



**HAL**  
open science

# Facteurs de risque professionnels, prévalence géographique, incidence et consommation médicamenteuse dans la polyarthrite rhumatoïde en France en 2012

Victor Audren

► **To cite this version:**

Victor Audren. Facteurs de risque professionnels, prévalence géographique, incidence et consommation médicamenteuse dans la polyarthrite rhumatoïde en France en 2012. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01225787

**HAL Id: dumas-01225787**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01225787>**

Submitted on 6 Nov 2015

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

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

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2015

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

AUDREN VICTOR

NE LE 17/05/1987 A PARIS14

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/10/2015

Facteurs de risque professionnels, prévalence géographique, incidence et  
consommation médicamenteuse dans la polyarthrite rhumatoïde en France en 2012

PRESIDENT DE JURY :  
Pr VITTECOQ OLIVIER

DIRECTEUR DE THESE :  
Pr LEQUERRE THIERRY

MEMBRES DU JURY :  
Pr BENICHOU JACQUES  
Pr GEHANNO JEAN FRANCOIS  
Dr LEROY MICHEL

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2015

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

AUDREN VICTOR

NE LE 17/05/1987 A PARIS14

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/10/2015

Facteurs de risque professionnels, prévalence géographique, incidence et  
consommation médicamenteuse dans la polyarthrite rhumatoïde en France en 2012

PRESIDENT DE JURY :  
Pr VITTECOQ OLIVIER

DIRECTEUR DE THESE :  
Pr LEQUERRE THIERRY

MEMBRES DU JURY :  
Pr BENICHOU JACQUES  
Pr GEHANNO JEAN FRANCOIS  
Dr LEROY MICHEL

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)

Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surembre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surembre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>surembre</i> )	HCN	Urologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie

Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier <b>LE LOET</b>	HCN	Rhumatologie
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Neurologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc <b>PERON</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie

Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie

Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

#### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique

Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mr Jérémie <b>MARTINET</b>	Immunologie
----------------------------	-------------

### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie
Mr François <b>HALLOUARD</b>	Galénique

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**

UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER**

UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) (Unité Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b>	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen*



Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Je remercie

Mon président de thèse,

**Monsieur le Professeur Olivier VITTECOQ**

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Rhumatologie

Chef de service de Rhumatologie

Hôpital Bois-Guillaume, CHU de Rouen

Pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de ce travail, pour votre soutien et votre disponibilité. Pour m'avoir permis d'apprendre chaleureusement à vos côtés tout au long de mon internat.

Pour l'honneur que vous me faites de présider le jury de cette thèse, veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

Mes juges,

**Monsieur le Professeur Jacques BENICHOU**

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Unité de Biostatistiques

Département d'épidémiologie et de santé publique

Hôpital Charles Nicolle, CHU de Rouen

Je vous remercie de votre patience et votre aide dans ce travail.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères et respectueux remerciements.

**Monsieur le Professeur Jean François GEHANNO**

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Médecine du travail et pathologie professionnelle

Hôpital Charles Nicolle, CHU de Rouen

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères et respectueux remerciements.

**Monsieur le Docteur Michel LEROY**

Médecin conseil

Directeur du service médical et santé

RSI Haute Normandie

Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance. Je vous remercie également de votre disponibilité, votre appui et de votre patience dans ce travail.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères et respectueux remerciements.

Mon juge et directeur de thèse,

**Monsieur le Professeur Thierry LEQUERRE**

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Rhumatologie

Hôpital Bois-Guillaume, CHU de Rouen

Pour m'avoir accordé votre confiance et m'avoir permis d'apprendre à vos côtés tout au long de mon internat. Pour votre disponibilité, votre soutien.

Vous trouverez ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Et tous mes remerciements,

A mes parents, **Adeline** et **Jean-Louis Audren** pour qui les mots ne suffisent pas. Vous avez toujours su me soutenir dans les bons comme les mauvais moments, je n'aurai jamais pu arriver là sans vous.

A mes frères **Baptiste** et **Virgile** de Genève à Dakar.

A **Papi** et **Mutti** pour m'avoir supporté à maintes reprises pendant mon enfance.

Au reste de ma famille et notamment à ma cousine **Alix**.

A ceux qui ont fait de mon internat à Rouen un plaisir,

A l'ensemble de l'équipe médicale du service de Rhumatologie du CHU de Rouen pour votre accueil et votre gentillesse : Macha, Sophie, Dr Daragon, Julia, Aurélia, Mathieu, Gilles et Pauline. A mes anciens cointernes FX et Christopher pour leurs blagues scabreuses. A mes cointernes **Agathepower**, Marie, Juju, princesse Sarah, Alex, Caro, Francois et Pascal qui ont rendu nos journées DES mémorables.

A l'ensemble de l'équipe paramédicale du service de Rhumatologie du CHU de Rouen pour votre accueil chaleureux, notamment à Marine et Clarisse qui nous ont souvent accompagnés en 3<sup>e</sup> mi-temps.

A la coloc des loulous 3 rue du général **Stalix**, maman **Lou**, ses mets et son Vianey , **Rox** (et oui on habite au numéro 3) et **Dodo** pour m'avoir beaucoup fait rire.

A la team de maladies infectieuses et ses patients improbables, et notamment mes cointernes Laurence, Anna et Mathilde pour avoir participé au maintien de Zaza en liberté. Aux internistes qui trainent avec trop de rhumatologues, notamment Benjamin et Cécile.

A la coloc quai de Paris : Greg, Toto, Kevin qui ont tous œuvrés à la désertion de Katia de notre appartement.

A mes cointernes de L.H., compagnons de soirées Macumba : Emilie, Anaëlle, Bengigi, José, Amaury, Cédric, Grégoire et les autres.

A mes amis qui ne connaissent pas la rue du Gros Horloge à moins qu'ils ne s'y soient égarés en venant à ma soutenance,

Mes potos de faculté du square Villemin et nos vacances Flower Power : Kyo, Gui et Lulu, Groyoyo, Hannoun, Max, Simon, Pauline, Nath, Nath et Laurène, Isa, PM et Isaure, Francois et Alex, Clem, Meryl... Formentera trop de vagues.

Mes copains de toujours Zoé, Esther, Zazou, Cloche, Kikou, Gui, Rogou, Lev, Bills, Nics, Gabs, Carlos et Marco qui ont fait du 17 une fête.

Mes derniers remerciements vont à celle qui a accepté de partager mon quotidien rouennais, **Pauline**. Ta présence est un cadeau. J'espère te rendre tout ce que tu me donnes, en Normandie et partout ailleurs.

## Liste des abréviations

AINS	Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALD	Affection Longue Durée
APE	Activité Principale Exercée
ATC	Anatomique, Thérapeutique, Chimique
CCP	<i>Cyclic Citrullinated Peptides</i>
CIM-10	Classification Internationale des Maladies, 10 <sup>ème</sup> révision
DMARD	<i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i>
EIRA	<i>Epidemiologic Investigation of Rheumatoid Arthritis</i>
FR	Facteur Rhumatoïde
IC	Intervalle de Confiance
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
NAF	Nomenclature d'Activités Françaises
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAD	Peptidyl Arginine Déiminase
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
RSI	Régime Social des Indépendants

## Table des matières

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>I. EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>1</b>
<b>II. FACTEURS DE RISQUE .....</b>	<b>2</b>
A. Facteurs de risque génétiques .....	2
B. Facteurs de risque environnementaux .....	2
1. Tabagisme.....	2
2. <i>Porphyromonas gingivalis</i> .....	3
3. Expositions professionnelles .....	4
4. Facteurs hormonaux .....	5
5. Régime alimentaire.....	6
6. Autres facteurs environnementaux.....	6
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>8</b>
<b>I. La base de données du RSI .....</b>	<b>8</b>
<b>II. Définition de la population de l'étude .....</b>	<b>8</b>
<b>III. Données recueillies sur la base de données du RSI.....</b>	<b>9</b>
<b>IV. Identification des patients PR.....</b>	<b>9</b>
<b>V. Estimation de la validité interne de la base de données .....</b>	<b>9</b>
<b>VI. Définitions des catégories professionnelles .....</b>	<b>10</b>
<b>VII. Analyse de la prévalence et distribution géographique.....</b>	<b>10</b>
<b>VIII. Analyse des consommations médicamenteuses.....</b>	<b>10</b>
<b>IX. Analyse de l'incidence annuelle moyenne .....</b>	<b>11</b>
<b>X. Analyse statistique .....</b>	<b>11</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>12</b>
<b>I. Validité interne de la base de données .....</b>	<b>12</b>
<b>II. Prévalence de la PR selon le sexe et l'âge dans la population active (Tableau 3) .....</b>	<b>13</b>
<b>III. Prévalence, prévalence standardisée et association de la PR selon les catégories professionnelles dans la population active (Tableau 4) .....</b>	<b>14</b>
<b>IV. Prévalence de la PR selon le sexe et l'âge dans la population de plus de 18 ans.....</b>	<b>16</b>
<b>V. Prévalence de la PR dans les régions françaises métropolitaines .....</b>	<b>17</b>
<b>VI. Consommations médicamenteuses.....</b>	<b>20</b>
<b>VII. Estimation de l'incidence annuelle.....</b>	<b>22</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>24</b>
<b>I. La base de données du RSI .....</b>	<b>24</b>
<b>II. Choix des référentiels .....</b>	<b>26</b>
A. La CIM-10 .....	26
B. La NAF .....	26
C. La classification ATC.....	27
<b>III. Les biais .....</b>	<b>28</b>
<b>IV. Extrapolation à l'ensemble de la population .....</b>	<b>28</b>
<b>V. Résultats de l'objectif principal .....</b>	<b>29</b>
<b>VI. Résultats des objectifs secondaires.....</b>	<b>30</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>33</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>34</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>41</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>47</b>

## INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une pathologie inflammatoire et auto-immune qui touche les articulations périphériques. Non traitée, elle entraîne une destruction articulaire et une impotence fonctionnelle avec un retentissement sur la qualité de vie ainsi qu'un coût élevé individuel et social. Elle peut entraîner une réduction de l'espérance de vie des patients par une hausse de la mortalité cardiovasculaire, infectieuse et pulmonaire (1).

### I. EPIDEMIOLOGIE

L'incidence de la PR varie selon les populations. Les estimations nord-américaines et du nord de l'Europe varient de 20 à 60 cas pour 100.000 habitants. Dans le sud de l'Europe, des incidences légèrement plus faibles de l'ordre de 9 cas pour 100.000 habitants sont rapportées mais sans différence statistique retrouvée (2), peut être en rapport avec le faible nombre d'études réalisées dans les pays latins. L'incidence augmente avec l'âge avec un pic décrit actuellement dans le groupe des 70-79 ans chez les hommes comme chez les femmes (3–6). L'incidence dans les pays émergents n'est pas connue.

La prévalence de la PR dans les pays industrialisés est estimée entre 0,3 et 1%. La prévalence et l'incidence sont 2 à 3 fois plus élevées chez la femme que chez l'homme. Un gradient géographique nord-sud est retrouvé en Europe et en Amérique du Nord (2). En France un gradient inverse sud-nord a été décrit depuis 2001, attribué à une répartition géographique hétérogène des personnes âgées, groupe d'âge plus représenté dans le sud du pays et où s'exprime plus souvent la PR (7–9).

## II. FACTEURS DE RISQUE

### A. Facteurs de risque génétiques

Les études sur les jumeaux monozygotes et dizygotes estiment le poids du risque génétique de la PR à environ 40 - 50% (10–12). Le facteur génétique majeur connu est l'épitope partagé des allèles *HLA-DRB1*, notamment avec une augmentation du risque de PR érosive avec des anticorps anti-cyclic citrullinated peptides (CCP) et des facteurs rhumatoïdes (FR) (13–15). L'association entre les allèles de l'épitope partagé et l'augmentation du risque de PR est démontrée dans plusieurs populations à travers le monde, avec un effet-dose en fonction du nombre d'allèles présents (16). Le risque de PR est plus élevé chez les individus avec un double allèle d'épitope partagé comparativement à ceux porteurs d'un simple allèle (14). D'autres gènes sont retrouvés associés à la PR : *TNFR2*, *PADI4*, *SLC22A4*, *RUNX1* et *PTPN22*.

### B. Facteurs de risque environnementaux

#### 1. Tabagisme

Les facteurs environnementaux modifiables contribuent sensiblement au risque de PR. De multiples études cas-témoins et de cohortes prospectives établissent que le tabagisme est le facteur environnemental le plus important dans la PR (17–29). Son risque attribuable est de 25% pour toutes les PR et de 35% pour les PR FR+ et anti-CCP+ (28,30). Le risque relatif du tabagisme est de 1,6 pour toutes les PR et de 1,8 pour les PR dites FR+ et anti-CCP+. L'association semble être plus forte chez les hommes que chez les femmes (19,20,24,26,31). En outre, plusieurs études montrent une relation dose-réponse entre la consommation tabagique et la PR, en particulier pour les PR FR+ et anti-CCP+ avec la persistance du risque 20 ans après le sevrage (23,27–30,32). Les mécanismes spécifiques auto-immuns induits par le tabagisme sont partiellement connus. Il est démontré que le tabagisme est associé à une augmentation des niveaux de citrullination des protéines ainsi qu'à l'augmentation de l'expression de la peptidyl arginine déiminase (PAD) 2 dans les cellules issues du lavage broncho-alvéolaire (prédominance de macrophages) (33). En outre, le risque de PR FR+ et anti-CCP+ associée au

tabagisme est signalé comme étant plus élevé chez les porteurs de l'épitope partagé *HLA-DRB1* (*HLA-SE*) (29,32). Des observations récentes indiquent que certains allèles *DRB1*, en particulier 0401 et 0404, sont associés à une forte immunoréactivité vis à vis des peptides citrullinés, tels que la vimentine, l'énolase, ou encore le fibrinogène (34–37). L'instant spécifique où intervient le tabagisme dans la pathogénie de la PR est inconnu ; toutefois, dans l'étude prospective américaine "Studies of the Etiology of Rheumatoid Arthritis" (38), le tabagisme est associé aux FR + chez des sujets asymptomatiques avec une prédisposition génétique *HLA-SE*, suggérant que le tabagisme pourrait agir précocement dans la rupture de tolérance vis à vis des peptides citrullinés (39). Le tabagisme est également associé à des anomalies immunologiques plus générales, comme le dysfonctionnement des lymphocytes T (40,41), la réduction des lymphocytes NK (42), la diminution de la réponse humorale immune (42,43), les niveaux élevés de marqueurs inflammatoires tels que l'IL-6 ou la protéine C réactive (44,45), l'élévation des FR en absence de PR symptomatique (46). Ces observations suggèrent que le tabagisme peut conduire à la génération d'auto-antigènes et d'agents inflammatoires responsables du développement de l'auto-immunité en cas de fond génétique permissif. Cependant, les mécanismes spécifiques de l'induction du déclenchement de la PR par le tabagisme et la détermination du ou des sites anatomiques où est initiée la rupture de tolérance doivent encore être explorés, en particulier à l'aide d'études prospectives de PR précliniques. Les données récentes qui retrouvent une diminution de la réponse thérapeutique chez les patients atteints de PR fumeurs, suggèrent une relation certaine entre le développement de la maladie et le tabagisme actif (47,48).

## **2. *Porphyromonas gingivalis***

Plusieurs germes ont été rapportés au déclenchement de la PR mais leur rôle reste controversé. Une association entre les parodontopathies et la PR est établie (49–52). Cette découverte suggère que *Porphyromonas gingivalis* pourrait jouer un rôle important dans la physiopathologie de la PR. En effet, la citrulline résulte d'une transformation de l'arginine issue de protéines qui en sont particulièrement pourvues, par une enzyme, la PAD. Or certaines bactéries de la flore buccale et en particulier *P. gingivalis*, l'agent majeur des parodontites, produisent de grandes quantités de

PAD. La médiation par *P. gingivalis* de citrullination de peptides pourrait être responsable de la première rupture de tolérance du soi qui conduit au développement de l'autoimmunité relative à la PR (50–52).

### 3. Expositions professionnelles

#### *Silice cristalline*

L'étude cas-témoin suédoise EIRA "*Epidemiologic Investigation of RA*" rapporte une association entre l'exposition à la silice, le tabac et la PR chez 276 hommes atteints de PR comparativement à 276 sujets sains (53). L'exposition à la poussière de silice est un facteur de risque seulement pour les PR FR+ et anti-CCP+. L'exposition à la poussière de silice *via* les voies respiratoires dans les activités professionnelles comme le forage de roche, l'exploitation minière, l'exploitation de carrière de sable, l'industrie de la céramique ont été montrées comme un facteur de risque environnemental à part entière dans d'autres études épidémiologiques (54–57). Des taux élevés d'exposition à la poussière de silice peuvent induire une inflammation chronique et une fibrose pulmonaire (58). Il se pourrait qu'une telle inflammation mène à une réponse humorale immune avec un risque plus élevé pour les patients ayant un terrain génétique prédisposé.

Les professions exposées à la silice cristalline sont multiples : taille de pierre, fabrication de prothèses dentaires, extraction de granulats et minéraux industriels, fonderie, verrerie, bijouterie, industries de la céramique et porcelaine, industries des briques et des tuiles, bâtiments et travaux publics (béton, mortier, enduits de façade)...

#### *Huiles minérales*

L'exposition professionnelle aux huiles minérales (via les poumons et la peau) a aussi fait l'objet d'analyses dans la cohorte EIRA (59). Cette exposition est associée à une augmentation du risque dans les PR FR+/anti-CCP+. Les huiles minérales peuvent aussi agir comme un adjuvant capable d'induire une polyarthrite dans des modèles expérimentaux de rongeurs et pourraient avoir une action similaire chez les êtres humains (60,61). Les professions exposées sont : mécaniciens, tourneurs, métallurgistes, ouvriers de travaux publics.

*Solvants organiques (hydrocarbures aromatiques, solvants pétroliers, alcools, cétones, esters, éthers, éthers de glycol, hydrocarbures halogénés...)*

Une étude de cohorte Suédoise ancienne retrouve une augmentation du risque relatif de PR chez les travailleurs exposés à la manipulation de solvants organiques. Cette analyse avait été réalisée à partir d'une matrice d'exposition professionnelle aux solvants organiques de tous type dans des professions telles que le rembourrage, la coiffure et les travaux de bétonnage (62).

### *Pesticides*

Plusieurs études épidémiologiques retrouvent une augmentation significative du risque de PR chez les agriculteurs avec une tendance positive chez les utilisateurs de pesticides (62–66). Une étude plus approfondie sur les différents pesticides n'a pourtant pas permis d'identifier de pesticide spécifique (67). L'étude de cohorte Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS) chez des femmes ménopausées montre une augmentation du risque de PR et de lupus érythémateux chez les patientes utilisatrices d'insecticides, de façon dose-dépendante et prédominante chez les patientes ayant vécu ou travaillé à la ferme (68).

### *Vibrations*

L'étude de Olsson *et al.* (65) retrouve en analyse multivariée une augmentation significative du risque de PR chez les patients exposés aux vibrations. L'exposition décrite comprend l'utilisation d'objets vibrants ou la vibration du corps en général.

Comme pour le tabagisme, les détails spécifiques sur la façon dont les expositions professionnelles conduisent à la génération de l'auto-immunité dans la PR, en particulier chez les malades FR+/anti-CCP+ nécessitent des études plus poussées.

## **4. Facteurs hormonaux**

Les hormones gonadiques (testostérone, œstrogène) sont associées à l'incidence et à l'expression clinique de la PR puisque les femmes ont 2 à 4 fois plus de risque de développer une PR que les hommes (69,70). L'utilisation de

contraception orale est inversement associée au risque de PR dans la plupart des études (71). L'association entre la survenue d'une PR et l'allaitement est débattue (72–75).

### **5. Régime alimentaire**

Plusieurs études retrouvent une relation inverse entre la consommation d'alcool et le risque de PR ou de progression radiographique (76–78). Deux méta analyses récentes retrouvent clairement un rôle protecteur d'une consommation modérée d'alcool (<15g par jour) par rapport à l'absence de consommation d'alcool dans le développement de la PR. Cet effet protecteur n'est plus retrouvé lors de consommation d'alcool plus élevée (79,80). L'hypothèse physiopathologique envisagée est une baisse de la réponse immune et de la production de cytokines pro-inflammatoires par l'alcool. Dans la méta analyse la plus récente, le type d'alcool ne semble pas influencer l'effet protecteur (80).

Un régime riche en poisson, huile d'olive et légumes cuits est montré comme protecteur vis à vis de la PR. Cet effet est attribué à leur teneur en acides gras oméga 3 dont les métabolites à longue chaîne sont nécessaires à la production d'eicosanoïdes qui à leur tour jouent un rôle clé dans le système immunitaire (81–85). La consommation de poisson est aussi montrée comme améliorant les symptômes de PR et le délai de progression (86,87).

Un apport en vitamine D élevé est associé à un risque moindre de PR (88,89) et des taux plasmatiques élevés de vitamine D sont retrouvés de façon inversement proportionnelle à une activité faible de la PR (90,91).

Les résultats de la recherche d'associations entre la PR et la consommation d'antioxydants (vitamine C, vitamine E,  $\beta$ -cryptoxanthine, zinc), de viande rouge, de protéines et de fer sont controversés (71).

### **6. Autres facteurs environnementaux**

Dans la cohorte EIRA, un bas niveau socioéconomique est associé avec une majoration du risque de PR (92,93). La pollution atmosphérique (94–96) et la pollution automobile (96,97) sont actuellement évoquées comme des facteurs favorisant.

Certains facteurs modifiables pourraient être en rapport avec les différences de prévalence observées entre ville et campagne dans les études de prévalence réalisées dans les pays émergents où la prévalence de la PR en zone rurale est nettement plus élevée qu'en zone urbaine (98,99). Plus récemment, une étude épidémiologique Suédoise a montré que la prévalence de la PR était plus faible dans les zones de population denses dont le niveau social est plus élevé (3).

Bien que l'intervention dans la physiopathologie de la PR FR+ et anti-CCP+ du tabac et de *Porphyromonas gingivalis* soient de mieux en mieux comprises, d'autres facteurs de risque restent encore à explorer dont les facteurs professionnels. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude épidémiologique française réalisée à partir de registre d'assurance maladie visant à identifier une ou plusieurs expositions professionnelles associées à la PR.

Les assurés sociaux français sont répartis dans différents régimes : la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) représente 59 millions d'assurés sociaux, le régime agricole comprend 5,4 millions d'assurés, le régime social des indépendants (RSI) comporte 4,1 millions d'assurés et de nombreux autres régimes spéciaux (régime des marins et inscrits maritimes, le régime des mines, de la SNCF, de la RATP, d'EDF-GDF, de la Banque de France, de l'Assemblée nationale, du Sénat, le régime des clercs et employés de notaire, le régime des ministres du culte, etc.) englobant environ 1,7 millions de bénéficiaires.

**L'objectif principal de cette étude épidémiologique descriptive, transversale était de mettre en évidence les catégories professionnelles du RSI associées à la PR en France métropolitaine.**

Les objectifs secondaires comprenaient

- une estimation de la prévalence globale et des prévalences régionales pour rechercher un gradient géographique,
- une estimation de l'incidence annuelle,
- une évaluation de la consommation médicamenteuse à visée rhumatologique.

## MATERIELS ET METHODES

### I. La base de données du RSI

L'assurance maladie du RSI est l'assurance obligatoire à laquelle sont affiliées toutes les personnes exerçant ou ayant exercé à titre personnel et principal une activité artisanale, commerciale, industrielle ou libérale, ainsi que certains dirigeants ou associés de sociétés. Leurs ayants droit y sont aussi rattachés dans la mesure où ceux-ci ne relèvent pas, à titre personnel, d'un autre régime. Sont ainsi couverts 2,2 millions des actifs (54%), 651 000 pensionnés (16%) et 1,2 million d'ayants droit (30%), soit un peu plus de 6 % de la population française.

**Tableau 1.** Population couverte en maladie au RSI au 31 décembre 2012.

Année 2012	Artisans		Commerçants		Professions libérales		Ensemble	
	2012	Évolution 2012/2011	2012	Évolution 2012/2011	2012	Évolution 2012/2011	2012	Évolution 2012/2011
Actifs et actifs retraités	833712	1,3 %	902599	-0,4 %	490624	7,7 %	2226982	1,9 %
Pensionnés	275343	0,3 %	307146	-0,2 %	60604	4,8 %	650734	0,5 %
Assurés à titre gratuit							3876	
S/Total assurés	1109155	1,1 %	1209929	-0,4 %	551272	7,4 %	2881592	1,6 %
Ayants droit	484968	3,1 %	525321	1,6 %	232639	8,4 %	1245110	3,4 %
<b>Total</b>	<b>1594123</b>	<b>1,7 %</b>	<b>1735250</b>	<b>0,2 %</b>	<b>783911</b>	<b>7,7 %</b>	<b>4126702</b>	<b>2,1 %</b>
rapport ayants droit/assurés	43,7 %	2,0 %	43,4 %	2,0 %	42,2 %	0,9 %	43,2 %	1,8 %

Source : RSI/Données au 31/12/2012 POP SNT stock RAG S 02N

### II. Définition de la population de l'étude

L'étude a porté sur l'ensemble de la population bénéficiaire du RSI de plus de 18 ans, affiliée au régime depuis plus d'un an soit 2.920.945 assurés dont 1.909.304 actifs en France métropolitaine à la date du 31/12/2012. Les bénéficiaires aux droits super-prolongés au-delà du 31/12/2014 ont été exclus.

### III. Données recueillies sur la base de données du RSI

Les données recueillies par le RSI comprenaient des informations administratives (âge, sexe, profession des assurés en activité, région de résidence) et des données médicales dont les attributions d'affection longue durée (ALD) et les remboursements des médicaments achetés en pharmacie. L'extraction de l'ensemble des données a été effectuée le 30 avril 2013 par l'un des médecins conseil de la caisse du RSI.

### IV. Identification des patients PR

Les patients de plus de 18 ans affiliés au régime du RSI depuis plus d'un an atteints de PR ont été identifiés à partir de l'existence ou non d'une ALD selon les codes de la Classification Internationale des Maladies, 10<sup>ème</sup> révision (CIM-10) relatifs à la PR: M050; M051, M052, M053; M058; M059; M060; M063; M068 ; M069 (annexe 1). Les ALD sont attribuées *via* les médecins généralistes puis validés sur dossier par les médecins conseils du RSI. Les demandes de prise en charge en ALD doivent être renouvelées par les médecins généralistes tous les 5 ans au minimum.

### V. Estimation de la validité interne de la base de données

Pour évaluer la fiabilité des attributions ALD de la base de données, un questionnaire (annexe 2) comprenant des données sur le diagnostic, les symptômes, les traitements et les comorbidités a été envoyé aux patients identifiés par une ALD « PR » dans 4 régions: Basse-Normandie, Haute-Normandie, Picardie, Nord-Pas-de-Calais. Les réponses à ce questionnaire étaient utilisées pour juger de la réalité de l'existence d'une PR. Une réponse négative à la question "Avez-vous une polyarthrite rhumatoïde?" était considérée comme une erreur d'attribution ALD. L'absence de réponse ou la non-réponse à plus d'une question parmi les suivantes : 1) "Avez-vous déjà présenté des douleurs articulaires ?", 2) "Avez-vous déjà eu une ou plusieurs articulations gonflées ?", 3) "Avez-vous déjà eu un dérouillage matinal (raideur matinale) ?" et 4) « Avez-vous un traitement de fond pour votre PR ? » [DMARD (méthotrexate, léflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine), biomédicament ou corticothérapie orale] renvoyait à une faible probabilité diagnostique de PR évolutive

et était donc considérée comme une erreur de classement. Ce questionnaire a été envoyé par voie postale avec l'accord et le soutien du RSI à 892 patients identifiés par une ALD « PR ».

## **VI. Définitions des catégories professionnelles**

Les professions des assurés actifs du RSI étaient identifiées à partir des codes de la nomenclature d'activité française puis regroupés selon la révision de 2003 comprenant 712 classes d'activités regroupées en 224 groupes, 62 divisions, 31 sous-sections et 17 sections. La recherche était effectuée dans la population cible comprenant l'ensemble des assurés de plus de 18 ans et de moins de 75 ans, actifs et affiliés au RSI depuis plus d'un an à la date du 31/12/2012 soit 1.365.427 hommes et 543.877 femmes.

## **VII. Analyse de la prévalence et distribution géographique**

La prévalence de la PR en France a été définie à partir de la population de l'étude comprenant l'ensemble des assurés, sans limite d'âge, affiliés au RSI depuis plus d'un an à la date du 31/12/2012 soit 1.985.183 hommes et 935.762 femmes. La distribution géographique de la prévalence a été analysée à partir des régions de résidence des cas prévalents en prenant la carte géographique des régions métropolitaines (n = 22) en vigueur en 2015.

## **VIII. Analyse des consommations médicamenteuses**

L'analyse des données médicamenteuses a été effectuée à partir des remboursements d'achats en pharmacie effectués par les assurés du RSI entre le 01/11/2012 et le 31/01/2013. Les classes médicamenteuses prescrites et remboursées à chaque patient ont été extraites à l'aide des codes de la classification internationale Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) à 5 caractères. Cette classification est reconnue en France.

## IX. Analyse de l'incidence annuelle moyenne

L'incidence annuelle moyenne a été estimée à partir des premières attributions ALD « PR » entre le 01/01/2007 et le 31/12/2012 sur une population source comprenant l'ensemble des assurés de plus de 18 ans sans limite d'âge, actifs ou non, soit 7.188.232 personnes-années femmes et 11.344.196 personnes-années hommes.

## X. Analyse statistique

Les associations entre la PR et les catégories professionnelles ont été calculées pour obtenir des *odd-ratio* (OR) et des intervalles de confiance (IC) à 95% en prenant comme référence la catégorie professionnelle « Immobilier, location et services aux entreprises ». Cette catégorie professionnelle servant de référence pour calculer les OR a été choisie car elle est présumée n'induire aucune exposition professionnelle et qu'elle compte un grand nombre de sujets atteints de PR.

La recherche du risque d'avoir une PR dans chaque région a été effectuée en calculant un OR et des IC à 95% en prenant la région Nord-Pas-de-Calais comme région de référence. Cette région servant de référence a été choisie car non seulement elle se situe à la latitude la plus élevée en France mais aussi elle permet une recherche objective d'un gradient entre le Nord et le Sud.

Toutes les analyses ont été ajustées sur le sexe (femme ou homme) et sur l'âge selon 3 classes d'âge (18–39 ; 40–59 ;  $\geq 60$  ans) ou selon 2 classes d'âge (18–49 ;  $\geq 50$  ans) selon les effectifs analysés à partir de la méthode d'ajustement de Mantel-Haenszel. Le logiciel statistique utilisé était StatXact-8, Cytel Studio® software, version 8.0.0.

Les prévalences ont été standardisées sur l'âge et le sexe à partir d'une méthode de standardisation directe à partir des données de l'INSEE de la population française active ( $n = 26.509.414$ ) et de la population française globale de plus de 18 ans ( $n = 49.238.682$ ). Les standardisations ont été réalisées sur 11 classes d'âge lorsque les effectifs étaient suffisants ou regroupés en 5, 3 ou 2 classes d'âge lorsque les effectifs étaient plus restreints.

## RESULTATS

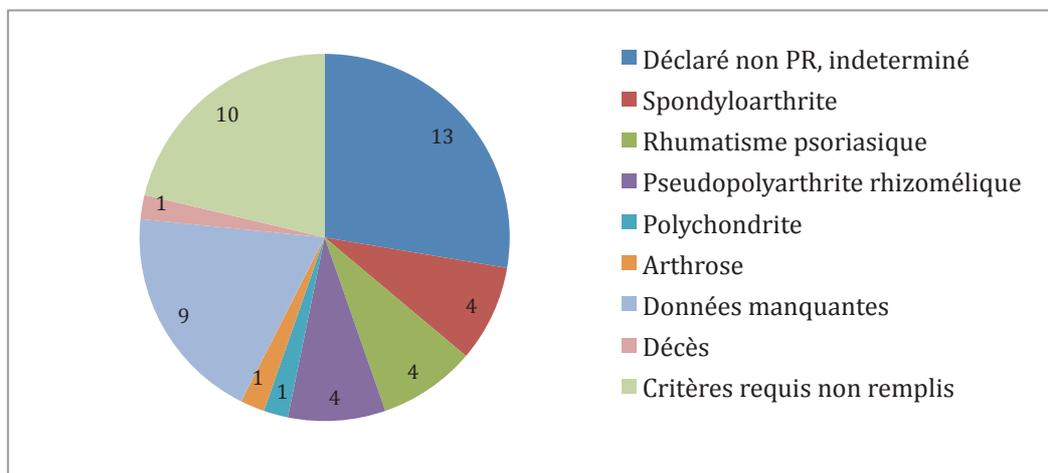
### I. Validité interne de la base de données

Sur les 892 questionnaires adressés par voie postale aux assurés identifiés PR selon l'ALD, de 4 régions Françaises (Haute-Normandie, Basse-Normandie, Picardie, Nord-Pas-de-Calais), 516 réponses (soit 58% des patients interrogés) ont été obtenues. Après analyse de ces réponses, 47 assurés (9% des réponses reçues) étaient considérés comme ayant une déclaration ALD inappropriée ou un questionnaire comportant des données manquantes. Avec un taux de réponse non négligeable, plus de 90% des patients étiquetés PR selon l'ALD avaient réellement une PR soulignant la fiabilité de la base de données.

**Tableau 2.** Questionnaires adressés dans 4 régions françaises, réponses et attributions ALD considérées comme inadéquates.

	Questionnaires adressés	Réponses (%)	Attributions ALD PR inadéquates (%/réponses)
Basse-Normandie	197	117 (59)	6 (5)
Haute-Normandie	175	106 (61)	11(10)
Picardie	153	84 (55)	7 (8)
Nord-Pas-de-Calais	367	209 (57)	23 (11)
<b>Total</b>	<b>892</b>	<b>516 (58)</b>	<b>47 (9)</b>

**Figure 1.** Détail des attributions ALD PR considérées comme inadéquates



## II. Prévalence de la PR selon le sexe et l'âge dans la population active (Tableau 3)

Au sein d'une population de 1.909304 actifs de plus de 18 ans (1.365.427 hommes et 543.877 femmes), ont été identifiés 2.237 patients ayant une PR (1.127 hommes et 1.110 femmes). La prévalence globale brute de la PR chez les actifs était de 0,12%. Il existait un risque deux fois plus élevé d'avoir une PR chez les femmes comparativement aux hommes [OR = 2.48 ; IC 95%: 2.28-2.69].

La prévalence de la PR chez les actifs du RSI selon les classes d'âge met en évidence un risque croissant de PR avec l'âge à partir de 45 ans.

**Tableau 3.** Prévalence de la polyarthrite rhumatoïde selon le sexe et l'âge dans la population active (n = 1.909.304)

	Effectif avec PR	Effectif total	Prévalence (‰)	Intervalle de confiance à 95% (‰)
<b>Sexe</b>				
Masculin	1127	1365427	0,83	[0.78-0.87]
Féminin	1110	543877	2,04	[1.92-2.16]
<b>Age (11 classes)</b>				
18 à 24 ans	8	25856	0,31	[0.13-0.61] <sup>a</sup>
25 à 29 ans	23	105529	0,22	[0.13-0.31]
30 à 34 ans	74	186626	0,40	[0.31-0.49]
35 à 39 ans	92	235895	0,39	[0.31-0.47]
40 à 44 ans	201	312467	0,64	[0.55-0.73]
45 à 49 ans	331	324836	1,02	[0.91-1.13]
50 à 54 ans	449	290964	1,54	[1.40-1.69]
55 à 59 ans	548	242074	2,26	[2.07-2.45]
60 à 64 ans	363	134084	2,71	[2.43-2.99]
65 à 69 ans	137	46422	2,95	[2.46-3.44]
70 ans ou plus	11	4551	2,42	[0.99-3.84]
<b>Age (5 classes)</b>				
18 à 29 ans	31	131385	0,24	[0.15-0.32]
30 à 39 ans	166	422521	0,39	[0.33-0.45]
40 à 49 ans	532	637303	0,83	[0.76-0.91]
50 à 59 ans	997	533038	1,87	[1.75-1.99]
60 ans ou plus	511	185057	2,76	[2.52-3.00]
<b>Age (3 classes)</b>				
18 à 39 ans	197	553906	0,36	[0.31-0.41]
40 à 59 ans	1529	1170341	1,31	[1.24-1.37]
60 ans ou plus	511	185057	2,76	[2.52-3.00]
<b>Age (2 classes)</b>				
18 à 49 ans	729	1191209	0,61	[0.57-0.66]
50 ans ou plus	1508	718095	2,10	[1.99-2.21]

<sup>a</sup>Intervalle de confiance calculé par méthode exacte  
PR : Polyarthrite rhumatoïde

### III. Prévalence, prévalence standardisée et association de la PR selon les catégories professionnelles dans la population active (Tableau 4)

Les individus appartenant à certaines catégories professionnelles avaient un risque de développer une PR significativement plus élevé que ceux appartenant à la catégorie professionnelle de référence ("Immobilier, location et services aux entreprises") : "Industrie manufacturière" OR = 1,5 (IC 95% : 1,30-1,87) ; "Construction" OR = 1,81 (IC 95% : 1,52-2,16); "Commerce; réparation automobiles et d'articles domestiques" OR = 1,38 (IC 95% : 1,21-1,58); "Hôtels et restaurants" OR = 1,47 (IC 95% : 1,25-1,74); "Transports et communications" OR = 1,21 (IC 95% : 1,21-2,05); "Services collectifs, sociaux et personnels" OR = 1,28 (IC 95% : 1,08-1,51).

L'analyse détaillée des classes d'activités d'intérêt retrouvent des ORs significativement plus élevés pour les groupes et/ou classes professionnelles suivantes : "Boulangerie et boulangerie-pâtisserie", "Fabrication d'appareils médicochirurgicaux" (incluant les prothésistes dentaires), "Fabrication de meubles", "Travaux d'installation électrique", "Menuiserie bois et matière plastique", "Commerce et réparation automobile", "Commerce d'alimentation générale", "Commerce de détails de fruits et légumes", "Commerce de détail de viandes et produits à base de viande", "Commerce de détail d'habillement", "Commerce de détail de livres, journaux et papeterie", "Commerce de détails alimentaires sur éventaires et marchés", "Commerce de détail non alimentaires sur éventaires et marchés", "Commerce de détail de fleurs", "Restaurants", "Cafés", "Transports terrestres", "Coiffure".

Une tendance à l'augmentation du risque est retrouvée dans les groupes professionnels "Fabrications d'autres produits minéraux non métalliques" (verre, céramique, terre, béton) et "Industrie textile et habillement".

**Tableau 4.** Prévalence et association de la polyarthrite rhumatoïde selon les catégories professionnelles (n = 1909304)

	Effectif avec PR	Effectif total	Prévalence standardisée <sup>b</sup> sur le sexe et l'âge (‰)	Intervalle de confiance à 95% (‰) <sup>c</sup>	OR brut	Intervalle de confiance à 95%	OR ajusté sur le sexe et l'âge (en 2 ou 3 classes) <sup>d,e</sup>	Intervalle de confiance à 95% (‰)
<b>Immobilier, location et services aux entreprises</b>	<b>379</b>	<b>422639</b>	<b>0,92</b>	<b>[0.79-1.07]</b>	<b>1</b>	-	<b>1</b>	-
<b>Industrie manufacturière</b>	<b>178</b>	<b>138937</b>	<b>1,18</b>	<b>[0.98-1.43]</b>	<b>1,43</b>	<b>[1.20-1.71]</b>	<b>1,56</b>	<b>[1.30-1.87]</b>
Industries alimentaires	53	43890	1,25	[0.88-1.76]	1,35	[1.01-1.80]	1,65	[1.24-2.21]
Boulangerie et boulangerie-pâtisserie	33	28525	1,51	[0.97-2.35]	1,29	[0.9-1.84]	1,81	[1.27-2.59]
Industrie textile et habillement	15	7644	1,50	[0.82-2.74]	2,19	[1.31-3.67]	-	-
Industrie de l'habillement et des fourrures	13	5381	2,33	[1.11-4.92]	2,70	[1.55-4.69]	-	-
Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques	11	4854	1,71	[0.82-3.53]	2,53	[1.39-4.61]	-	-
Fabrication d'équipements électriques et électroniques	17	10423	1,11	[0.50-2.47]	1,82	[1.12-2.96]	2,26	[1.38-3.70]
Fabrication d'instruments médicaux, de précision, d'optique et d'horlogerie	16	7821	1,34	[0.64-2.80]	2,28	[1.38-3.77]	2,84	[1.71-4.71]
Fabrication d'appareils médicochirurgicaux	14	5747	1,70	[0.75-3.84]	2,72	[1.59-4.64]	3,25	[1.90-5.58]
Autres industries manufacturières	35	24433	1,25	[0.85-1.84]	1,60	[1.13-2.26]	1,57	[1.11-2.23]
Fabrication de meubles ; industries diverses	33	21244	1,21	[0.82-1.81]	1,73	[1.21-2.47]	1,63	[1.14-2.33]
Fabrication de meubles	22	15445	1,42	[0,83-2,02]	1,59	[1,03-2,44]	1,89	[1,22-2,91]
<b>Construction</b>	<b>323</b>	<b>312919</b>	<b>1,20</b>	<b>[0.91-1.58]</b>	<b>1,15</b>	<b>[0.99-1.34]</b>	<b>1,81</b>	<b>[1.52-2.16]</b>
Travaux d'installation électrique	40	30127	2,17	[0.91-5.15]	1,48	[1.07-2.05]	2,12	[1.51-2.97]
Menuiserie bois et matières plastiques	34	33304	1,65	[0.69-3.98]	1,14	[0.8-1.62]	1,75	[1.22-2.52]
<b>Commerce ; réparations automobile et d'articles domestiques</b>	<b>567</b>	<b>422840</b>	<b>1,17</b>	<b>[1.06-1.29]</b>	<b>1,50</b>	<b>[1.31-1.70]</b>	<b>1,38</b>	<b>[1.21-1.58]</b>
Commerce et réparation automobile	49	53006	0,88	[0.54-1.42]	1,03	[0.77-1.39]	1,56	[1.14-2.13]
Commerce de détail et réparation d'articles domestiques	451	296965	1,22	[1.09-1.37]	1,69	[1.48-1.94]	1,45	[1.26-1.66]
Commerce d'alimentation générale	23	12565	1,76	[1,15-2,70]	2,04	[1,34-3,11]	1,92	[1,25-2,94]
Commerce de détail de fruits et légumes	14	4348	2,94	[1,57-5,53]	3,60	[2,11-6,14]	3,38	[1,98-5,77]
Commerce de détail de viandes et produits à base de viande	16	11379	1,52	[0,75-3,08]	1,57	[0,95-2,59]	2,02	[1,22-3,35]
Commerce de détail d'habillement	42	23824	1,23	[0,87-1,76]	1,97	[1,43-2,71]	1,40	[1,02-1,93]
Commerce de détail de livres, journaux et papeterie	22	11341	1,39	[0,85-2,28]	2,17	[1,41-3,33]	1,67	[1,09-2,57]
Commerce de détail alimentaire sur éventaires et marchés	20	14278	1,38	[0,82-2,34]	1,56	[1,00-2,45]	1,61	[1,02-2,53]
Commerce de détail non alimentaire sur éventaires et marchés	61	43079	1,24	[0,92-1,67]	1,58	[1,21-2,07]	1,52	[1,16-2,00]
Commerce de détail de fleurs	20	8548	1,49	[0,91-2,44]	2,61	[1,67-4,1]	1,86	[1,18-2,93]
<b>Hôtels et restaurants</b>	<b>228</b>	<b>160470</b>	<b>1,23</b>	<b>[1.05-1.45]</b>	<b>1,59</b>	<b>[1.34-1.87]</b>	<b>1,47</b>	<b>[1.25-1.74]</b>
Restaurants	135	103309	1,22	[1.02-1.47]	1,46	[1.2-1.77]	1,52	[1.24-1.85]
Cafés	47	29530	1,41	[0.87-2.29]	1,78	[1.31-2.41]	1,47	[1.08-2.00]
<b>Transports et communications</b>	<b>68</b>	<b>61106</b>	<b>1,18</b>	<b>[0.83-1.69]</b>	<b>1,24</b>	<b>[0.96-1.61]</b>	<b>1,57</b>	<b>[1.21-2.05]</b>
Transports terrestres	62	53308	1,28	[0.87-1.90]	1,30	[0.99-1.70]	1,66	[1.26-2.18]
<b>Activités financières</b>	<b>24</b>	<b>27780</b>	<b>0,80</b>	<b>[0.46-1.38]</b>	<b>0,96</b>	<b>[0.64-1.46]</b>	<b>1,10</b>	<b>[0.73-1.66]</b>
<b>Education</b>	<b>43</b>	<b>31704</b>	<b>1,01</b>	<b>[0.73-1.38]</b>	<b>1,51</b>	<b>[1.10-2.07]</b>	<b>1,24</b>	<b>[0.91-1.71]</b>
<b>Santé et action sociale</b>	<b>83</b>	<b>70991</b>	<b>0,78</b>	<b>[0.60-1.00]</b>	<b>1,30</b>	<b>[1.03-1.65]</b>	<b>0,99</b>	<b>[0.78-1.26]</b>
<b>Services collectifs, sociaux et personnels</b>	<b>271</b>	<b>189848</b>	<b>1,11</b>	<b>[0.97-1.26]</b>	<b>1,59</b>	<b>[1.36-1.86]</b>	<b>1,28</b>	<b>[1.08-1.51]</b>
Services personnels	217	134807	1,11	[0.96-1.29]	1,80	[1.52-2.12]	1,36	[1.14-1.63]
Coiffure	109	59444	1,18	[0.95-1.46]	2,05	[1.65-2.53]	1,49	[1.19-1.86]
<b>Activité indéterminée</b>	<b>67</b>	<b>59220</b>	<b>0,97</b>	<b>[0.74-1.29]</b>	-	-	-	-

<sup>a</sup>Prévalence brute de la PR dans l'échantillon (n échantillon = 1909304)

<sup>b</sup>Prévalence de la PR standardisée en population générale française métropolitaine active de 18 ans et plus, sur le sexe et l'âge ; standardisation directe par méthode de la population type (n population = 26509414)

<sup>c</sup>Intervalle de confiance calculé par méthode exacte ou méthode pour faible effectif

<sup>d</sup>Odds ratio ajusté sur l'âge (3 classes : [18 à 39 ans], [40 à 59 ans] et [60 ans et plus]) et le sexe (2 classes), méthode de Mantel-Haenszel

<sup>e</sup>Odds ratio ajusté sur l'âge (2 classes : [18 à 49 ans] et [50 ans et plus]) et le sexe (2 classes), méthode de Mantel-Haenszel

#### IV. Prévalence de la PR selon le sexe et l'âge dans la population de plus de 18 ans

Au sein d'une population source de 2.920.945 patients actifs ou retraités (1.985.183 hommes et 935.762 femmes), 6.929 patients ayant une PR (3.155 hommes et 3.774 femmes) ont été identifiés. La prévalence globale brute était de 0,24% (Tableau 5). Il existait un risque deux à trois fois plus élevé d'avoir une PR pour les femmes comparativement aux hommes [OR = 2,54 CI 95% 2,43-2,67].

**Tableau 5.** Prévalence de la polyarthrite rhumatoïde selon le sexe et l'âge (n = 2.920.945)

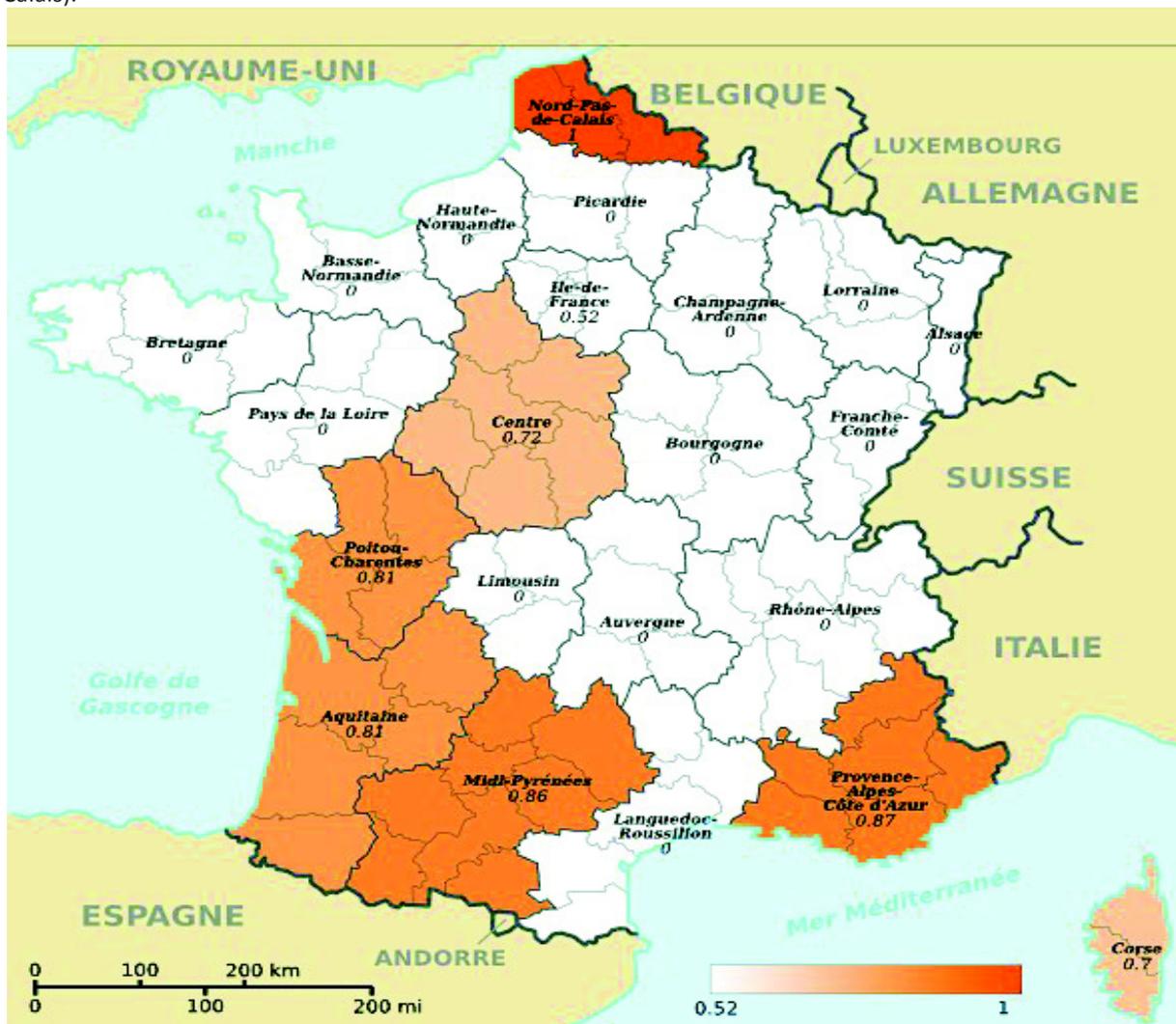
	Effectif avec		Prévalence (‰)	Intervalle de confiance à 95% (‰)
	PR	Effectif total		
<b>Sexe</b>				
Masculin	3155	1985183	1,59	[1.53-1.64]
Féminin	3774	935762	4,03	[3.90-4.16]
Total	6929	2920945	2,37	[2.30-2.44]
<b>Age (17 classes)</b>				
18 à 24 ans	7	39045	0,18	[0.07-0.37] <sup>a</sup>
25 à 29 ans	29	142165	0,2	[0.13-0.28]
30 à 34 ans	81	233783	0,35	[0.27-0.42]
35 à 39 ans	111	281821	0,39	[0.32-0.47]
40 à 44 ans	234	359192	0,65	[0.57-0.73]
45 à 49 ans	379	368974	1,03	[0.92-1.13]
50 à 54 ans	551	329994	1,67	[1.53-1.81]
55 à 59 ans	724	284060	2,55	[2.36-2.73]
60 à 64 ans	876	255598	3,43	[3.20-3.65]
65 à 69 ans	884	192461	4,59	[4.29-4.90]
70 à 74 ans	726	120512	6,02	[5.59-6.46]
75 à 79 ans	795	103335	7,69	[7.16-8.23]
80 à 84 ans	719	93282	7,71	[7.15-8.27]
85 à 89 ans	539	67659	7,97	[7.30-8.64]
90 à 94 ans	239	36341	6,58	[5.75-7.41]
95 à 99 ans	29	8416	3,45	[2.19-4.70]
100 ans ou plus	6	4307	1,39	[0.51-3.03] <sup>a</sup>
<b>Age (5 classes)</b>				
18 à 29 ans	36	181210	0,20	[0.13-0.26]
30 à 39 ans	192	515604	0,37	[0.32-0.43]
40 à 49 ans	613	728166	0,84	[0.78-0.91]
50 à 59 ans	1275	614054	2,08	[1.96-2.19]
60 ans ou plus	4813	881911	5,46	[5.30-5.61]
<b>Age (3 classes)</b>				
18 à 39 ans	228	696814	0,33	[0.28-0.37]
40 à 59 ans	1888	1342220	1,41	[1.34-1.47]
60 ans ou plus	4813	881911	5,46	[5.30-5.61]
<b>Age (2 classes)</b>				
18 à 49 ans	841	1424980	0,59	[0.55-0.63]
50 ans ou plus	6088	1495965	4,07	[3.97-4.17]

<sup>a</sup>Intervalle de confiance calculé par méthode exacte (méthode de Clopper Pearson)  
OR Odds ratio ; PR Polyarthrite rhumatoïde



Après ajustement sur l'âge et le sexe, les régions Bretagne (OR = 1,12 ; IC 95% = 0,98-1,29), Limousin (OR = 1,06 ; IC 95% = 0,87-1,30) et Franche-Comté (OR = 1,04 ; IC95% = 0,85-1,27) présentaient un risque plus élevé mais non significatif de PR comparativement à la région Nord-Pas-de-Calais. Une différence statistiquement significative était trouvée pour les régions Ile-de-France (OR = 0,52 ; IC 95% = 0,56-0,49), Corse (OR = 0,70 ; IC 95% = 0,50-0,99), Centre (OR = 0,72 ; IC 95% = 0,61-0,84), Poitou-Charentes (OR = 0,81 ; IC 95% = 0,69-0,95), Aquitaine (OR = 0,81 ; IC 95% = 0,70-0,93), Midi-Pyrénées (OR = 0,86 ; IC 95% = 0,75-0,99) et Provence-Alpes-Côte d'Azur (OR = 0,87 ; IC 95% = 0,76-0,98) (Figure3).

**Figure 3.** Cartographie de la France métropolitaine avec pondération des régions par les odds ratio significatifs de l'association entre polyarthrite rhumatoïde et prévalence régionale (région de référence : Nord-Pas-de-Calais).



**Tableau 6.** Prévalence et association de la polyarthrite rhumatoïde selon les régions françaises métropolitaines (n = 2.920.945)

	Effectif avec PR	Effectif total	Prévalence brute <sup>a</sup> (‰)	Intervalle de confiance à 95% (‰)	Prévalence standardisée <sup>b</sup> sur le sexe et l'âge (‰)	Intervalle de confiance à 95% (‰) <sup>c</sup>	OR brut	Intervalle de confiance à 95%	OR ajusté sur le sexe et l'âge (en 2 ou 3 classes) <sup>d,e</sup>	Intervalle de confiance à 95% (‰)
Nord-Pas-de-Calais	373	127160	2,93	[2.64-3.23]	2,82	[2.54-3.15]	1,00	[0.87-1.15]	1	-
Île-de-France	656	516693	1,27	[1.17-1.37]	1,49	[1.33-1.58]	0,43	[0.38-0.49]	0,52	[0.46-0.59]
Champagne-Ardenne	114	46848	2,43	[1.99-2.88]	2,75	[2.24-3.31]	0,83	[0.67-1.02]	0,83	[0.67-1.02]
Picardie	158	62068	2,55	[2.15-2.94]	2,65	[2.20-3.08]	0,87	[0.72-1.05]	0,86	[0.71-1.04]
Haute-Normandie	179	70531	2,54	[2.17-2.91]	2,67	[2.27-3.11]	0,86	[0.72-1.03]	0,85	[0.71-1.02]
Centre	249	112081	2,22	[1.95-2.50]	2,46	[2.08-2.71]	0,76	[0.64-0.89]	0,72	[0.61-0.84]
Basse-Normandie	211	69421	3,04	[2.63-3.45]	3,23	[2.76-3.71]	1,04	[0.88-1.23]	0,99	[0.84-1.18]
Bourgogne	216	72698	2,97	[2.58-3.37]	3,33	[2.78-3.87]	1,01	[0.86-1.20]	0,96	[0.81-1.13]
Lorraine	188	72526	2,59	[2.22-2.96]	3,01	[2.54-3.44]	0,88	[0.74-1.05]	0,94	[0.79-1.12]
Alsace	141	63950	2,20	[1.84-2.57]	3,14	[2.60-3.84]	0,75	[0.62-0.91]	0,98	[0.80-1.19]
Franche-Comté	132	45738	2,89	[2.39-3.38]	3,35	[2.71-3.92]	0,98	[0.81-1.20]	1,04	[0.85-1.27]
Pays de la Loire	400	161987	2,47	[2.23-2.71]	2,76	[2.40-2.98]	0,84	[0.73-0.97]	0,88	[0.77-1.02]
Bretagne	527	154615	3,41	[3.12-3.70]	3,69	[3.29-3.98]	1,16	[1.02-1.33]	1,12	[0.98-1.29]
Poitou-Charentes	242	96619	2,50	[2.19-2.82]	2,72	[2.36-3.09]	0,85	[0.73-1.00]	0,81	[0.69-0.95]
Aquitaine	430	185266	2,32	[2.10-2.54]	2,74	[2.46-3.03]	0,79	[0.69-0.91]	0,81	[0.70-0.93]
Midi-Pyrénées	393	156054	2,52	[2.27-2.77]	2,81	[2.49-3.08]	0,86	[0.74-0.99]	0,86	[0.75-0.99]
Limousin	133	36163	3,68	[3.05-4.30]	3,60	[3.01-4.33]	1,25	[1.03-1.53]	1,06	[0.87-1.30]
Rhône-Alpes	798	322762	2,47	[2.30-2.64]	2,96	[2.70-3.14]	0,84	[0.74-0.95]	0,97	[0.86-1.10]
Auvergne	217	68748	3,16	[2.74-3.58]	3,12	[2.63-3.49]	1,08	[0.91-1.27]	0,97	[0.82-1.15]
Languedoc-Roussillon	393	157281	2,50	[2.25-2.75]	3,35	[2.97-3.71]	0,85	[0.74-0.98]	0,95	[0.83-1.10]
Provence-Alpes-Côte d'Azur	742	303809	2,44	[2.27-2.62]	3,00	[2.70-3.18]	0,83	[0.73-0.94]	0,87	[0.76-0.98]
Corse	37	17927	2,06	[1.40-2.73]	2,35	[1.66-3.26]	0,70	[0.50-0.99]	0,70	[0.50-0.99]

<sup>a</sup>Prévalence brute de la PR dans l'échantillon (n échantillon = 2920945)

<sup>b</sup>Prévalence de la PR standardisée en population française de 18 ans et plus, sur le sexe (2 classes) et l'âge (11 classes), pour chaque région ; standardisation directe par méthode de la population type

<sup>c</sup>Intervalle de confiance calculé par méthode exacte (effectif < 10 dans au moins une des strates de standardisation)

<sup>d</sup>Odds ratio ajusté sur l'âge (3 classes : [18 à 39 ans], [40 à 59 ans] et [60 ans et plus]) et le sexe (2 classes) ; méthode de Mantel-Haenszel

<sup>e</sup>Odds ratio ajusté sur l'âge (2 classes : [18 à 49 ans] et [50 ans et plus]) et le sexe (2 classes) ; méthode de Mantel-Haenszel

OR Odds ratio ; PR Polyarthrite rhumatoïde

## VI. Consommations médicamenteuses

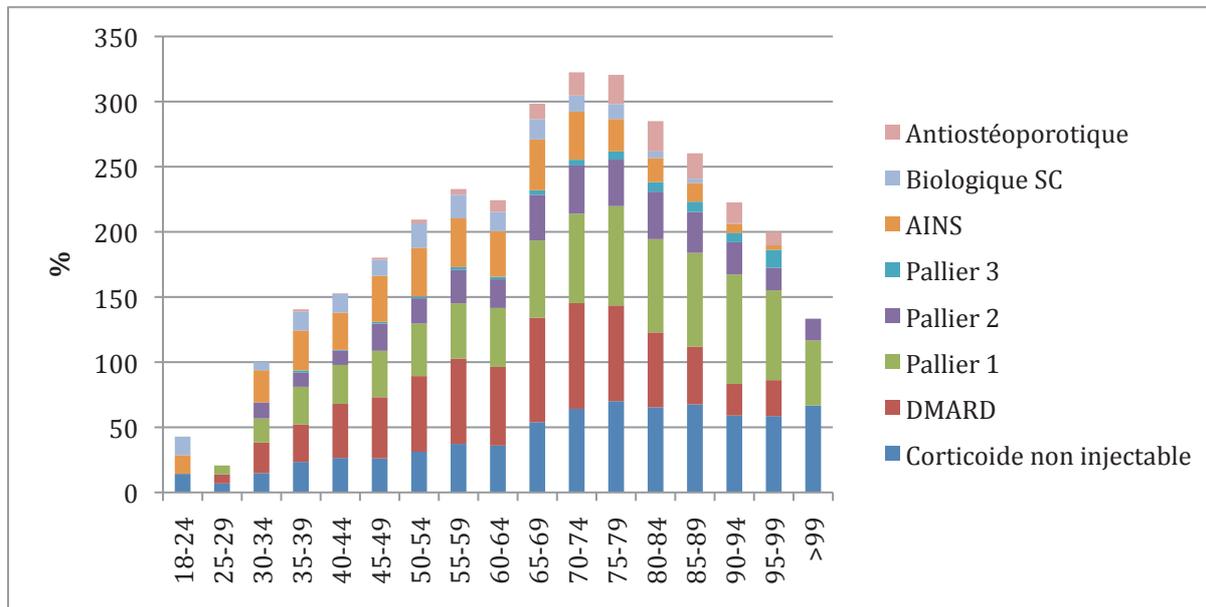
La consommation médicamenteuse à visée rhumatologique des 6.929 patients identifiés PR (3.155 hommes et 3.774 femmes) au sein de la population du RSI et affiliés au régime depuis plus d'un an a été estimée à partir des remboursements médicamenteux en pharmacie sur les 3 derniers mois avant la capture de la base de données, du 01/11/2012 au 31/01/2013 (Tableau 7, Figure 4). Environ 50% et 48% des patients recevaient respectivement une corticothérapie, et du méthotrexate.

**Tableau 7.** Consommations médicamenteuses à visée rhumatologique chez les patients identifiés en ALD PR dans la population du RSI.

	Patients traités % (n)		
	Tous (n=6929)	Femmes (n=3774)	Hommes (n=3155)
Corticoides oraux	47,8 (3314)	53,1 (2005)	41,5 (1309)
Sulfazalazine	2,7 (186)	2,6 (100)	2,7 (86)
Méthotrexate	48 (3325)	50,7 (1912)	44,8 (1413)
Plaquenil	5,3 (367)	6,9 (261)	3,6 (106)
Leflunomide	5,2 (362)	6,1 (230)	4,2 (132)
Anti-ostéoporotiques	12,4 (860)	18 (678)	5,8 (182)
Palier OMS 1	56,8 (3935)	67,1 (2533)	44,4 (1402)
Paliers OMS 2	28,4 (1970)	33,6 (1268)	22,3 (702)
Paliers OMS 3	4 (279)	5,7 (214)	2,1 (65)
AINS	30 (2079)	33,2 (1254)	26,1 (825)
Etanercept	6,8 (473)	7,5 (283)	6 (190)
Adalimumab	4,1 (286)	4,2 (157)	4,1 (129)
Certolizumab	0,8 (54)	1 (36)	0,6 (18)
Golimumab	0,3 (22)	0,3 (12)	0,3 (10)
Anakinra	0,1 (6)	0,1 (2)	0,1 (4)

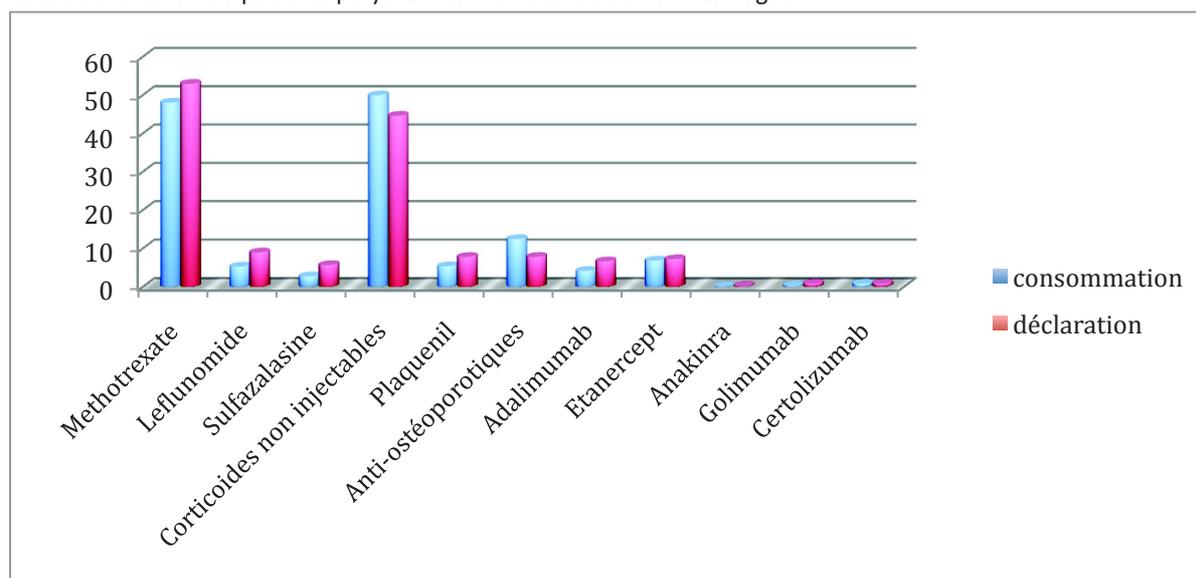
OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

**Figure 4.** Histogramme empilé (%) des consommations médicamenteuses à visée rhumatologique par tranches d'âge chez les patients en identifiés en ALD polyarthrite rhumatoïde dans la population du RSI de plus de 18 ans (n = 6.929).



L'étude de validité interne a permis de comparer la consommation médicamenteuse enregistrée dans la base de données du RSI et la consommation médicamenteuse réelle des patients interrogés dans le cadre de l'enquête menée sur les quatre régions françaises (Figure 5). On observe que les consommations de DMARDs à partir des retraits en pharmacies sont plus faibles que celles déclarées par les patients *via* le questionnaire par exemple pour le méthotrexate retraits en pharmacie évalués à 48% des patients contre 53% de patients pour les déclarations évaluées à partir du questionnaire. *A contrario*, on observe des consommations plus importantes de corticoïdes (retraits en pharmacie évalués à 47,8% des patients contre 45% de patients pour les déclarations évaluées à partir du questionnaire) et d'anti-ostéoporotiques.

**Figure 5.** Comparaison des consommations médicamenteuses de la population polyarthrite rhumatoïde du RSI versus échantillon de patients polyarthrite rhumatoïde du RSI interrogés.



## VII. Estimation de l'incidence annuelle

L'incidence annuelle moyenne de la PR sur la période de temps 2007-2012 dans la population des assurés du RSI (Tableau 8) est estimée à 31,3 pour 100,000 assurés. En effet, pendant la période de temps 2007-2012, 5.797 (2.371 hommes et 3.426 femmes) nouvelles déclarations d'ALD « PR » ont été effectuées auprès du RSI. L'incidence globale brute était de 47,7/100,000 chez les femmes et de 20,9/100,000 chez les hommes avec un pic d'incidence dans les tranches d'âge 70-79 ans et 80-89 ans pour les deux sexes (Figure 6). Il existait un ratio d'incidence annuelle brute pour la PR de 2,28 femmes pour un homme. Ce ratio diminuait avec l'âge (Figure 7).

**Tableau 8.** Incidence annuelle moyenne de polyarthrite rhumatoïde adulte pour 100.000 de 2007 à 2012 dans la population du RSI de plus de 18 ans.

Tranche d'âge	Incidence PR (total)		Incidence PR (femmes)		Incidence PR (hommes)	
	Nombre d'individus	/100000 (IC)	Nombre d'individus	/100000 (IC)	Nombre d'individus	/100000 (IC)
18-29	119	6 (5-7)	93	12 (9-14)	26	2 (1-3)
30-39	413	13 (11-14)	298	27 (24-30)	115	5 (4-6)
40-49	899	21 (20-22)	533	36 (33-39)	366	13 (12-14)
50-59	1413	38 (36-40)	786	60 (55-64)	627	27 (24-29)
60-69	1282	49 (46-51)	646	64 (59-69)	636	39 (36-42)
70-79	950	63 (59-67)	555	77 (71-84)	395	50 (45-55)
80-89	640	64 (59-69)	454	77 (70-84)	186	45 (39-52)
>89	81	36 (28-44)	61	38 (28-47)	20	32 (18-47)
Total	5797	31,3 (30,5-32,1)	3426	47,7 (46,1-49,3)	2371	20,9 (20,1-21,7)

Figure 6. Incidence annuelle pour 100.000 assurés par tranches d'âge.

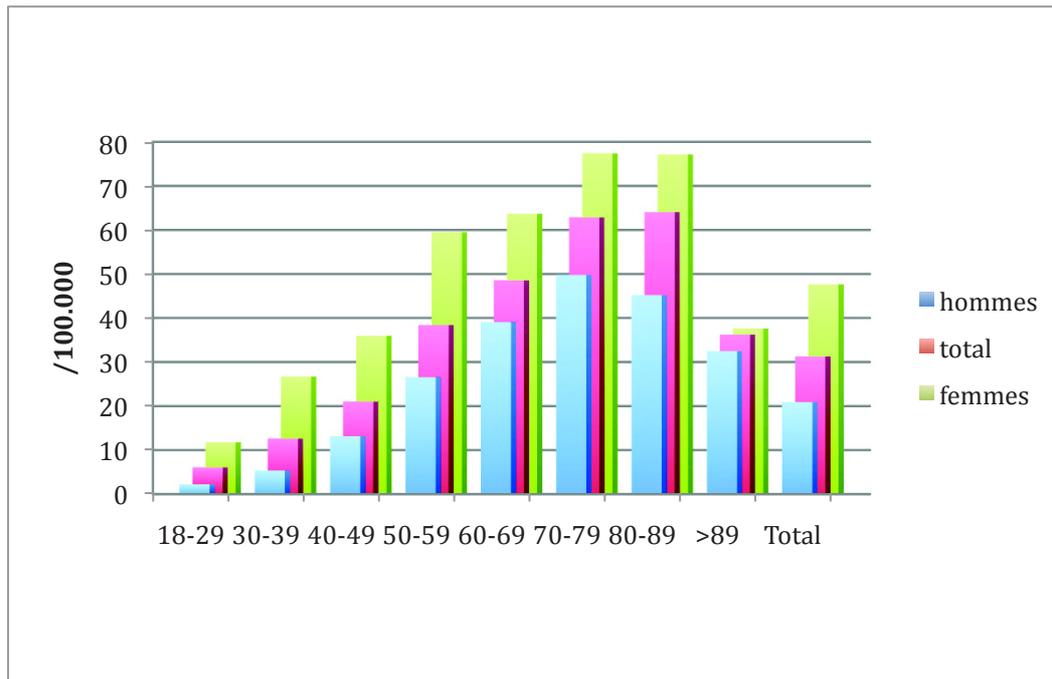
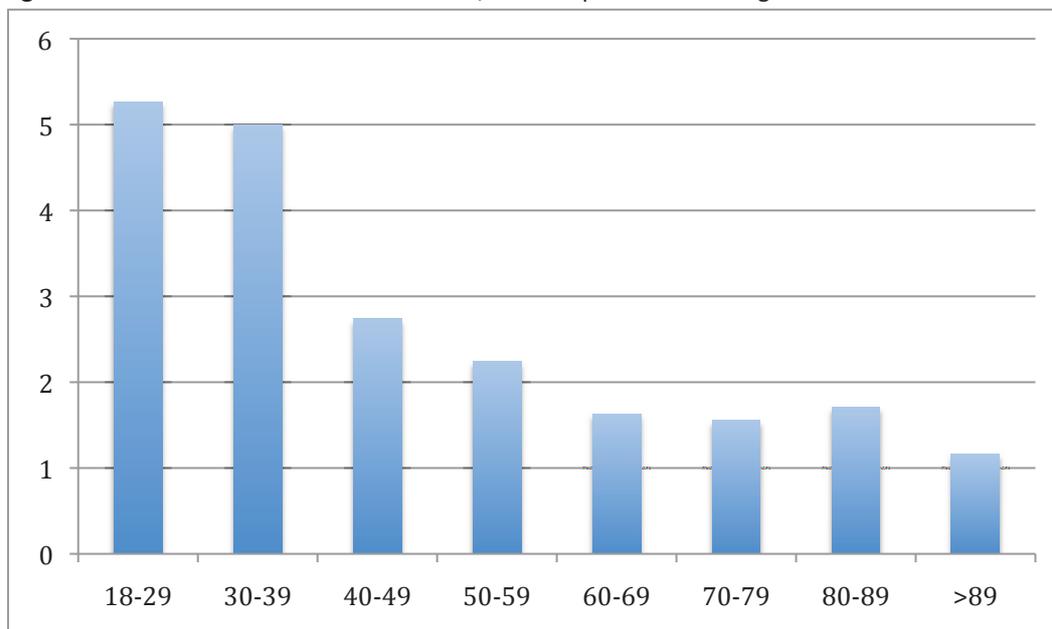


Figure 7. Ratio d'incidence annuelle Femme/Homme par tranches d'âge.



## DISCUSSION

L'objectif principal de notre étude épidémiologique et transversale était d'identifier de nouveaux facteurs de risque professionnels de la PR en recherchant une association entre une profession et le diagnostic de PR, à partir des données du régime des assurés du RSI. Le risque de développer une PR est plus élevé avec une exposition professionnelle déjà connue comme la silice, les huiles minérales, les pesticides, les solvants organiques et les vibrations. Pour la première fois, un risque significatif est retrouvé chez les boulangers, les commerçants d'alimentation et de détail, notamment de fruits et de légumes, les fleuristes, les fabricants de meubles et la menuiserie de bois et matières plastiques ainsi que chez les restaurateurs et les cafetiers.

### I. La base de données du RSI

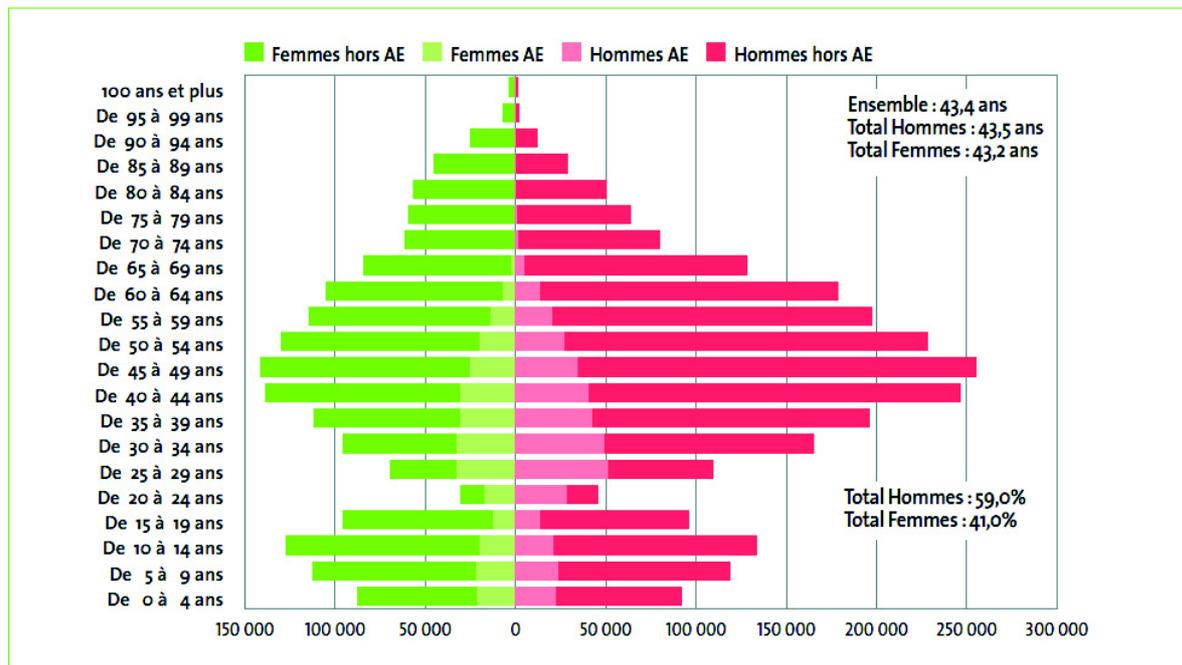
Le choix de la base de données s'est révélé intéressant pour l'étude des associations entre PR et exposition professionnelle car elle dispose d'un panel de professions variées notamment pour les artisans, industrielles et commerçantes. De plus, elle couvre une partie non négligeable de la population française (environ 6%). *De facto*, certaines professions connues comme à risque sont exclues puisqu'elle rentrent dans le cadre d'autre régime d'assurance maladie (ex : les agriculteurs). La carrière en tant qu'indépendant n'est qu'une étape dans le parcours professionnel. La durée moyenne de cotisation dans le régime est d'environ 11,5 ans pour les artisans et 9,5 ans pour les commerçants (hors créateurs et auto-entrepreneurs). La date d'étude a été fixée au 31/12/2012. Nous avons inclus les affiliés depuis plus d'un an car pour les nouveaux assurés lorsqu'il y a passage d'un régime à un autre, l'ancien régime continue souvent à rembourser des soins télétransmis quelques mois encore, tant que la carte Sesam Vitale n'est pas mise à jour. C'est donc pour éviter ce biais de classement que ce critère est appliqué.

Lorsqu'un indépendant cesse son activité, il a des droits gratuits pendant un an tant qu'il n'est pas inscrit à un autre régime pour une autre activité. Dans certains cas, il a des droits super-prolongés au-delà d'un an et cette prolongation peut aller

jusqu'en 2009. Il peut arriver que l'assuré concerné oublie d'avertir la caisse et que cette dernière manque de vigilance. Les assurés aux droits super-prolongés depuis longtemps n'ont plus de soins remboursés assez fréquemment. C'est pour éviter ce biais que les bénéficiaires aux droits super-prolongés au-delà du 31/12/2014 ont été exclus même si la raison de ces droits super-prolongés peut être une maladie. Il a semblé qu'ainsi le biais serait moindre et très inférieur à 1% d'après une requête faite sur la base de Haute Normandie.

De par la croissance récente du régime du RSI (afflux important d'auto-entrepreneurs et de leurs ayants droit), la structure d'âge et de sexe de la population est différente de celle de la population générale. En effet, la moyenne d'âge y est plus élevée : 43,4 ans au RSI contre 39,9 ans dans la population générale en 2012, avec plus d'actifs, moins de retraités et une nette prédominance masculine (59% des assurés) ce qui limite la généralisation de nos résultats à la population française.

**Figure 8.** Pyramide des âges de la population couverte en maladie par le RSI (AE = auto entrepreneur).



Source : RSI/Données au 31/12/2012 POP-SNT stock

## II. Choix des référentiels

Notre étude présente certains points forts, notamment sa puissance ainsi que l'utilisation de référentiels de classification nationaux et internationaux tels que la CIM-10.

### A. La CIM-10

La Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10<sup>e</sup> révision (connue sous la "CIM-10") a été utilisée pour identifier les patients en ALD PR. C'est une liste de classifications médicales codant notamment les maladies, signes, symptômes, circonstances sociales et causes externes de maladies ou de blessures, publiée par l'organisation mondiale de la santé (OMS). La liste des codes contient 14. 400 codes différents et permet de coder de nombreux diagnostics.

### B. La NAF

La nomenclature d'activités française (NAF) est une nomenclature statistique utilisée en France qui permet la codification de l'activité principale exercée (APE) dans l'entreprise ou l'association. Le code APE (appelé aussi code NAF) est un des codes INSEE. La codification initiale a été faite par l'INSEE sur des renseignements collectés par divers organismes (centre de formalité des entreprises, chambres consulaires, anciennes CMR), à partir des déclarations d'intention de l'indépendant quand il s'installait. Il peut donc y avoir un petit pourcentage d'erreurs dans la codification initiale mais il est *a priori* faible. Nous n'avons pas recherché les professions anciennes même si l'on pourrait en retrouver un petit nombre dans nos bases.

Lorsque l'indépendant change d'activité, la caisse a pu actualiser le code NAF si elle en a été avertie. C'est le cas en particulier lorsque l'indépendant artisan est devenu commerçant ou *vice versa*, cas où l'actualisation a lieu en général. Mais s'il s'agit d'une activité proche (exemple : charpentier devant couvreur, plombier devenant chauffagiste) ou si la caisse n'est pas avertie ou ne prend pas le temps de modifier le code NAF, l'actualisation est plus rare. Il s'agit du principal biais de classement. Il est difficile à estimer car aucune étude rigoureuse n'a été faite récemment sur le sujet. Notre expérience en Haute Normandie nous laisse penser

que le biais doit être très inférieur à 10% pour les erreurs majeures d'activité et inférieur à 20% pour le total des mauvaises codifications au 31/12/2012. Si l'on cherche les expositions même anciennes, le biais est sans doute moins important puisque les erreurs initiales par l'INSEE ne sont pas nombreuses et que l'assuré a exercé le métier retenu dans l'étude au moins durant la première période de son installation comme indépendant.

La catégorie professionnelle « Immobilier, location et services aux entreprises » a été choisie comme catégorie de référence pour le calcul statistique des OR car elle compte un grand nombre de sujets atteints de PR ; elle est aussi présumée ne pas induire d'exposition professionnelle. L'analyse des sous catégories retrouve des métiers avec peu exposition professionnelle (cf. annexe 3) : activités immobilières, activités de locations (véhicules, équipement, matériels), informatiques (conseil, logiciels, traitement de données, banque de données, entretien et réparation de matériel informatique), recherche en développement (science physique et naturelles, humaines et sociales), service aux entreprises (activité juridique, conseil, gestion, publicité, contrôle technique, sélection de personnel, enquête, service de nettoyage...). L'existence d'exposition induite professionnelle non prise en compte dans cette catégorie ne ferait que minimiser la significativité de nos résultats. Un test de régression logistique de Poisson a été tenté initialement mais non retenu devant le trop grand nombre de catégories professionnelles.

### C. La classification ATC

La classification ATC (*Anatomique, Thérapeutique et Chimique*) est utilisée pour classer les médicaments. C'est le *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* de l'OMS qui le contrôle. Les médicaments sont divisés en différents groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent et/ou leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques.

### III. Les biais

L'utilité de l'utilisation des bases de données d'assurances maladies pour l'étude de données épidémiologiques est couramment utilisée dans la littérature actuelle. Cette méthodologie a fait récemment l'objet de critiques à cause de biais importants lors de la codification des ALD, des professions et le manque de description des populations, l'absence d'évaluation d'un échantillon de la population source pour définir des résultats pré et post-test, l'absence d'évaluation de la sensibilité, la spécificité et des valeurs prédictives lors de l'utilisation de ces données (100,101). Notre étude présente en effet la plupart de ces défauts, et malheureusement de nombreux biais. Un biais de sélection puisque seules les PR déclarées en ALD sont prises en compte. Or, à cause d'un intitulé d'ALD restrictif "Polyarthrite évolutive grave", certaines formes légères ou non évolutives ne sont probablement pas déclarées. Un biais de classement existe à cause des erreurs de codification lors des attributions ALD. Celui-ci a été estimé à environ 9% par notre questionnaire envoyé aux patients. Il existe aussi un biais de confusion puisque seuls les ajustement sur l'âge et le sexe ont pu être réalisés. De plus, craignant une majoration des biais de classification et un manque de puissance, nous avons choisi de ne pas distinguer les PR dites FR+ et anti-CCP+ des polyarthrites dites « séronégatives », ce qui peut sous évaluer nos résultats étant donné que les expositions professionnelles ont été décrites comme majorant principalement les polyarthrites FR+ et anti-CCP+.

### IV. Extrapolation à l'ensemble de la population

Concernant la généralisation des résultats à l'ensemble de la population française, l'extrapolation est limitée dans la mesure où la structure de la population française n'est pas comparable à la structure de la population des bénéficiaires du RSI. Pour pallier en partie à ce problème et pour une partie des données, il a été réalisé une standardisation sur les données de la population française provenant de l'INSEE.

## V. Résultats de l'objectif principal

Les résultats retrouvés dans notre étude sont concordants avec les professions reconnues par le passé : augmentation significative du risque de PR chez les fabricants d'appareils médico-chirurgicaux (dont les prothésistes dentaires), métiers de la construction et une tendance chez les fabricants de produits minéraux non métalliques (verre, céramique) qui ont comme facteur d'exposition la silice minérale (54–57); augmentation significative du risque de PR chez les garagistes exposés aux huiles minérales (59,64,65). On retrouve une augmentation significative du risque de PR dans les métiers du transport exposés aux vibrations, exposition évoquée par Olsson *et al.* malgré l'absence d'hypothèse physiopathologique (65).

Les principales professions à risque non représentées dans notre étude sont les agriculteurs,) à cause de l'exposition aux pesticides. En effet, ces derniers bénéficient d'un régime professionnel particulier (régime agricole). D'autres professions peuvent être exposées aux huiles minérales ou aux solvants parmi les assurés du régime général (salariés) ou des régimes spéciaux (SNCF, RATP...).

Nos résultats mettent en avant l'identification de nouvelles professions à risque : boulangers, commerces d'alimentation, de fruits et légumes et de fleurs, menuiserie de bois et matières plastiques et dans la fabrication de meubles. L'augmentation du risque de PR retrouvée dans les commerces d'alimentation, de fruits et légumes et de fleurs était non décrite jusqu'alors et pourrait être en rapport avec une exposition régulière aux pesticides. L'augmentation du risque de PR dans la menuiserie de bois et matières plastiques et dans la fabrication de meubles est probablement en rapport avec une exposition aux solvants organiques. L'augmentation du risque retrouvée significative chez les boulangers chez lesquels une tendance a été observée auparavant (64) laisse penser qu'une exposition à la farine *via* les voies aériennes pourrait à l'instar du tabac, jouer un rôle dans cette profession.

D'autres résultats sont plus controversés. Les métiers de la coiffure sont significativement associés à la PR dans notre étude et dans celle de Olsson *et al.* qui évoquait les huiles minérales contenus dans les produits cosmétiques (64). Cette hypothèse est soutenue par l'étude de rats exposés aux produits cosmétiques par voie sous cutanée et percutanée développant des arthrites (102). Cette hypothèse est toutefois remise en question par l'étude de cohorte épidémiologique EIRA dans

laquelle l'utilisation de produits cutanés cosmétiques contenant des huiles minérales n'était pas associée au risque de PR. Cependant, cette étude était réalisée pour la recherche d'un risque rapporté à un usage ordinaire des produits cosmétiques à partir de réponses à un questionnaire, et non à un usage que l'on pourrait considérer comme intensif chez les coiffeurs ou les esthéticiennes. Ainsi, les métiers de la coiffure sont probablement quantitativement plus exposés que la population étudiée dans EIRA, et l'imputabilité des huiles minérales cosmétiques ou de certains solvants restent l'hypothèse la plus probable.

Quelques résultats non retrouvés dans la littérature et non expliqués par d'éventuelles expositions ont été trouvés dans notre étude, potentiellement en rapport avec les biais d'analyses multiples ou les biais de confusion notamment le tabac. Ainsi, les professions de la restauration, du commerce de détail d'habillement, de viandes, de livres et journaux ou de détails ne nous orientent pas vers de nouvelles expositions professionnelles.

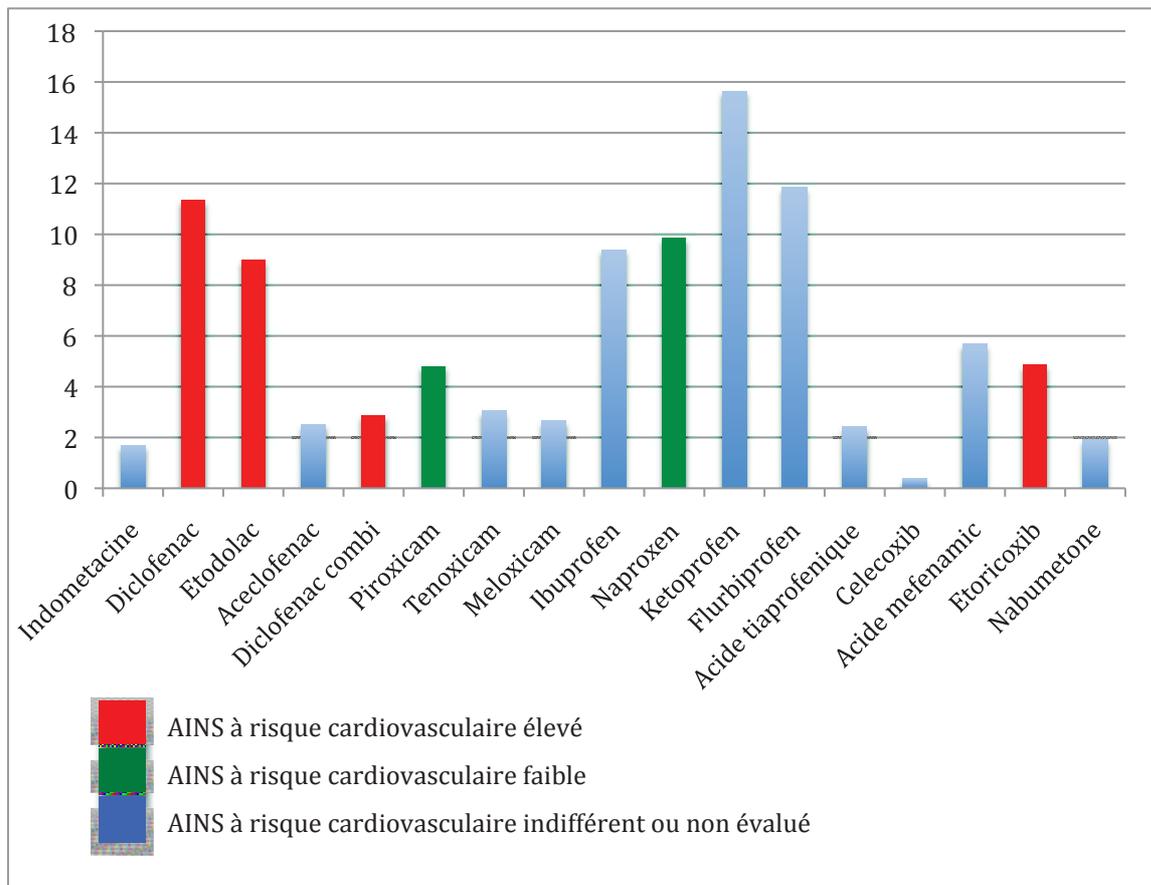
## VI. Résultats des objectifs secondaires

La prévalence globale est retrouvée à 0,24% dans notre étude. Celle-ci est légèrement plus faible que celle obtenue par une enquête téléphonique de Guillemain *et al.* (7) réalisée en 2001 qui retrouvait une prévalence à 0,31% après standardisation. Cependant, la prévalence globale standardisée n'ayant pas été calculée dans notre étude, cette dernière est probablement légèrement sous évaluée (population du RSI plus masculine et plus jeune par rapport à la population générale). Après standardisation des données régionales, les prévalences régionales sont peu disparates, autour de 0,3%, en dehors de la Bretagne et du Limousin dont la prévalence se situe à 0,36%. La prévalence en Ile de France est nettement plus basse (0,15%). Nos résultats sont différents de l'enquête téléphonique EPIRHUM-2 réalisée en 2001 (8) qui montre une forte disparité avec de faibles prévalences au Nord-ouest à 0,16% comparativement au Sud à 0,63%. A l'inverse, elles sont proches des résultats de l'étude nationale basée sur un échantillon de données de l'Assurance maladie menée en 2004 qui retrouve une prévalence nationale à 0,4% et une incidence à 20/100.000 habitants (103), ainsi qu'avec l'enquête régionale française la plus récente, réalisée en 2005 à partir des données de remboursement de l'Assurance Maladie du Nord-Pas-de-Calais qui estime la prévalence à 0,2% dans

le Nord-Pas-de-Calais. A l'échelle européenne, notre étude retrouve des valeurs d'incidence et de prévalence proches des résultats de l'étude espagnole où l'incidence était inférieure à 10/100.000 habitants (5) et l'étude italienne où prévalence était à 0,41% avec une incidence à 35/100.000 habitants (6).

L'ajustement sur l'âge et le sexe permet d'atténuer les disparités régionales d'âge. Cet ajustement a permis de mettre en évidence un gradient nord-sud significatif, retrouvé en Europe et en Amérique du Nord. Ce gradient n'existe pas en France en raison de la migration d'une grande majorité de personnes âgées dans le Sud de la France au moment de leur retraite. Une étude épidémiologique Suédoise récente rapporte pour la première fois dans un pays développé une incidence plus faible dans les zones de population dense (3), comme nous le constatons aussi dans notre étude en Ile-de-France.. Les ratios d'incidence retrouvés plus faibles que ceux décrits dans la littérature sont peut être en rapport avec la population bénéficiaire du RSI où les femmes sont en proportion plus souvent des ayants-droits comparativement aux hommes et donc moins exposés aux risques professionnels. Cependant, comme dans l'étude italienne, on retrouve un ratio femme/homme très élevé dans les tranches d'âge les plus jeunes, régressant progressivement dans les âges plus avancés. Les études épidémiologiques les plus récentes trouvent un taux d'incidence de la PR entre 70 et 79 ans entre 2006 et 2008 en Suède (3), entre 70 et 79 ans en 2011 en Italie (6). Notre étude est la première à distinguer la catégorie d'âge 80-89 ans, qui s'avère avoir une incidence identique à la catégorie 70-79 ans laissant penser que le pic d'incidence se situe vers 80 ans. Cependant, comme pour les études précitées, la méthodologie employée à partir des données d'assurance maladie a pu induire des biais de classification retentissant sur les taux d'incidence, et nos données n'ont pu être confrontées à une réalité clinique.

L'évaluation des consommations médicamenteuses dévoile une consommation médicamenteuse d'AINS de 30% en moyenne dans la population des PR du RSI, avec une consommation non négligeable chez les plus de 70 ans. Dans cette population à risque cardiovasculaire, il existe une forte consommation d'AINS associés à un risque cardio-vasculaire élevé (dicofénac, etoricoxib, etodolac) au détriment des AINS associés à un moindre risque cardio-vasculaire (naproxène et piroxicam) (104,105). Par ailleurs, les consommations d'AINS décrites dans notre étude correspondent à l'utilisation globale des AINS prescrits dans la population des patients PR sans distinction du type d'utilisation des AINS.

**Figure 9.** Part de la consommation des différents AINS dans la population PR du RSI (%)

Il existe une forte consommation de glucocorticoïdes au sein de notre population de PR, mais nos données ne permettent pas de distinguer les posologies consommées. Toutefois, la faible consommation d'anti-ostéoporotiques comparativement à la forte consommation de corticoïdes nous rappelle que la prévention du risque fracturaire ostéoporotique par traitement anti-ostéoporotique est insuffisante dans cette population à risque (106). Le taux de consommation de méthotrexate était évalué à 48%, taux faible par comparaison aux 67% de patients traités par méthotrexate dans la cohorte française ESPOIR pour l'étude et le suivi des polyarthrites indifférenciées récentes (107).

## CONCLUSION

Nous avons retrouvé un risque majoré de PR dans plusieurs professions en rapport avec les expositions professionnelles connues que sont la silice, les huiles minérales, les pesticides et les solvants organiques. Cette étude montre l'existence d'autres associations entre la PR et certaines professions. L'augmentation du risque de PR chez les fleuristes et les commerces d'alimentation de fruits et légumes pourrait être en rapport avec l'exposition cutanée aux pesticides. L'augmentation du risque de PR retrouvée chez les chauffeurs attribuée aux vibrations, de nouveau retrouvée dans notre étude, ainsi que l'augmentation du risque de PR chez les boulangers mériterait confirmation par une nouvelle étude prospective plus rigoureuse avant d'émettre de nouvelles hypothèses d'exposition professionnelle. Notre étude a permis une mise à jour des données épidémiologiques en France dans les limites de l'extrapolation de données provenant d'une base de donnée d'assurance maladie spécifique tel que le RSI. La prévalence et l'incidence sont comme attendues parmi les plus faibles d'Europe. Pour la première fois, nous montrons que l'incidence au sein de la population âgée des 80-89 ans est aussi élevée que dans la tranche des 70-79 ans.

La persistance d'une consommation élevée d'AINS à risque cardiovasculaire majeur retrouvé dans notre étude appelle à la vigilance dans nos prescriptions quotidiennes de surcroît chez les personnes âgées. La faible consommation d'anti-ostéoporotiques retrouvée chez les patients PR doit nous inciter à être plus vigilant pour prévenir le risque de fracture ostéoporotique

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Naz SM, Symmons DPM. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Oct;21(5):871–83.
2. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Dec;36(3):182–8.
3. Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, Lindblad S, Simard JF, Askling J. Incidence of Rheumatoid Arthritis in Sweden: A Nationwide Population-Based Assessment of Incidence, Its Determinants, and Treatment Penetration. *Arthritis Care Res*. 2013 Jun 1;65(6):870–8.
4. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1576–82.
5. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MÁ, Carmona L, Group\* SS. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology*. 2008 Jan 7;47(7):1088–92.
6. Rossini M, Rossi E, Bernardi D, Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, et al. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Italy. *Rheumatol Int*. 2014 May;34(5):659–64.
7. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005 Oct;64(10):1427–30.
8. Roux CH, Saraux A, Le Bihan E, Fardellone P, Guggenbuhl P, Fautrel B, et al. Rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies: geographical variations in prevalence in France. *J Rheumatol*. 2007 Jan;34(1):117–22.
9. Biver E, Beague V, Verloop D, Mollet D, Lajugie D, Baudens G, et al. Low and stable prevalence of rheumatoid arthritis in northern France. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2009 Oct;76(5):497–500.
10. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan 1;43(1):30–7.
11. Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2773–82.
12. Hensvold AH, Magnusson PKE, Joshua V, Hansson M, Israelsson L, Ferreira R, et al. Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive rheumatoid arthritis: an epidemiological investigation in twins. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):375–80.
13. MacGregor A, Ollier W, Thomson W, Jawaheer D, Silman A. HLA-DRB1\*0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis: increased association in men, young age at onset, and disease severity. *J Rheumatol*. 1995 Jun;22(6):1032–6.
14. Meyer JM, Evans TI, Small RE, Redford TW, Han J, Singh R, et al. HLA-DRB1 genotype influences risk for and severity of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999 May;26(5):1024–34.
15. Oen K, El-Gabalawy HS, Canvin JM, Hitchon C, Chalmers IM, Schroeder M, et al. HLA associations of seropositive rheumatoid arthritis in a Cree and Ojibway population. *J Rheumatol*. 1998 Dec;25(12):2319–23.
16. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis*

Res. 2002;4 Suppl 3:S265–72.

17. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception*. 1987 May;35(5):457–64.
18. Hernández Avila M, Liang MH, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, et al. Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. *Epidemiol Camb Mass*. 1990 Jul;1(4):285–91.
19. Hazes JM, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, de Vries RR, Cats A. Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Ann Rheum Dis*. 1990 Dec;49(12):980–2.
20. Heliövaara M, Aho K, Aromaa A, Knekt P, Reunanen A. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1993 Nov;20(11):1830–5.
21. Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, Dugowson CE, Daling JR. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiol Camb Mass*. 1994 Sep;5(5):525–32.
22. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, Brennan P, Barrett EM, Scott DG, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum*. 1997 Nov;40(11):1955–61.
23. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum*. 1999 May;42(5):910–7.
24. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999 Jan;26(1):47–54.
25. Mikuls TR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Kaslow RA, Shelton BJ, et al. Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women: results from the Iowa Women's Health Study. *Ann Rheum Dis*. 2002 Nov;61(11):994–9.
26. Krishnan E, Sokka T, Hannonen P. Smoking-gender interaction and risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(3):R158–62.
27. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis*. 2003 Sep;62(9):835–41.
28. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med*. 2006 Jun;119(6):503.e1–9.
29. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct;50(10):3085–92.
30. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):508–11.
31. Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, Källberg H, Rönnelid J, Lundberg I, et al. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1072–6.
32. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):38–46.
33. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgrén A-K, Nicholas AP, Zendman AJW, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in

- human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*. 2008 Oct;67(10):1488–92.
34. Mahdi H, Fisher BA, Källberg H, Plant D, Malmström V, Rönnelid J, et al. Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2009 Dec;41(12):1319–24.
35. Verpoort KN, Cheung K, Ioan-Facsinay A, van der Helm-van Mil AHM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Fine specificity of the anti-citrullinated protein antibody response is influenced by the shared epitope alleles. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):3949–52.
36. Snir O, Widhe M, von Spee C, Lindberg J, Padyukov L, Lundberg K, et al. Multiple antibody reactivities to citrullinated antigens in sera from patients with rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1 alleles. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):736–43.
37. Feitsma AL, van der Voort EIH, Franken KLMC, Bannoudi H el, Elferink BG, Drijfhout JW, et al. Identification of citrullinated vimentin peptides as T cell epitopes in HLA-DR4-positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):117–25.
38. Kolfenbach JR, Deane KD, Derber LA, O'Donnell C, Weisman MH, Buckner JH, et al. A prospective approach to investigating the natural history of preclinical rheumatoid arthritis (RA) using first-degree relatives of probands with RA. *Arthritis Rheum*. 2009 Dec 15;61(12):1735–42.
39. Bhatia SS, Majka DS, Kittelson JM, Parrish LA, Ferucci ED, Deane KD, et al. Rheumatoid factor seropositivity is inversely associated with oral contraceptive use in women without rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):267–9.
40. Hughes DA, Haslam PL, Townsend PJ, Turner-Warwick M. Numerical and functional alterations in circulatory lymphocytes in cigarette smokers. *Clin Exp Immunol*. 1985 Aug;61(2):459–66.
41. Robbins CS, Dawe DE, Goncharova SI, Pouladi MA, Drannik AG, Swirski FK, et al. Cigarette smoke decreases pulmonary dendritic cells and impacts antiviral immune responsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004 Feb;30(2):202–11.
42. Moszczyński P, Zabiński Z, Moszczyński P, Rutowski J, Słowiński S, Tabarowski Z. Immunological findings in cigarette smokers. *Toxicol Lett*. 2001 Jan 3;118(3):121–7.
43. Burton RC. Smoking, immunity, and cancer. *Med J Aust*. 1983 Oct 29;2(9):411–2.
44. Bermudez EA, Ridker PM. C-reactive protein, statins, and the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Prev Cardiol*. 2002;5(1):42–6.
45. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Oct;17(10):2167–76.
46. Tuomi T, Heliövaara M, Palosuo T, Aho K. Smoking, lung function, and rheumatoid factors. *Ann Rheum Dis*. 1990 Oct;49(10):753–6.
47. Abhishek A, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Deighton CM. Anti-TNF-alpha agents are less effective for the treatment of rheumatoid arthritis in current smokers. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2010 Jan;16(1):15–8.
48. Saevarsdottir S, Wedrén S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):26–36.
49. Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Wegner N, Wait R, Charles P, et al. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with

- bacterial enolase. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct;58(10):3009–19.
50. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol.* 2010 Dec;6(12):727–30.
51. Mikuls TR. Help stop tooth decay...and prevent RA? *J Rheumatol.* 2010 Jun;37(6):1083–5.
52. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC, et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol.* 2009 Jan;9(1):38–42.
53. Stolt P, Källberg H, Lundberg I, Sjögren B, Klareskog L, Alfredsson L, et al. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2005 Apr;64(4):582–6.
54. Sluis-Cremer GK, Hessel PA, Hnizdo E, Churchill AR. Relationship between silicosis and rheumatoid arthritis. *Thorax.* 1986 Aug;41(8):596–601.
55. Turner S, Cherry N. Rheumatoid arthritis in workers exposed to silica in the pottery industry. *Occup Environ Med.* 2000 Jul;57(7):443–7.
56. Klockars M, Koskela RS, Järvinen E, Kolari PJ, Rossi A. Silica exposure and rheumatoid arthritis: a follow up study of granite workers 1940-81. *Br Med J Clin Res Ed.* 1987 Apr 18;294(6578):997–1000.
57. Steenland K, Sanderson W, Calvert GM. Kidney disease and arthritis in a cohort study of workers exposed to silica. *Epidemiol Camb Mass.* 2001 Jul;12(4):405–12.
58. Seaman DM, Meyer CA, Kanne JP. Occupational and environmental lung disease. *Clin Chest Med.* 2015 Jun;36(2):249–68, viii – ix.
59. Sverdrup B, Källberg H, Bengtsson C, Lundberg I, Padyukov L, Alfredsson L, et al. Association between occupational exposure to mineral oil and rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(6):R1296–303.
60. Kleinau S, Erlandsson H, Holmdahl R, Klareskog L. Adjuvant oils induce arthritis in the DA rat. I. Characterization of the disease and evidence for an immunological involvement. *J Autoimmun.* 1991 Dec;4(6):871–80.
61. Cannon GW, Woods ML, Clayton F, Griffiths MM. Induction of arthritis in DA rats by incomplete Freund's adjuvant. *J Rheumatol.* 1993 Jan;20(1):7–11.
62. Lundberg I, Alfredsson L, Plato N, Sverdrup B, Klareskog L, Kleinau S. Occupation, occupational exposure to chemicals and rheumatological disease. A register based cohort study. *Scand J Rheumatol.* 1994;23(6):305–10.
63. Hellgren L. The prevalence of rheumatoid arthritis in occupational groups. *Acta Rheumatol Scand.* 1970 Apr;16(2):106–13.
64. Olsson AR, Skogh T, Wingren G. Occupational determinants for rheumatoid arthritis. *Scand J Work Environ Health.* 2000 Jun;26(3):243–9.
65. Olsson AR, Skogh T, Axelson O, Wingren G. Occupations and exposures in the work environment as determinants for rheumatoid arthritis. *Occup Environ Med.* 2004 Mar;61(3):233–8.
66. Li X, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic and occupational risk factors for rheumatoid arthritis: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *J Rheumatol.* 2008 Jun;35(6):986–91.
67. De Roos AJ, Cooper GS, Alavanja MC, Sandler DP. Rheumatoid arthritis among women in the Agricultural Health Study: risk associated with farming activities and exposures. *Ann Epidemiol.* 2005 Nov;15(10):762–70.
68. Parks CG, Walitt BT, Pettinger M, Chen J-C, de Roos AJ, Hunt J, et al. Insecticide use and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arthritis Care Res.* 2011 Feb;63(2):184–94.
69. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in

- Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum.* 1999 Mar;42(3):415–20.
70. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol.* 1994 Aug;33(8):735–9.
71. Karlson EW, Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 May;38(2):405–26.
72. Brun JG, Nilssen S, Kvåle G. Breast feeding, other reproductive factors and rheumatoid arthritis. A prospective study. *Br J Rheumatol.* 1995 Jun;34(6):542–6.
73. Merlino LA, Cerhan JR, Criswell LA, Mikuls TR, Saag KG. Estrogen and other female reproductive risk factors are not strongly associated with the development of rheumatoid arthritis in elderly women. *Semin Arthritis Rheum.* 2003 Oct;33(2):72–82.
74. Pikwer M, Bergström U, Nilsson J-A, Jacobsson L, Berglund G, Turesson C. Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Apr;68(4):526–30.
75. Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E, Agren A, Rantapää Dahlqvist S. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumatol.* 2010 Nov;39(6):454–60.
76. Nissen MJ, Gabay C, Scherer A, Finckh A, Swiss Clinical Quality Management Project in Rheumatoid Arthritis. The effect of alcohol on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010 May;62(5):1265–72.
77. Källberg H, Jacobsen S, Bengtsson C, Pedersen M, Padyukov L, Garred P, et al. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb;68(2):222–7.
78. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without autoantibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R133.
79. Scott IC, Tan R, Stahl D, Steer S, Lewis CM, Cope AP. The protective effect of alcohol on developing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2013 May;52(5):856–67.
80. Jin Z, Xiang C, Cai Q, Wei X, He J. Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Rheum Dis.* 2014 Nov;73(11):1962–7.
81. Linos A, Kaklamani VG, Kaklamani E, Koumantaki Y, Giziaki E, Papazoglou S, et al. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am J Clin Nutr.* 1999 Dec;70(6):1077–82.
82. Linos A, Kaklamani E, Kontomerkos A, Koumantaki Y, Gazi S, Vaiopoulos G, et al. The effect of olive oil and fish consumption on rheumatoid arthritis--a case control study. *Scand J Rheumatol.* 1991;20(6):419–26.
83. Shapiro JA, Koepsell TD, Voigt LF, Dugowson CE, Kestin M, Nelson JL. Diet and rheumatoid arthritis in women: a possible protective effect of fish consumption. *Epidemiol Camb Mass.* 1996 May;7(3):256–63.
84. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, Olsen SF, Tjønneland AM, Frisch M. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J Rheumatol.* 2005 Jul;32(7):1249–52.
85. Rosell M, Wesley A-M, Rydin K, Klareskog L, Alfredsson L, EIRA study group. Dietary fish and fish oil and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiol Camb Mass.* 2009 Nov;20(6):896–901.
86. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr.* 2002 Dec;21(6):495–505.
87. Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the

- literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Oct;35(2):77–94.
88. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004 Jan;50(1):72–7.
89. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlson EW, Benito-Garcia E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr;67(4):530–5.
90. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7):2143–9.
91. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, Popovic M, Dujic A, Mitrovic D, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 Aug;17(4):453–6.
92. Bergström U, Jacobsson L, Nilsson J-Å, Wirfält E, Turesson C. Smoking, low formal level of education, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2012 Nov 6;42(2):123–30.
93. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L, EIRA Study Group. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64(11):1588–94.
94. Costenbader KH, Chang S-C, Laden F, Puett R, Karlson EW. Geographic variation in rheumatoid arthritis incidence among women in the United States. *Arch Intern Med*. 2008 Aug 11;168(15):1664–70.
95. Vieira VM, Hart JE, Webster TF, Weinberg J, Puett R, Laden F, et al. Association between residences in U.S. northern latitudes and rheumatoid arthritis: A spatial analysis of the Nurses' Health Study. *Environ Health Perspect*. 2010 Jul;118(7):957–61.
96. Hart JE, Källberg H, Laden F, Bellander T, Costenbader KH, Holmqvist M, et al. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):888–94.
97. Hart JE, Laden F, Puett RC, Costenbader KH, Karlson EW. Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect*. 2009 Jul;117(7):1065–9.
98. Haq SA, Darmawan J, Islam MN, Uddin MZ, Das BB, Rahman F, et al. Prevalence of rheumatic diseases and associated outcomes in rural and urban communities in Bangladesh: a COPCORD study. *J Rheumatol*. 2005 Feb;32(2):348–53.
99. Joshi VL, Chopra A. Is there an urban-rural divide? Population surveys of rheumatic musculoskeletal disorders in the Pune region of India using the COPCORD Bhigwan model. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):614–22.
100. Ward MM. Estimating disease prevalence and incidence using administrative data: some assembly required. *J Rheumatol*. 2013 Aug;40(8):1241–3.
101. Widdifield J, Labrecque J, Lix L, Paterson JM, Bernatsky S, Tu K, et al. Systematic Review and Critical Appraisal of Validation Studies to Identify Rheumatic Diseases in Health Administrative Databases. *Arthritis Care Res*. 2013 Sep 1;65(9):1490–503.
102. Sverdrup B, Klareskog L, Kleinau S. Common commercial cosmetic products induce arthritis in the DA rat. *Environ Health Perspect*. 1998 Jan;106(1):27–32.
103. Kahn M-F. Can we estimate the incidence, prevalence, and outcomes of rheumatoid arthritis in France? *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2004 Mar;71(2):95–7.
104. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006 Oct 4;296(13):1633–44.
105. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory

Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. *PLoS Med.* 2011 Sep 27;8(9):e1001098.

106. Watt J, Thompson A, Le Riche N, Pope J. There is still a care gap in osteoporosis management for patients with rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2014 Jul;81(4):347–51.

107. Benhamou M, Rincheval N, Roy C, Foltz V, Rozenberg S, Sibia J, et al. The gap between practice and guidelines in the choice of first-line disease modifying antirheumatic drug in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *J Rheumatol.* 2009 May;36(5):934–42.

## ANNEXES

### **Annexe 1** : Liste codes CIM-10 sélectionnés pour l'identification PR

- (M05.0) Syndrome de Felty
- (M05.1) Maladie pulmonaire rhumatoïde (J99.0\*)
- (M05.2) Vascularite rhumatoïde
- (M05.3) Polyarthrite rhumatoïde avec atteinte d'autres organes et appareils
- (M05.8) Autres polyarthrites rhumatoïdes séropositives
- (M05.9) Polyarthrite rhumatoïde séropositive, sans précision
- (M06.0) Polyarthrite rhumatoïde séronégative
- (M06.3) Nodule rhumatoïde
- (M06.8) Autres polyarthrites rhumatoïdes précisées
- (M06.9) Polyarthrite rhumatoïde, sans précision

**Annexe 2 : Lettre d'information et questionnaire au patient**

«NOMFINAL» «LBPRENOM»  
«Ligne\_2\_Adresse»  
«Ligne\_3\_Adresse»  
«Ligne\_4\_Adresse»

Objet :

**Enquête sur les polyarthrites rhumatoïdes**

Rouen, le 12 septembre 2014

Madame, Monsieur,

Le Service Médical de votre caisse RSI participe à un travail de recherche sous la direction de la Faculté de médecine de Rouen. Ce projet –dont les résultats feront l'objet d'une thèse et de publications– a pour but de mieux connaître la polyarthrite rhumatoïde, ses causes, ses facteurs favorisants en particulier professionnels, ses modalités de traitement en France, les maladies associées. Une meilleure connaissance de la maladie est nécessaire à une meilleure prise en charge, à l'amélioration de l'état de santé des patients qui en souffrent et peut-être à une prévention.

Il vous est possible de nous aider en remplissant le questionnaire joint, et en le renvoyant avec l'enveloppe T jointe (inutile de la timbrer). Il est anonyme et votre refus éventuel de le remplir n'aura pas d'incidence sur vos remboursements.

Les renseignements recueillis ne seront jamais utilisés à d'autres fins. Vous pouvez avoir des renseignements complémentaires auprès de Mme DRUAUX au **02 32 08 55 72** ou du Dr LEROY au **02 32 08 55 10**.

Votre aide est plus précieuse que vous ne pourriez penser et je vous remercie à l'avance de votre participation.

Veillez recevoir, Madame, Monsieur, l'assurance de nos sincères salutations.

Le Médecin Conseil Régional du RSI

Docteur Michel LEROY

Votre année de naissance : ..... Votre sexe : Masculin  Féminin   
(Barrez la mention inutile)

1. Avez-vous une polyarthrite rhumatoïde? Oui Non
2. Etes-vous suivi par un rhumatologue ? Oui Non
3. Avez-vous déjà présenté des douleurs articulaires ? Oui Non
4. Avez-vous déjà eu une ou plusieurs articulations gonflées ? Oui Non
5. Avez-vous déjà eu un dérouillage matinal (raideur prolongée au réveil) ? Oui Non
6. Quel est votre profession actuelle (ou passée si vous venez de partir en retraite) ?
7. Quel est votre département de naissance? \_ \_ \_ \_ \_
8. Votre département actuel ? \_ \_ \_ \_ \_
9. Parmi les médicaments suivants indiquez ceux que vous prenez actuellement (ou dans les 3 derniers mois)

NOVATREX/IMETH/METOJECT (méthotrexate)	OUI	NON
ARAVA (léflunomide)	OUI	NON
SALAZOPYRINE (sulfasalazine)	OUI	NON
CORTICOIDES (prednisone,cortancyl)	OUI	NON
PLAQUENIL	OUI	NON
FORSTEO (teriparatide)	OUI	NON
BISPHOSPHONATES (fosamax, fosavance, adroavance...)	OUI	NON
HUMIRA (adalimumab)	OUI	NON
ENBREL (etanercept)	OUI	NON
KINERET (anakinra)	OUI	NON
SIMPONI (golimumab)	OUI	NON
CIMZIA (certolizumab)	OUI	NON
MABTHERA (rituximab) perfusion	OUI	NON
ORENCIA (abatacept) perfusion	OUI	NON
REMICADE (infliximab) perfusion	OUI	NON
ROACTEMRA (tocilizumab) perfusion	OUI	NON
ASPIRINE/KARDEGIC	OUI	NON

**10. Présentez-vous d'autres pathologies prises en charge à 100%?**

Accident Vasculaire Cérébral (type hémiplégié...)	OUI	NON
Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques (type anémies ...)	OUI	NON
Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques (artérite...)	OUI	NON
Insuffisance cardiaque, troubles du rythme graves, atteintes des valvules aortiques ou mitrales	OUI	NON
Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses (hépatite B ou C chronique)	OUI	NON
VIH, SIDA	OUI	NON
Diabète	OUI	NON
Maladie coronaire (angine de poitrine, infarctus...)	OUI	NON
Insuffisance respiratoire chronique grave (bronchite chronique, asthme grave...)	OUI	NON
Vascularites, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique	OUI	NON
Affections psychiatriques de longue durée	OUI	NON
Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives	OUI	NON
Sclérose en plaques	OUI	NON
Spondylarthrite grave	OUI	NON
Cancer, leucémie, lymphome...	OUI	NON

**Annexe 3 : Détails des professions de la catégorie professionnelle « Immobilier, location et services aux entreprises »**

701A Promotion immobilière de logements  
701B Promotion immobilière de bureaux  
701C Promotion immobilière d'infrastructures  
701D Supports juridiques de programmes  
701F Marchands de biens immobiliers  
702A Location de logements  
702B Location de terrains  
702C Location d'autres biens immobiliers  
703A Agences immobilières  
703C Administration d'immeubles résidentiels  
703D Administration d'autres biens immobiliers  
703E Supports juridiques de gestion de patrimoine  
711A Location de courte durée de véhicules automobiles  
711B Location de longue durée de véhicules automobiles  
711Z Location de véhicules automobiles  
712A Location d'autres matériels de transport terrestre  
712C Location de matériels de transport par eau  
712E Location de matériels de transport aérien  
713A Location de matériel agricole  
713C Location de machines et équipements pour la construction  
713E Location de machines de bureau et de matériel informatique  
713G Location de machines et équipements divers  
714A Location de linge  
714B Location d'autres biens personnels et domestiques  
721Z Conseil en systèmes informatiques  
722A Edition de logiciels (non personnalisés)  
722C Autres activités de réalisation de logiciels  
722Z Réalisation de logiciels  
723Z Traitement de données  
724Z Activités de banques de données  
725Z Entretien, réparation machines de bureau et matériel informatique  
726Z Autres activités rattachées à l'informatique  
731Z Recherche-développement en sciences physiques et naturelles  
732Z Recherche-développement en sciences humaines et sociales  
741A Activités juridiques  
741C Activités comptables  
741E Etudes de marché et sondages  
741G Conseil pour les affaires et la gestion  
741J Administration d'entreprises  
742A Activités d'architecture  
742B Métreurs, géomètres  
742C Ingénierie, études techniques  
743A Contrôle technique automobile  
743B Analyses, essais et inspections techniques  
744A Gestion de supports de publicité  
744B Agences, conseil en publicité  
745A Sélection et mise à disposition de personnel  
745B Travail temporaire  
746Z Enquêtes et sécurité  
747Z Activités de nettoyage  
748A Studios et autres activités photographiques  
748B Laboratoires de développement et de tirage  
748D Conditionnement à façon  
748F Secrétariat et traduction

748GRoutage  
748HCentres d'appel  
748JOrganisation de foires et salons  
748KServices annexes à la production



## RESUME

**Titre de la thèse :** Facteurs de risque professionnel, prévalence géographique, incidence et consommation médicamenteuse dans la polyarthrite rhumatoïde en France en 2012.

### Résumé :

**Introduction :** L'objectif principal de cette étude épidémiologique était la mise en évidence des professions associées à la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les objectifs secondaires comprenaient une estimation de la prévalence, de l'incidence, et des consommations médicamenteuses.

**Matériels et méthodes :** Nous avons utilisé la base de donnée du régime social des indépendants en France au 31/12/2012. Les données extraites des assurés de plus de 18 ans (n = 2.920.945) comprenaient l'âge, le sexe, la région, les remboursements en pharmacie et la profession selon la nomenclature d'activité française chez les actifs. Les patients PR étaient identifiés par les codes de leur affection longue durée.

**Résultats :** Nous avons identifié 6.929 patients PR dont 2.237 actifs. Après ajustement, on retrouvait un OR significativement plus élevé dans les catégories : construction (OR = 1,81 ; 95% CI = 1,52-2,16), transport (OR = 1,66 ; 95% CI = 1,26-2,18) ; commerce et réparation automobile (OR = 1,56 ; 95% CI = 1,14-2,13) ; hôtellerie et restauration (OR = 1,47 ; 95% CI = 1,25-1,74), manufacture (OR = 1,5 ; (IC 95% = 1,30-1,87) et pour les professions : boulangers (OR = 1,81 ; 95% CI = 1,27-2,59), coiffeurs (OR = 1,49 ; 95% CI = 1,19-1,86), fleuristes (OR = 1,86 ; 95% CI = 1,18-2,93), fabricants de meubles (OR = 1,63, 95% CI = 1,14-2,33), et fabricants d'appareils médicochirurgicaux (OR = 3,25, 95% CI = 1,90-5,58). La prévalence était de 0,24% avec des différences régionales. L'incidence annuelle était de 31/100.000 habitants. Les consommations médicamenteuses variaient avec l'âge.

**Conclusion :** Les données obtenues sont concordantes avec la littérature. L'augmentation significative du risque de PR chez les boulangers et les fleuristes n'avait jamais été décrite.

**Mots-clés :** polyarthrite rhumatoïde, épidémiologie, professions, exposition professionnelle, prévalence, incidence.