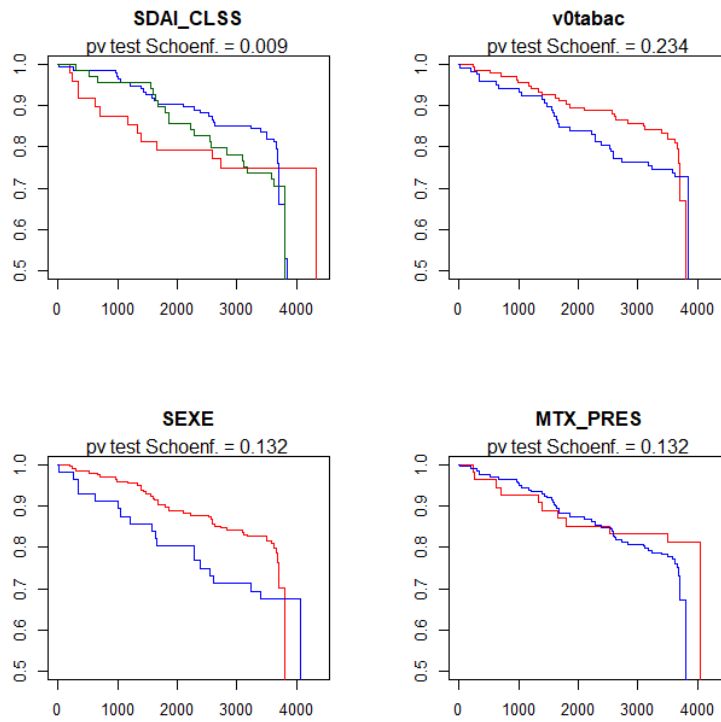
Tableau annexe 3 : Facteurs associés à la survenue d'un événement indésirable grave – groupes DAS 28

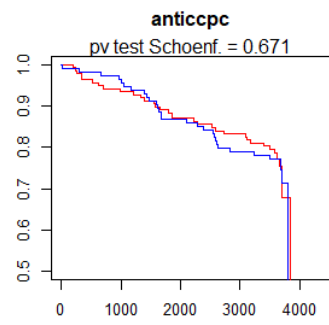
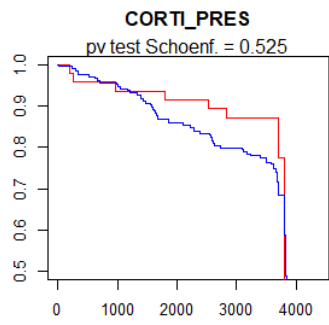
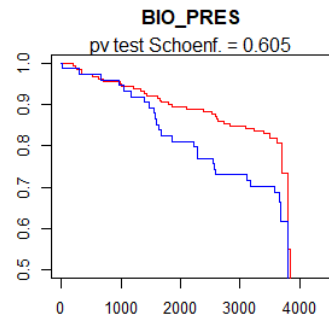
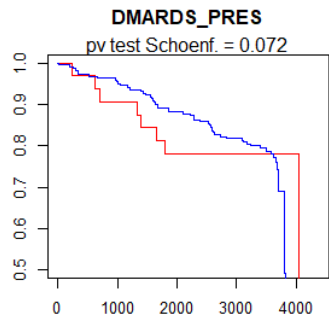
Caractéristiques des patients	Survenue d'un évènement indésirable grave à 10 ans			P value
	Données manquantes	Evènement N= 48	Pas d'évènement N= 155	
Groupe DAS28 :	N = 0			p = 0.23 (Xi2)
Rémission (n=79)		14 (17,7%)	65 (82,3%)	
Bas niveau d'activité prolongé (n=53)		13 (24,5%)	40 (75,5%)	
Activité modérée à forte prolongée (n=71)		21 (29,6%)	50 (70,4%)	
Age, années, moy (se)	N = 0	48,83 (10,78)	50,91 (12,28)	p = 0.30 (Student)
Sexe, nombre de femmes (%) (n=166)	N = 0	41 (24,7%)	125 (75,3%)	p = 0.45 (Xi2)
Fumeurs, nombre (%) (n=88)	N = 0	22 (25,0%)	66 (75,0%)	p = 0.69 (Xi2)
BMI, nombre (%)	N = 0			p = 1 (Xi2)
< 25kg/m2 (n=110)		26 (23,7%)	84 (76,3%)	
> 25 kg/m2 (n=93)		71 (76,3%)	22 (23,7%)	
HTA, nombre (%) (n=67)	N = 0	16 (23,9%)	51 (76,1%)	p = 0.96 (Xi2)
Dyslipidémie nombre (%) (n=70)	N = 0	17 (24,4%)	53 (76,6%)	p = 0.88 (Xi2)
Diabète, nombre (%) (n=25)	N = 0	6 (24,0%)	19 (76,0%)	p = 0.96 (Xi2)

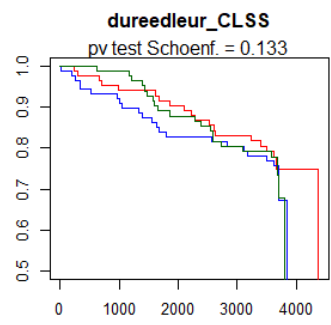
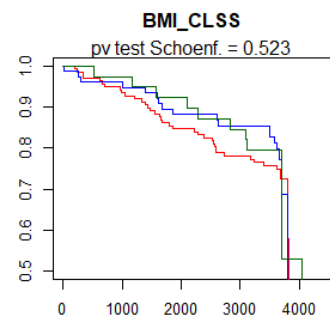
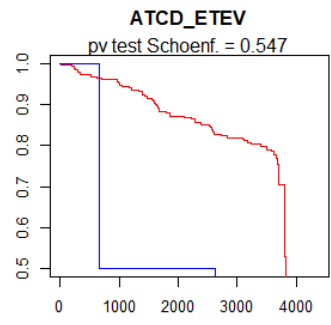
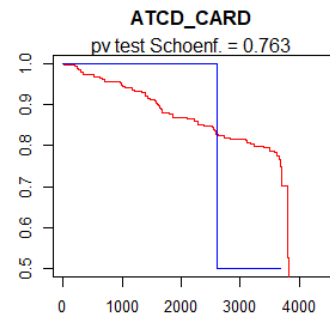
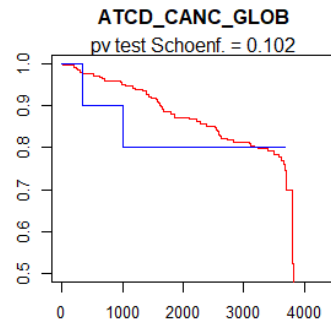
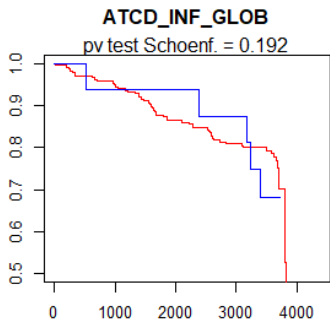
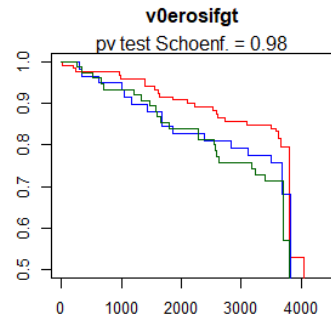
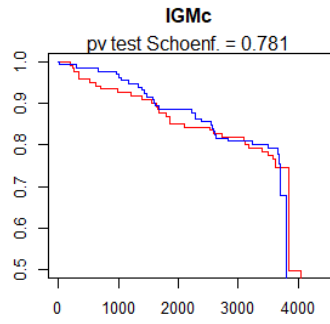
Durée d'évolution, mois, moy (se)	N = 0	7,41 (9,28)	8,58 (8,54)	p = 0.25 (Student)
FR+, nombre (%) (n=98)	N = 0	20 (20,4%)	78 (9,6%)	p = 0.29 (Xi2)
ACPA+, nombre (%) (n=92)	N = 0	24 (26,1%)	68 (73,9%)	p = 0.46 (Xi2)
Erosions, nb de patients (%) (n=101)	N = 0	22 (21,8%)	79 (78,2%)	p = 0.68 (Xi2)
Antécédent d'évènement indésirable grave, nombre (%) (n=21)	N = 0	3 (14,3%)	18 (85,7%)	p = 0.29 (Fisher)
Antécédent d'infection, nombre (%) (n=8)	N = 0	2 (25,0%)	6 (75,0%)	p = 0.93 (Fisher)
Antécédent de néoplasie, nombre (%) (n=10)	N = 0	0 (0,0%)	10 (100,0%)	p = 0,07 (Fisher)
Antécédent cardiovasculaire, nombre (%) (n=1)	N = 0	0 (0,0%)	1 (100,0%)	p = 0.58 (Fisher)
Antécédent thromboembolique, nombre (%) (n=2)	N = 0	1 (50,0%)	1 (50,0%)	p = 0.38 (Fisher)
Traitements au cours du suivi				
Corticoïdes, nombre de patients (%) (n=163)	N = 0	44 (27,0%)	119 (73,0%)	p = 0.02 (Xi2)
Dose cumulée de corticoïdes, grammes, moy (se)	N = 0	3684,47 (7310,78)	6497,17 (9936,77)	p = 0.07 (Student)
DMARDs, nombre de patients (%) (n=176)	N = 0	42 (23,9%)	134 (76,1%)	p = 0.85 (Xi2)
Durée d'exposition aux DMARDs, mois, moy (se)	N = 0	2312,84 (1441,33)	2178,62 (1430,15)	p = 0.57 (Student)
Méthotrexate, nombre de patients (%) (n=155)	N = 0	38 (24,5%)	117 (75,5%)	p = 0.60 (Xi2)
Dose moyenne de Méthotrexate, mg/sem, moy (se)	N = 0	10,13 (6,50)	10,56 (6,22)	p = 0.68 (Student)
Durée d'exposition au méthotrexate, mois, moy (se)	N = 0	1957,31 (1544,98)	1843,60 (1500,42)	p = 0.65 (Student)
Biothérapies, nombre de patients (%) (n=66)	N = 0	21 (31,8%)	45 (68,2%)	p = 0.06 (Xi2)

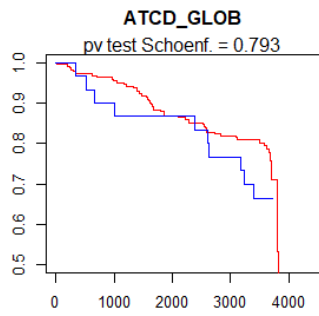
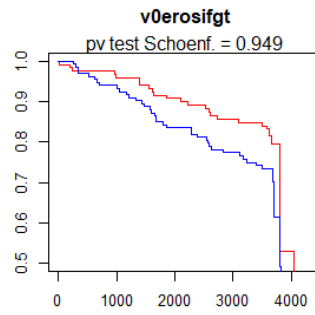
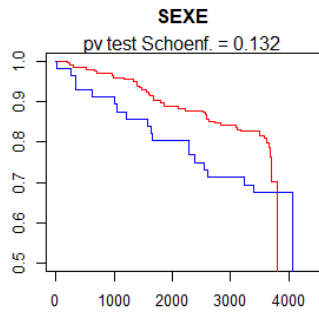
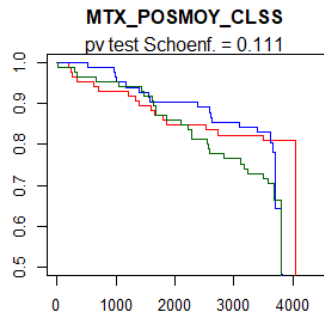
Durée d'exposition aux biothérapies, mois, moy (se)	N = 0	570,43 (1059,80)	582,92 (945,86)	p = 0.938 (Student)
---	-------	------------------	-----------------	---------------------

Annexe 4 : Représentation des courbes de Kaplan Meyer associées aux variables catégorielles et retravaillées selon le SDAI

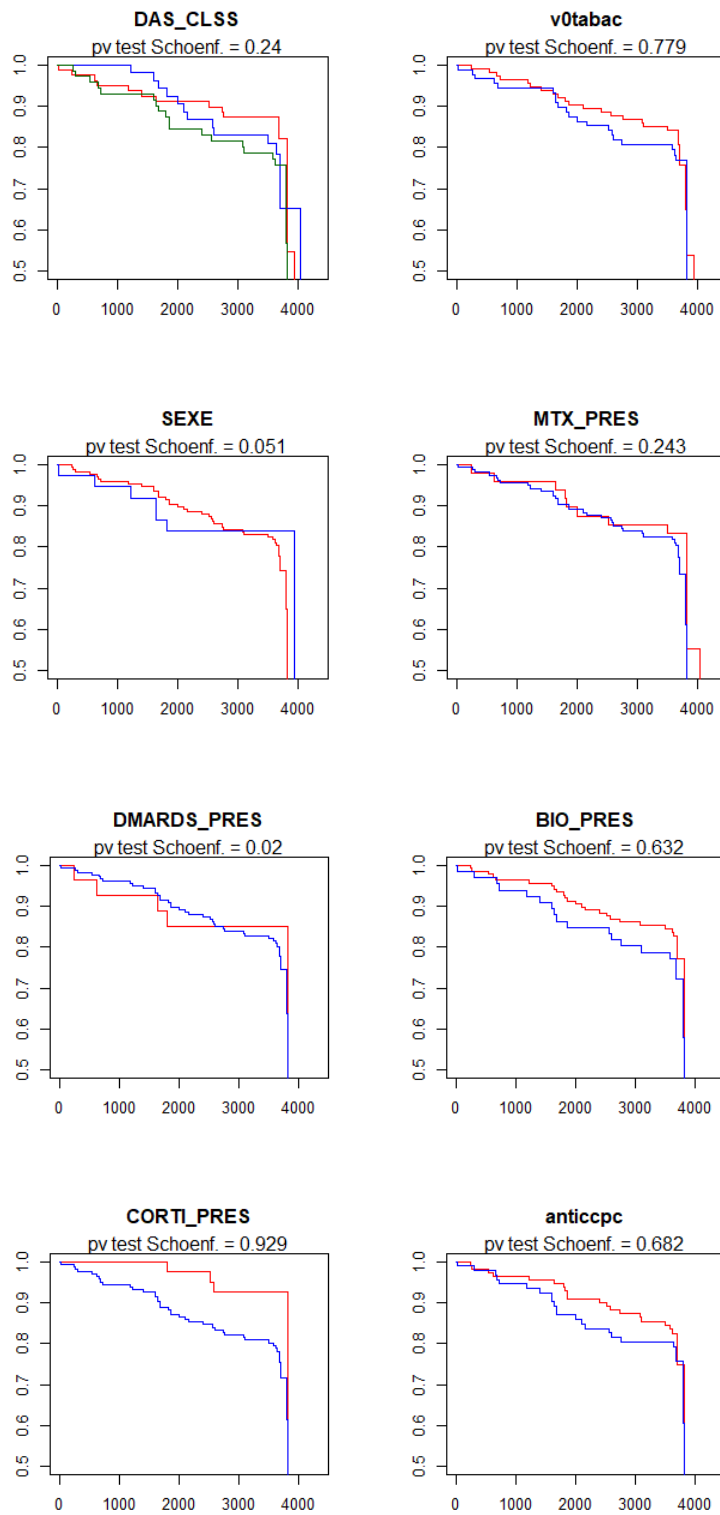


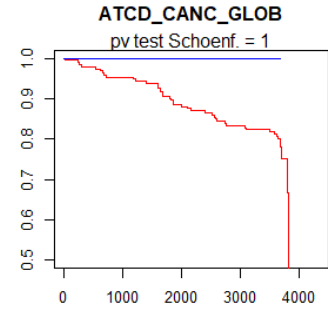
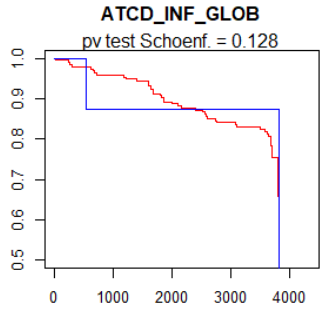
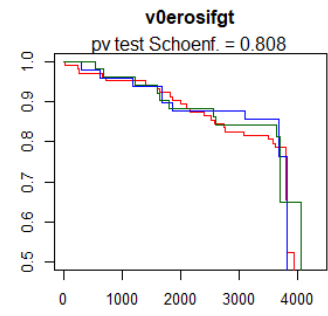
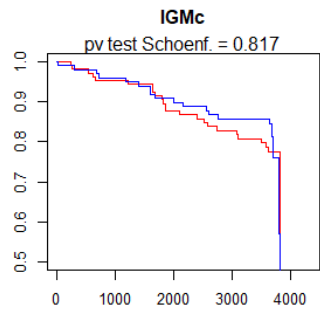


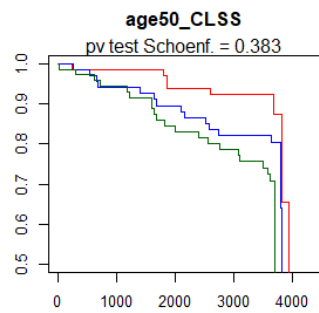
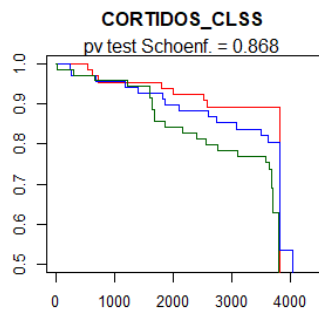
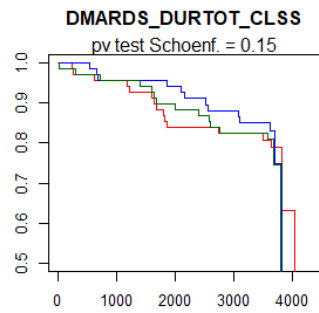
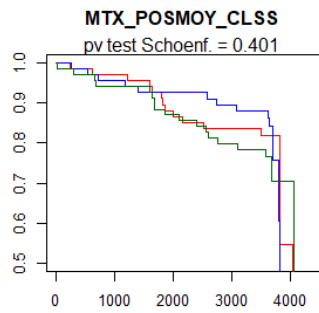
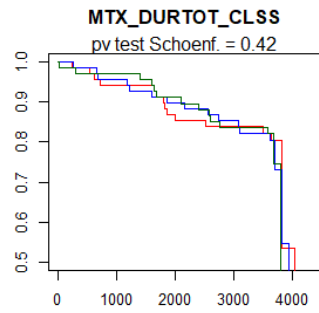
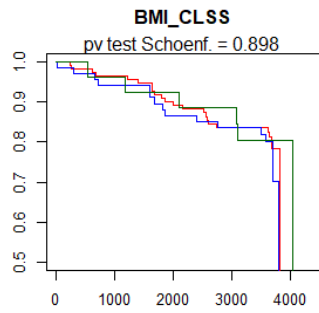
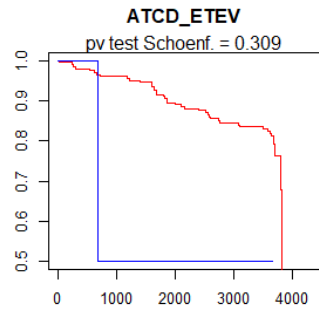
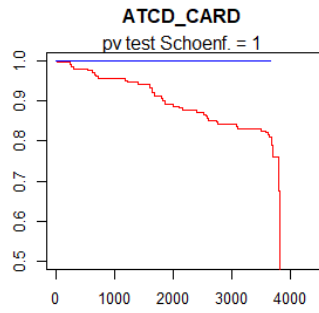




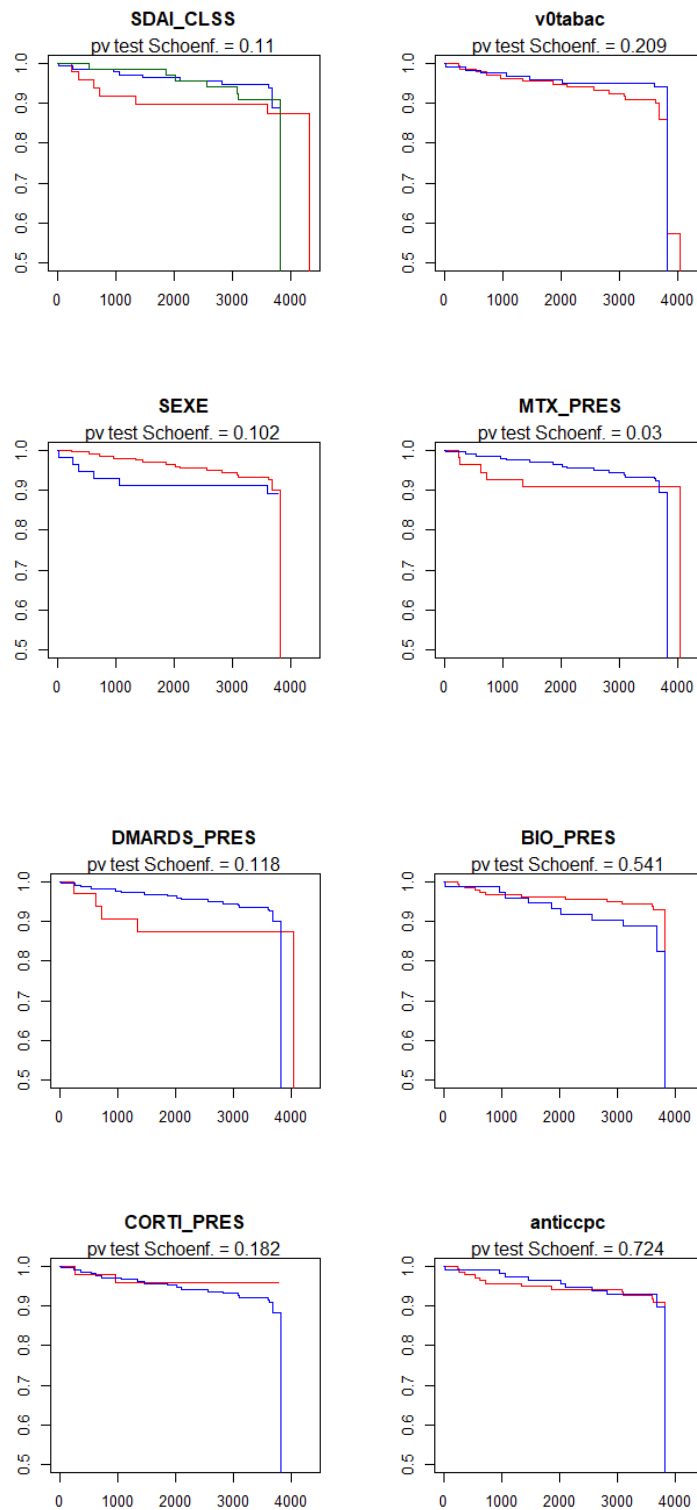
Annexe 5 : Représentation des courbes de Kaplan Meyer associées aux variables catégorielles et retravaillées selon le DAS28

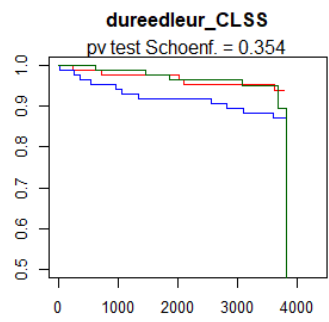
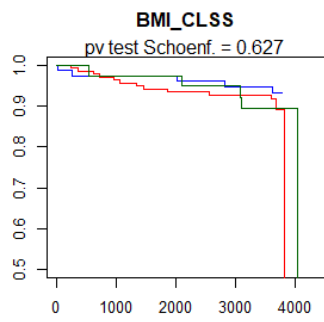
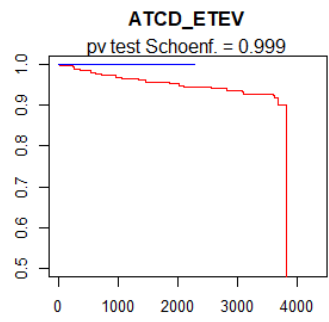
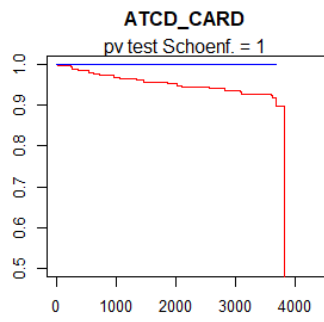
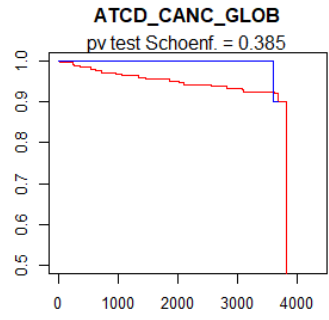
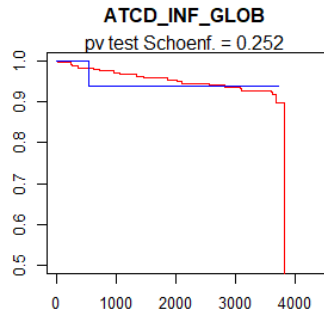
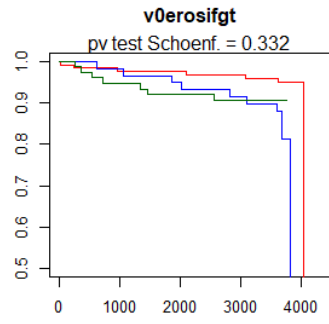
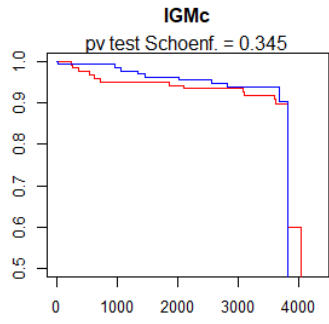


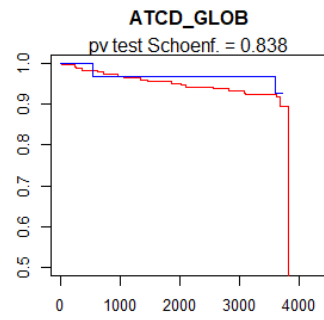
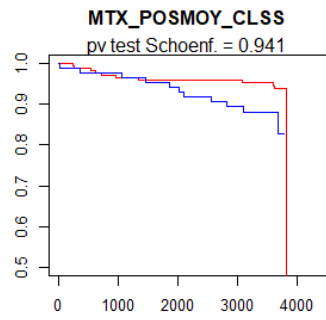
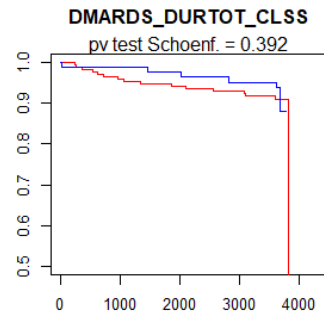
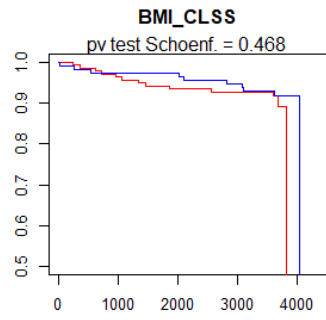
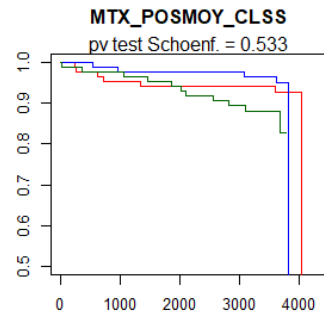
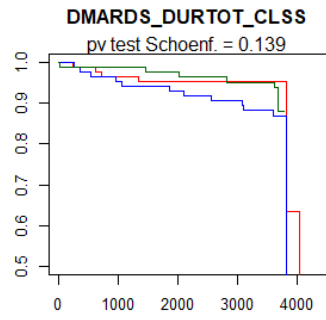




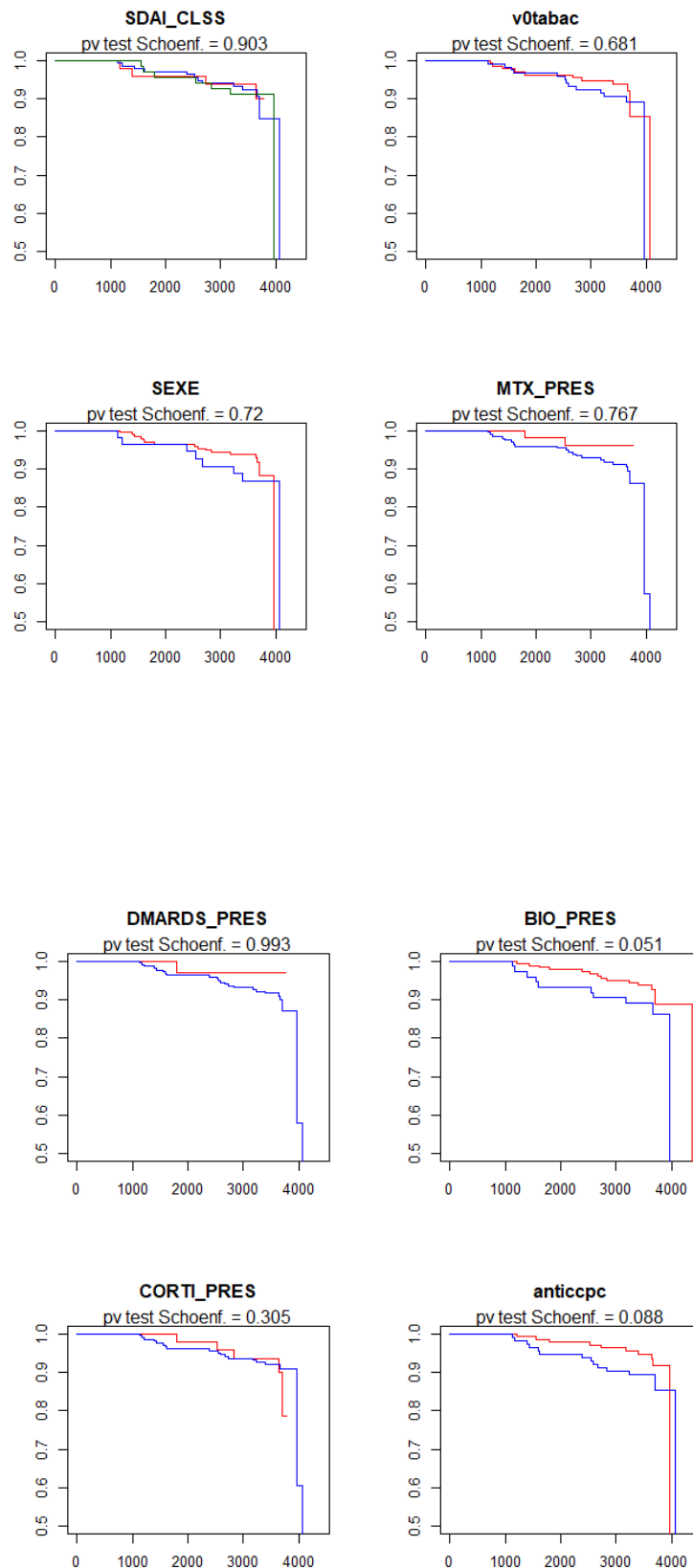
Annexe 6: Représentation des courbes de Kaplan Meyer associées aux variables catégorielles et retravaillées selon le SDAI – évènement infectieux

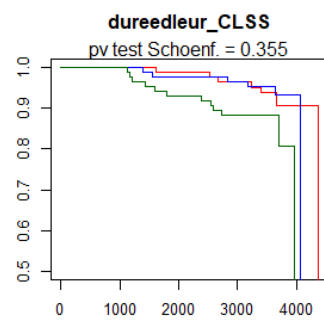
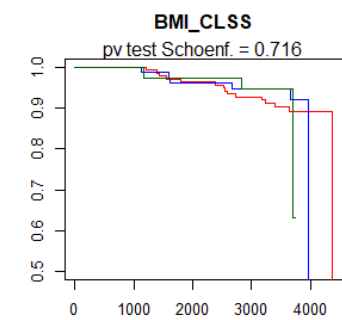
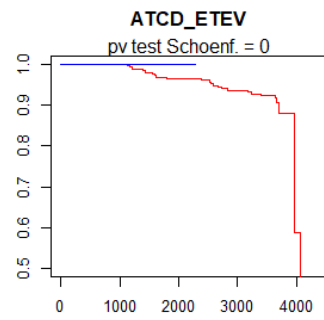
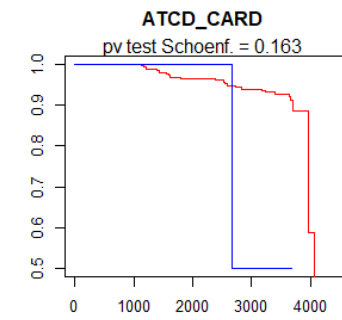
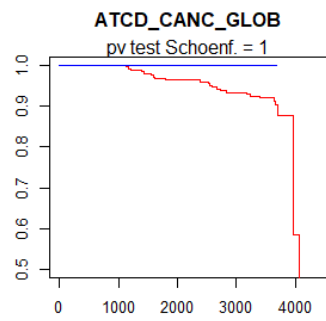
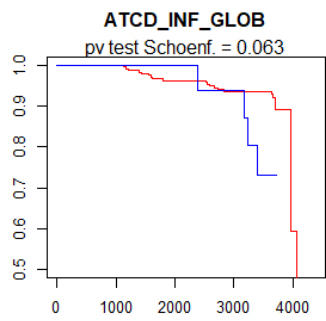
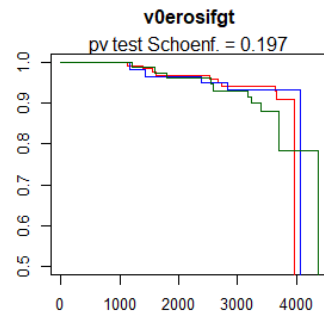
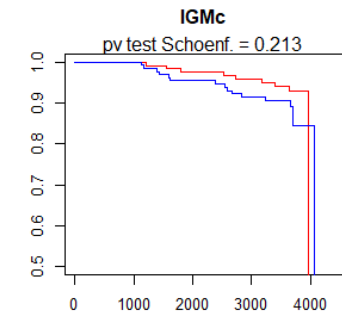


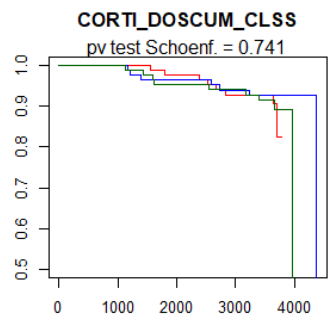
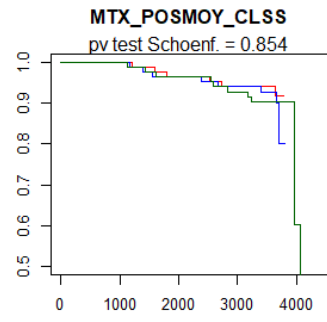
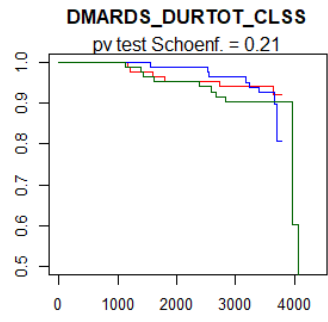




Annexe 7 : Représentation des courbes de Kaplan Meyer associées aux variables catégorielles et retravaillées selon le SDAI – évènement néoplasique







Impact de la rémission ou de la faible activité prolongée sur la survenue d'évènements indésirables graves à 10 ans dans la polyarthrite rhumatoïde : données de la cohorte ESPOIR

L'objectif de cette étude était de comparer les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde en rémission prolongée aux patients en bas niveau d'activité prolongée sur la survenue d'évènements indésirables graves à 10 ans, dans la cohorte française ESPOIR.

Seuls les patients ayant un nombre de visites > 6/11 ont été analysés, soit n=523 patients pour le SDAI et n=527 pour le DAS 28. Les patients ont été classés en 3 groupes d'activité, selon le SDAI ou le DAS28 : rémission prolongée (n=48) , bas niveau d'activité prolongé (n=135) et activité modérée à forte prolongée (n=69) . Le critère de jugement principal était le fait de présenter au cours du suivi à 10 ans au moins un événement de type infectieux grave, néoplasique, cardiovasculaire, thrombo embolique veineux, autre, ou de décéder. Un modèle de Cox a été utilisé pour étudier l'impact du groupe d'activité sur la survenue d'un événement indésirable.

L'incidence des évènements indésirables graves dans la cohorte ESPOIR de polyarthrite rhumatoïde suivi pendant 10 ans est faible (2,74/100 patients-années). Il n'y avait pas de différence de survenue d'évènement indésirable grave entre les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde débutante restant en rémission SDAI prolongée et les patients en faible niveau d'activité SDAI ou DAS 28 sur 10 ans de suivi.

La balance bénéfico-risque est en faveur de l'objectif de rémission prolongée, avec un meilleur pronostic fonctionnel et structural, sans plus d'évènements indésirables à 10 ans de suivi.

TITRE EN ANGLAIS: Impact of sustained remission or low disease activity on the occurrence of serious adverse events at 10 years in arthritis rheumatoid: data from the French ESPOIR cohort

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique en rhumatologie

MOTS-CLÉS : polyarthrite rhumatoïde, activité, rémission, évènements indésirables, comorbidités, infection , néoplasie, cohorte ESPOIR

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directrice de thèse : Adeline RUYSSSEN-WITRAND