Influence du poids sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde : étude prospective sur douze mois

Alexandre Schlosser

▶ **To cite this version:**

Alexandre Schlosser. Influence du poids sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde : étude prospective sur douze mois. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02319087

HAL Id: dumas-02319087

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02319087

Submitted on 17 Oct 2019

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.

Faculté de médecine de Nice
Université Sophia Antipolis
Année universitaire 2017-2018

INFLUENCE DU POIDS SUR L'ACTIVITE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE : ETUDE PROSPECTIVE SUR 12 MOIS

Thèse présentée et soutenue publiquement
Le 18 Septembre 2018
Par Alexandre SCHLOSSER
Né le 31/12/1989 à Mulhouse
Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Président du jury :	Pr. Véronique BREUIL
Assesseurs :	Pr. Liana EULLER-ZIEGLER
	Dr. Christine ALBERT
Directeur de thèse :	Pr. Christian ROUX

Faculté de médecine de Nice
Université Sophia Antipolis
Année universitaire 2017-2018

INFLUENCE DU POIDS SUR L'ACTIVITE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE : ETUDE PROSPECTIVE SUR 12 MOIS

Thèse présentée et soutenue publiquement
Le 18 Septembre 2018
Par Alexandre SCHLOSSER
Né le 31/12/1989 à Mulhouse
Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Président du jury :	Pr. Véronique BREUIL
Assesseurs :	Pr. Liana EULLER-ZIEGLER
	Dr. Christine ALBERT
Directeur de thèse :	Pr. Christian ROUX

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	**M. BAQUÉ Patrick**
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M DELLAMONICA Jean Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme AMSELLE Danièle
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc
M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CANIVET Bertrand
M. CASSUTO Jill-patrice
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DESNUELLE Claude
M. DOLISI Claude
M. FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. GRIMAUD Dominique
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André
M. JOURDAN Jacques
M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. ORTONNE Jean-Paul
M. PRINGUEY Dominique
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. ZIEGLER Gérard

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert Hépato	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick Anatomie -	Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS- PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas Anatomie	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain Bactériologie-	Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme	SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	HURST Samia	Thérapeutique (48.04)
M.	PAPA Michel	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale (53.03)
Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS **Page 10**

LEXIQUE **Page 14**

INTRODUCTION DE LA THESE **Page 15**

OUR STUDY **Page 18**
- Abstract **Page 19**
- Introduction **Page 20**
- Patients and Methods **Page 21**
- Results **Page 23**
- Conclusion and discussion **Page 33**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES **Page 35**

SERMENT D'HIPPOCRATE **Page 41**

RESUME EN FRANCAIS **Page 42**

REMERCIEMENTS

A mon maître et Président du jury :

Madame le Professeur Véronique BREUIL

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.
Je tiens à vous témoigner ma gratitude et ma reconnaissance pour votre accueil à mon arrivée à Nice, pour vos enseignements tout au long de mon internat, pour votre soutien et votre bienveillance qui m'ont été précieux.

A mes maîtres et juges :

Madame le Professeur Liana EULLER-ZIEGLER

Merci de me faire le plaisir et l'honneur de participer à ce jury. Merci pour votre bonne humeur et votre disponibilité en toute circonstance.

Madame le Docteur Christine ALBERT

Merci d'avoir accepté de m'accompagner dans les derniers moments de ce travail, cela me touche vraiment. Merci pour tout ce que tu m'as apporté pendant l'ensemble de mon parcours à Cannes.

A mon maître et Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Christian ROUX

Un grand merci pour votre aide précieuse et indispensable dans la réalisation de cette thèse, votre accompagnement, vos conseils et votre disponibilité durant ces deux années de travail, mais également tout au long de mon internat. Ce fut pour moi un honneur et un plaisir d'avoir pu travailler sur cette étude avec vous.

A mes maîtres et condisciples :

A l'ensemble du service de rhumatologie du CH Cannes, un grand merci pour ces trois semestres passés avec vous, pour votre accueil, pour votre confiance, pour votre travail exemplaire, pour votre bonne humeur et votre solidarité, Merci aux secrétaires Fabienne et Laura, à toutes les Aides-soignantes (merci notamment à Elodie pour son soutien) et ASH, aux infirmières / infirmiers Sylvie, Anne, Sabrina, Tiago et Bérangère. J'ai adoré travailler avec vous, vous êtes toutes et tous de belles personnes. Au Docteur Bolla merci pour votre accueil et vos enseignements. Une pensée également pour l'équipe de diabétologie, les Docteurs Bouhriba, Moreanu, Guerin et Simion, aux infirmières Cassandra, Clémence, Natacha, Marianne et Magali.

A mes co-internes durant ces trois semestres : Guenièvre merci pour ta bonne humeur, Kévin merci pour tes conseils précieux et ta sérénité, Hélène ma compatriote ! ☺ Merci pour ton sourire à toute épreuve, ta bonne humeur, ton soutien, Camille merci pour ton dynamisme, ton efficacité et ta joie de vivre, Elsa merci pour ton aide précieuse et ton soutien.

Aux Docteurs Johanna Azulay et Christine Albert, un grand merci pour la confiance que vous m'avez accordée, pour votre bienveillance, pour vos multiples enseignements et pour votre chaleureux accueil. Merci pour les connaissances et les valeurs que vous m'avez transmises. Vous êtes maintenant des amies à l'image des chefs que vous avez été pour moi ! Merci beaucoup !

Au service de rhumatologie du CHU de Nice, Merci pour votre aide et vos conseils pendant ces deux semestres. Merci à mes différents chefs pour leur bienveillance. A Adeline pour ta bonne humeur, à Aurore pour ta rigueur, à Laura pour l'ensemble de tes conseils, à Yacine pour ton phlegme à toute épreuve, à Nathalie pour ton dynamisme et ton optimisme, à Johanna pour ta douceur. Merci à mon co-interne de secteur Antoine, pour cet excellent semestre passé à tes côtés, merci pour tout ce que tu m'as appris, à mes collègues de bureau Aurore et George pour votre bonne humeur et votre aide dans les moments de stress.

A mes co-internes de rhumatologie, pour certaines déjà devenues mes chefs : Adeline, Laura, Lindsay, Elsa, Lauren, Aurore, Stéphanie, Marion, Marie Charlotte, Fabien et Jeremy, et bien sûr Bénédicte ma co-interne de promo, merci pour votre soutien dans les bons moments comme dans les plus difficiles.

Au service de Médecine Interne / Infectiologie / Oncologie du CH Cannes : au Docteur Elea Blanchouin, merci pour tout ce que tu m'as appris, pour ta bonne humeur et ton dynamisme exceptionnel (comme tu le dis : « à jamais » !), au Docteur Régis Kaphan, merci pour tous tes enseignements et ton calme à toute épreuve, aux Docteurs Mateo Vassallo et Nicolas Weiss, merci pour votre bonne humeur et vos conseils précieux dans le maniement des antibiotiques. Merci à l'ensemble de l'équipe soignante pour votre soutien et votre joie de vivre, à Aurélie pour nous avoir si gentiment couvés avec Hélène. Merci à ma co-interne Hélène pour ce super semestre passé à tes côtés, ta bonne humeur, ta motivation, ton aide précieuse, nos fous rires !

A l'équipe médicale du Centre Hélio Marin de Vallauris, et tout particulièrement à l'équipe du 5eme étage, aux Docteurs Arnaud Bertaux et Cédric Baillet, merci de m'avoir accompagné dans mes premiers pas d'interne, à Aurélie qui m'a pris sous son aile, à mes co-internes Xavier, Romain, FX, Dalila et David, une belle équipe pour entrer du bon pied dans l'internat.

Au service de Médecine Physique et de Réadaptation du CHU de Nice qui m'accueille pour mon dernier semestre. Merci au Professeur Fournier et aux Docteurs Fornari et Blanc. Merci à mes co-internes Camille, Gautier et Imad.

A l'équipe des urgences du CH Cannes, merci pour votre aide au cours de toutes ces gardes parfois difficiles.

A tous ceux que j'ai croisés au cours de l'internat et qui m'ont tous apporté un petit quelque chose.

A tous ceux que je vais encore croiser durant mes dernières semaines d'interne.

A l'équipe de rhumatologie du CHU de Strasbourg, au Professeur Gottenberg, merci de m'avoir donné le goût de la rhumatologie et de m'avoir mis le pied à l'étrier. Une pensée aux Docteurs Chatelus et Sordet qui m'ont initié à la rhumatologie.

A mes amis strasbourgeois pour ces belles années d'externat : Arthur, Guillaume, Gauthier, Clément, Thomas. A l'équipe des sous colles Guillaume, Gauthier et Caroline.

A mes collègues précieux de la P1 Olivier et Clément.

A mes amis de l'internat de l'Archet.

A Roxane Fabre, biostatisticienne au CHU de l'Archet, pour l'énorme travail qu'elle a réalisé dans l'analyse de mes données et le rendu des résultats.

A ma famille et mes amis :

A mes parents, Papa et Maman, sans qui rien n'aurait été possible. Merci pour votre soutien sans faille et votre amour indéfectible pendant ces 11 années d'étude. Merci pour votre présence indispensable depuis toutes ces années, de Brunstatt à Nice, en passant par Strasbourg. Je ne serais pas là aujourd'hui sans vous. Je vous aime tant.

Merci Papa pour ton aide précieuse dans la mise en forme de tout ce travail.

A mon frère Maxime, parce que les liens du sang sont les plus forts. Je suis tellement fier de la personne que tu es devenue. Continue sur cette voie, tu as tant de talent. A ta moitié Carole, vous rayonnez tellement ensemble. Vivement le mariage !

A mes grands-parents, les Papys (René et Claude) et Mamies (Marlyse et Denise), qui m'ont toujours encouragé et que j'adore, merci pour votre amour.

A ma tante et marraine Eliane, merci pour ton aide précieuse et ton remarquable travail pour traduire cette thèse en anglais.

A ma cousine Agathe, mes cousins Clément et Martin.

A tante sœur Charlotte.

A mon parrain Hubert, à Danielle, Myriam, Sylvie, Arnaud, Valentine, ma filleule Adélaïde, François.

A François-Xavier, merci pour ton soutien et ton aide pendant nos semestres en commun, merci pour ton amitié.

A mes amis de toujours Philippe et Olivier, depuis tout petits.

A Caroline, merci pour nos pauses café au milieu de la nuit lors de nos gardes à Cannes et pour tes conseils précieux en ophtalmologie.

A Melissa, merci pour ton aide précieuse pour le recueil des données de l'étude, et pour la récupération des dossiers.

A ceux que j'ai oubliés et qui, je l'espère, ne m'en voudront pas.

LEXIQUE

ACPA / Ac anti CCP: Anticorps anti peptides citrullinés

ACR: American College of Rheumatology

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRP: C-Reactive Protéine

DAS 28: Disease Activity Score 28

DMARDS: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

EULAR: European League Against Rheumatism

FR: Facteurs Rhumatoïdes

HAS : Haute autorité de Santé

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PR: Polyarthrite Rhumatoïde

TNF: Tumor Necrosis Factor

VS : Vitesse de sédimentation

INTRODUCTION THESE

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques (1 ; 49). On estime la prévalence de la PR à 0.8% de la population adulte en Europe et en Amérique du Nord, pour une incidence allant de 20 à 140/100 000 personnes (2). En France, une étude la situe à 0.4% (3). Elle touche plus particulièrement la femme entre 40 et 60 ans. Il s'agit d'une maladie auto-immune d'étiologie plurifactorielle mêlant facteurs environnementaux, génétiques, hormonaux, immunologiques ou encore psychologiques (4). Le diagnostic de la PR repose sur des arguments cliniques (arthralgies d'horaire inflammatoire, polyarthrite bilatérale et symétrique, déformations articulaires, terrain), biologiques (syndrome inflammatoire biologique, présence de facteurs rhumatoïdes et d'anticorps anti-CCP / ACPA) et radiographiques (érosions osseuses, géodes, déminéralisation épiphysaire en bandes). Nous disposons de critères de classification récemment révisés par le Collège Américain de Rhumatologie (ACR) et la Ligue Européenne contre les Rhumatismes (EULAR) pour nous aider au diagnostic (5).

La PR est une maladie chronique d'évolution lentement progressive, entrecoupée de phases de poussée, allant vers une destruction articulaire irréversible et des manifestations extra-articulaires pluri-viscérales. Cette évolution est responsable d'un handicap fonctionnel important expliquant que la PR soit considérée comme un véritable problème de santé publique. On estime que près de la moitié des patients atteints de PR ont un handicap fonctionnel majeur nécessitant l'arrêt de leur activité professionnelle (6). Plusieurs études ont montré qu'après 5 ans d'évolution, les personnes atteintes de la PR perdaient près de 10% de leur activité initiale (7; 8).

La prise en charge de la PR a néanmoins bénéficié d'avancées notables ces dernières années avec le développement de nouvelles thérapeutiques comme les biomédicaments, permettant de mieux contrôler l'évolution naturelle de la pathologie et de réduire le recours à des traitements aux très nombreux effets indésirables. Selon les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), l'objectif de la prise en charge, notamment au début de l'évolution de la PR, est maintenant l'obtention à court terme de la rémission, ou au moins d'un faible niveau d'activité dans le but de limiter ou prévenir les lésions articulaires et le handicap irréversible ainsi que les manifestations systémiques, notamment cardiovasculaires et osseuses (9).

Actuellement, la prise en charge thérapeutique de la PR s'articule autour du recours aux Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARDS) dont le chef de file est le METHOTREXATE. Ces traitements classiques de la PR, dans lesquels on retrouve également le LEFLUNOMIDE, la SALAZOPYRINE et l'HYDROXYCHLOROQUINE ont récemment été associés à de toutes nouvelles thérapeutiques : les biothérapies. Ces thérapies ciblées, pour la plupart des anticorps mono-clonaux de synthèse, permettent de cibler directement des cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, interleukine-6 …) et des effecteurs cellulaires de la cascade inflammatoire comme les lymphocytes B et T, qui jouent un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la PR. L'essor de ces thérapeutiques a permis d'améliorer considérablement le pronostic de la PR, grâce notamment à un suivi serré des patients et une escalade thérapeutique rapide. Les rémissions sont maintenant

fréquentes au cours de la PR et peuvent être atteintes dans près de 50% des cas contre seulement 10 à 25% auparavant (10 ; 11).

L'évaluation de l'activité clinique de la PR est actuellement bien codifiée et repose soit sur les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) et l'on parle de patients répondeurs ACR 20%, ACR 50% ou ACR 70 % en fonction de l'importance de cette réponse, soit sur les critères européens de l'EULAR basés sur le score d'activité DAS 28 (10 ; 11). Le suivi évolutif de la pathologie est clinique (douleurs articulaires, présence de synovites, handicap fonctionnel), biologique (paramètres inflammatoires comme la Protéine C-réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation VS) et radiographique (recherche de destructions articulaires comme les érosions osseuses). Nous faisons classiquement appel à un indice appelé le DAS 28 (Disease Activity Score) prenant en compte 28 articulations périphériques (Articulations Metacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes proximales, Poignets, Coudes, Epaules et Genoux) parmi lesquelles nous dénombrons celles qui sont douloureuses et celles qui sont gonflées, un paramètre inflammatoire (VS ou CRP) et une évaluation par le malade de sa douleur et du retentissement de sa pathologie mesurée par l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) (12).

Dans nos sociétés modernes, le surpoids, et à fortiori l'obésité, sont de plus en plus fréquents et constituent un véritable problème de santé publique en raison de leur effet délétère dans de nombreuses maladies chroniques, majorant la morbi-mortalité de ces pathologies, le retentissement fonctionnel pour les patients et le coût pour la société (13 ; 14 ; 15). En 2009, pour l'étude Obépi-Roche, la prévalence de l'obésité (Indice de Masse Corporelle IMC $\geq$ 30 kg/m²) chez les adultes français de 18 ans et plus était de 14,5 % et celle du surpoids (25 $\leq$ IMC < 30 kg/m²) de 31,9 %.La prévalence de l'obésité était plus élevée chez les femmes (15,1 %) que chez les hommes (13,9 %).Elle augmentait avec l'âge dans les deux sexes avec un pic pour la tranche d'âge 55-64 ans. Dans cette tranche d'âge, elle était de 20,1 % chez l'homme et de 19,5 % chez la femme. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, la proportion de personnes ayant une obésité était de 17,9 % et celle des personnes en surpoids était de 41,2 %. Au niveau mondial, on estime à 35% la proportion de la population en surpoids (16).

L'obésité se définit par un excès de tissu adipeux. Le rôle de celui-ci dans la physiopathologie et l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est encore discuté (17 ; 18). La prévalence de l'obésité dans la PR est estimée entre 18% et 31% (19 ; 20). Récemment, une grande étude américaine prospective a montré que l'obésité augmentait le risque de développer une PR de 40 à 70% (21). Plusieurs études ont montré que l'obésité était corrélée à une évolution défavorable de la PR et à une pathologie plus sévère et plus active (22). Les patients obèses auraient 40% de chance en moins d'atteindre la rémission par rapport aux patients non obèses (23). Néanmoins, d'autres travaux semblent montrer au contraire que l'obésité semblerait ralentir l'évolution de la PR au cours des premières phases de la pathologie (24). Il est notamment évoqué l'hypothèse que l'obésité protégerait contre les destructions articulaires induites par la PR (25 ; 26 ; 27), et ce par la production de cortisol qui est une puissante substance anti-inflammatoire (28).

Les explications à ces constatations restent actuellement encore floues. Le tissu adipeux blanc est un organe endocrine qui libère dans la circulation sanguine de nombreuses molécules que l'on appelle les adipokines ou adipocytokines (leptine, resistine, adiponectine, visfatine …) (29) qui elles-mêmes stimulent l'expression de cytokines pro-inflammatoires jouant un rôle clé dans la physiopathologie des rhumatismes inflammatoires chroniques et notamment de la PR (30) : il s'agit tout particulièrement du Tumor Necrosis Factor alpha (TNFA alpha) ou encore des interleukines 1 et 6 (31). L'excès de production de ces cytokines induit par le surpoids serait ainsi à l'origine d'un

état inflammatoire basal majoré chez les patients obèses, ce qui entrainerait une augmentation de l'activité et de la sévérité de la PR. Cette hypothèse semble confirmée par le fait que les individus obèses non atteints par la PR ont des taux sériques de marqueurs inflammatoires plus élevés que les individus non obèses (32).

Par ailleurs, plusieurs études ont montré que certaines thérapeutiques utilisées dans la PR, et notamment les bio-médicaments comme les anti-TNF alpha, avaient une efficacité moindre chez les patients obèses ou en surpoids (33). Au contraire, deux études ont montré que l'obésité n'affectait pas les réponses thérapeutiques à l'Abatacept (34) et au Tocilizumab (35). Cette constatation n'est pas encore clairement expliquée. L'inflammation majorée induite par le tissu adipeux pourrait contre-balancer l'effet bénéfique de traitements qui ont pour principale activité un effet anti-inflammatoire. On peut également envisager que les patients obèses présentent un volume de distribution du médicament augmenté et que la perte d'efficacité des biothérapies serait liée à des concentrations plasmatiques inférieures en comparaison aux patients non-obèses (64).

Ces résultats permettent d'envisager des pistes intéressantes pour compléter la prise en charge thérapeutique des patients atteints de PR. Une réduction pondérale pourrait favoriser l'obtention d'une rémission de manière directe par la diminution de l'activité inflammatoire de l'organisme et de manière indirecte en optimisant l'efficacité des traitements médicamenteux (36). Les avancées pour le patient et la société seraient indéniables avec un retentissement fonctionnel minoré et une diminution du coût global de prise en charge de la PR.

L'objectif de notre étude est double. Dans un premier temps, nous nous intéresserons à l'influence du poids sur l'activité de la PR. Nous chercherons également à déterminer l'effet d'une variation pondérale sur le retentissement de ce rhumatisme inflammatoire chronique à 12 mois. Dans un second temps, nous examinerons l'influence de ces variations pondérales sur l'efficacité de plusieurs traitements de la polyarthrite rhumatoïde à 12 mois. Pour cela, nous avons pu recueillir des données provenant de patients atteints d'une PR traités au CHU de Nice.

OUR STUDY

ABSTRACT

Introduction: The role of adipose tissue in the pathophysiology of rheumatoid arthritis (RA) remains debatable. Several studies have shown that obesity is associated with an increased risk of RA and increased severity. The effect of systemic inflammation caused by excess weight is thought to be key. The impact of obesity on the efficacy of treatments is also debated. The purpose of our study is to evaluate the influence of weight on RA activity over 12 months of monitoring.

Method: Patients were selected from a prospective observational single-centre cohort of patients with RA who were monitored at Nice University Hospital between 2001 and 2017. Only some of the data were collected retrospectively. Patients included were 18 years of age or older, treated with a DMARD and/or biotherapy, met the ACR/EULAR 2010 RA diagnosis criteria and had active RA according to the EULAR criteria. The clinical response was evaluated after 12 months of treatment. The primary efficacy endpoint was a decrease in the DAS28-ESR greater than or equal to 1.2. The secondary efficacy endpoint was the proportion of patients achieving clinical remission according to EULAR.

Results: 307 out of 425 screened patients were included in the study. Multivariate analysis showed that only CRP was a significant predictor of response to treatment (adjusted OR = 0.98 [0.95; 1.00] p = 0.034). The study of the group of patients given biotherapy showed that the factors influencing response to treatment in a univariate analysis were being female (p = 0.047; OR = 0.45 [0.20; 0.97]) and biotherapy, mainly Tocilizumab (p = 0.005; OR = 2.7 [1.37; 5.45]). Weight did not appear to influence the response to any type of treatment (p = 0.136 in patients not receiving biotherapy, p = 0.724 in patients receiving biotherapy). Among patients taking a TNF-alpha blocker, there was no significant difference between different types of treatment (p = 0.390).

Conclusion: In our study, weight does not influence RA activity and does not appear to be a predictor of response to treatment.

INTRODUCTION

It is currently accepted that white adipose tissue is responsible for systemic inflammation through its significant production of pro-inflammatory cytokines such as leptin, adiponectin, TNF-alpha or different interleukins (29; 37). This inflammation contributes to the development and severity of rheumatoid arthritis (RA) (38; 39). Nevertheless, the link between obesity and RA remains controversial and debated (17; 18). Several studies have shown an increased risk of developing RA with obesity (40; 41). Inversely, a recent study shows that a high Body Mass Index (BMI) in men is associated with a lower risk of developing RA, but not in women (42). In addition, several studies show that obesity has a protective effect in the early stages of the disease (24; 43) and a more deleterious effect later on (44; 45).

The effect that obesity has on response to treatment is also still debated. Recent studies have reported that obesity has a negative effect on the clinical efficacy of several biotherapies (33; 26). However, to our knowledge, this effect is only reported with TNF-alpha blockers and more specifically with Infliximab, Adalimumab and Etanercept, which are less sensitive to the BMI (33; 46). On the other hand, as far as non-TNF-alpha blockers biologics for RA are concerned, other studies show that excess fat does not appear to influence response to treatment, either with Tocilizumab (35; 47) or Abatacept (34).

The purpose of our study is to evaluate the influence of weight on rheumatoid arthritis activity and treatment efficacy after 12 months in our cohort. Secondarily, we looked for a specific effect on each type of treatment, be it synthetic DMARDs or biologicals, and we studied weight changes during treatment.

PATIENTS AND METHODS

STUDY POPULATION

The study participants were selected from a prospective observational single-centre cohort previously described (53) of patients with rheumatoid arthritis monitored at Nice University Hospital between 2001 and 2017 (53). The patients received regular clinical, biological and radiological monitoring. Clinical and biological data were collected at each visit to the centre during monitoring: age, gender, weight, height, BMI, the C-reactive protein value (CRP in mg/L), the Disease Activity Score for 28 joints with the erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR), erosive or non-erosive status, seropositivity (whether or not citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) and/or rheumatoid factors (RF) are present), whether or not a DMARD is used (and if so, which one: Methotrexate or Leflunomide) and whether or not biotherapies are used, and which type (TNF-alpha inhibitor (with the Infliximab, Adalimumab and Etanercept subtypes), Abatacept, Tocilizumab or Rituximab). Some data such as BMI and data needed to assess disease activity had to be collected retrospectively. The study was authorised by the French Data Protection Authority (CNIL).

To be included in the study, patients had to be at least 18 years of age, treated with a DMARD and/or biotherapy, meet the American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 rheumatoid arthritis diagnosis criteria (5) and have active RA according to the EULAR criteria (48).

Erosive rheumatoid arthritis was defined as the presence of erosions in the hands, wrists and/or feet on X-rays.

The Body Mass Index was calculated as the ratio Weight in kilograms divided by Height squared in square metres. According to the World Health Organization (WHO), a normal BMI was defined as a value strictly less than 25 kg/m², excess weight as a value between 25 kg/m² and 30 kg/m² and obesity as a value greater than or equal to 30kg/m².

The clinical response was evaluated after 12 months of treatment. The primary efficacy endpoint was a decrease in the DAS28-ESR greater than or equal to 1.2. The secondary efficacy endpoint was the proportion of patients achieving clinical remission according to EULAR. Clinical remission according to the EULAR was defined as a DAS28-ESR below 2.6.
The "responder" patient group corresponded to all patients who, at 12 months, had a DAS28-ESR below 2.6 or a decrease in DAS28-ESR greater than or equal to 1.2 between M0 and M12. The "non-responder" patient group corresponded to all patients who, at M12, had a DAS28-ESR greater than or equal to 2.6 and a decrease in DAS28-ESR of less than 1.2 between M0 and M12.

STATISTICAL ANALYSIS

A description of the data was produced by giving the mean and standard deviation for the quantitative data, and the frequency and percentage for the qualitative variables.
Baseline data were compared between patients with a baseline BMI <25, patients with a BMI between 25 and 30, and patients with a BMI >30.

The data were compared using the t-test or Anova test for quantitative variables, and Chi-square tests for multivariate variables.

To look at the relationship between BMI and improvement (decrease in DAS28 > or = 1.2) or Remission (DAS28 M12 < or = 2.6) at M12, a logistic regression was applied. Variables with a p-value <0.10 were kept to construct the multivariate model. Variables such as age, gender and seropositivity were forced in the final model.

Variables with a p-value <0.005 are considered significant. 95% confidence intervals (CI) were shown. The statistical analyses were performed using the open-source software R i386 3.3.1.

RESULTS

Characteristics of the patients with Rheumatoïd Arthritis (RA) at baseline and at M12

425 screened patients were included in our study. The Body Mass Index (BMI) and the disease activity were available at M12 for 307 patients (72.2%) (Table 1). There was no significant difference between included and non included patients regarding gender, age and disease activity when this was available (data not shown). At M0, the average BMI was equal to 26.7 kg/m² (standard deviation = 5.51 kg/m²). According to the definition from the WHO (54), the number of patients with a normal weight, excess weight and obesity was respectively 123 (40.1%), 114 (37.1%) and 70 (22.8%). The average dose of Méthotrexate was 14 mg/week (standard deviation = 3.2). Patient characteristics by BMI subgroups were not different at M0 (Table 1).

Table 1:

Baseline characteristics of patients with rheumatoid arthritis by body mass index category

Characteristics	BMI < 25kg/m2 n = 123	BMI 25-30kg/m2 n = 114	BMI > 30kg/m2 n = 70	P value
Age, mean +/-SD years	64,96 +/- 15,45	66,99 +/- 14,06	67,34 +/- 12,68	0,427
Gender (female) n. (%)	107 (87,0)	94 (82,5)	60 (85,7)	0,610
Size (m) +/- SD	1,60 +/- 0,07	1,60 +/- 0,09	1,59 +/- 0,09	0,468
Weight (kg) +/- SD	56,27 +/-8,41	70,89 +/- 8,37	85,92+/- 11,38	<0,001
csDMARD n. (%)				0,074
Methotrexate (MTX) only	15 (12,2)	28 (24,6)	14 (20)	
Methotrexate & Biological	92 (74,8)	71 (62.3)	53 (75.7)	
Without	16 (13,0)	15 (13,2)	3 (4,3)	
bDMARD n. (%)				0,096**
1. Anti TNF alpha	34 (27,6)	22 (19,3)	14 (20,0)	
*1.1. INF**	*15 (44,1)*	*13 (59,1)*	*10 (71,4)*	
*1.2. ETA**	*11 (32,4)*	*7 (31,8)*	*0 (0,0)*	
*1.3. ADA**	*8 (23,5)*	*2 (9,1)*	*4 (28,6)*	
3. Tocilizumab (TCZ)	36 (29,3)	25 (21,9)	23 (32,9)	
4. Abatacept (ABA)	32 (26,0)	27 (23,7)	12 (17,1)	
5. Mabthera (MAB)	6 (4,9)	12 (10,5)	7 (10,0)	
Without	15 (12,2)	28 (24,6)	14 (20,0)	
ACPA and/or FR positive n. (%)	106 (86,2)	89 (78,1)	62 (88,6)	0,110
Erosive RA n. (%)	101 (82,1)	91 (79,8)	53 (75,7)	0,567
DAS 28 VS n. (%)				0,407
> 2,6	78 (63,4)	80 (70,2)	50 (71,4)	
< 2,6	45 (36,6)	34 (29,8)	20 (28,6)	

* Percentage calculated on the number of patients treated with anti TNF alpha

** Khi2 test without considering the different types of anti TNF alpha

The distribution of BMI into three groups at M12 differs according to the treatment (p = 0.007) with a BMI usually less than 25 kg / m² for patients on biologic anti TNF alpha, Tocilizumab or Abatacept, compared to patients without biotherapy or with Mabthera treatment (Table 2).

<u>Table 2</u> : Distribution of the BMI at M0 and M12 according to treatment

	Without biologic (n=57)		TNF alpha blockers(n=70)		Tocilizumab (n=84)		Abatacept (n=71)		Mabthera (n=25)				
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	p-value*	p-value**	p-value***
BMI M0 kg/m²											0,096	0,285	
< 25	15	26,3	34	48,6	36	42,9	32	45,1	6	24,0			
25-30	28	49,1	22	31,4	25	29,8	27	38,0	12	48,0			
>30	14	24,6	14	20,0	23	27,4	12	16,9	7	28,0			
BMI M12 kg/m²											**0,007**	0,212	
< 25	11	19,3	34	48,6	36	42,9	33	46,5	5	20,0			
25-30	29	50,9	19	27,1	24	28,6	20	28,2	13	52,0			
>30	17	29,8	17	24,3	24	28,6	18	25,4	7	28,0			
Delta BMI (M12 - M0)													
			0,49	[1,77]	0,21	[1,79]	0,04	[1,34]	0,14	[2,51]			0,492

* Khi 2 Test including patients without biologics

* Khi 2 Test excluding patients without biologics

*** Anova

Influence of weight on disease activity at M12

Univariate analysis of the factors associated with the disease activity at M12 didn't show any significant difference in regard to age, gender, treatment (DMARDS and biologics), the seropositivity, the erosive character and the BMI in three classes. The only significant difference observed in the univariate analysis affects the CRP at M12 (not responder patients : 8.79 +/- 13.39 ; responder patients : 5.65 +/- 11.57 ; p = 0.028).

Multivariate analysis confirmed the significant interaction between the CRP and the disease activity (p = 0.034) (Table 3). These results were adjusted regarding age, gender, CRP at M12, seropositivity and BMI.

By patients with only synthetic DMARDS (n = 57), multivariate analysis adjusted on age, gender and BMI found no significant influence on disease activity.

By patients with biologics (n = 250), the multivariate analysis found only a significant influence of the gender (p = 0.047, OR adjusted = 0.45 IC at 95% = [0.20; 0.97]) and regarding treatments, only Tocilizumab has an influence compared to the TNF alpha blockers (p = 0.005, OR adjusted = 2.70 IC à 95% = [1.37; 5.45]). These results are adjusted for age, seropositivity and BMI at M12 (Table3). Weight did not seem to influence the therapeutic response at M12.

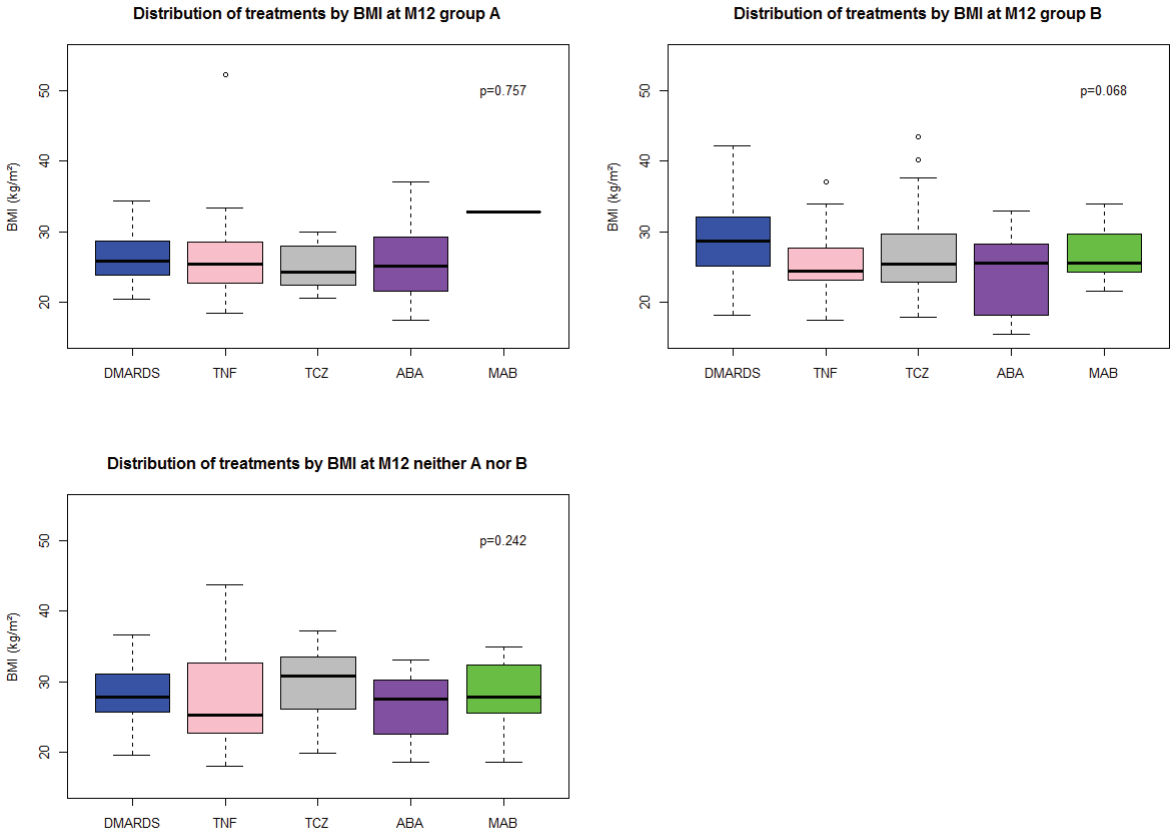
A complementary analysis has been done for patients with TNF alpha blockers. This analysis didn't show any significant difference between the various TNF alpha blockers (Infliximab, Adalimumab, Etanercept) (p = 0.390, data not shown)

Table 3 : Logistic regression of factors influencing the disease activity (DAS 28) at M12

		All patients (n=307)			Patients without biologics (n=57)			Patients with biologics (n=250)		
		odds ratio	IC 95%	P	odds ratio	IC 95%	P	odds ratio	IC 95%	P
Age		1,01	[0,99 ; 1,02]	0,412	1	[0,95 ; 1,06]	0,856	1,02	[1 ; 1,03]	0,204
CRP		0,98	[0,95 ; 1]	**0,034**						
Gender	Male	1			1			1		
	Female	0,57	[0,29 ; 1,11]	0,12	0,92	[0,19 ; 4.46]	0,911	0,45	[0,2 ; 0,97]	**0,047**
Seropositivity		1,01	[0,54 ; 1,88]	0,97	2.91	[0,67 ; 5.94]	0,174	0,74	[035 ; 1,52]	0,41
BMI	< 25	1			1					
	25 - 30	0,77	[0,45 ; 1,33]	0,354	0,31	[0,06 ; 1,34]	0,126	1,05	[0,56 ; 1,97]	0,875
	>30	0,93	[0,52 ; 1,65]	0,794	0,85	[0,16 ; 4.18]	0,841	0,83	[0,44 ; 1,57]	0,562
DMARDS										
Biologics	TNF alpha blockers (n=70)							1		
	TCZ (n= 84)							2,7	[1,37 ; 5,45]	**0,005**
	Abatacept (n= 71)							1,19	[0,6 ; 2,37]	0,616
	Mabthera (n= 25)							0,89	[0,34 ; 2,32]	0,82

BMI values at M12 were compared according to the different treatments by differentiating patients into three groups (Group A: “responder” patients; Group B: remission according to EULAR, excluding Group A; Group C: “non responder” patients). There is no significant difference in these three groups. These data were represented graphically using boxplot (Figure 1).

<u>Figure 1 :</u> Box plot analysis of treatment response in patients with rheumatoid arthritis. Distribution of BMI by treatment.



<u>Legend</u> :

- <u>Group A</u> : Decrease of DAS 28 > or equal 1.2 and DAS 28 < 3.2, excluding group B
- <u>Group B</u> : DAS 28 < 2.6 (remission according to EULAR)
- <u>Group C</u> : No clinical response (patient neither in A nor B)

BMI evolution between M0 and M12 and relation with evolution of rheumatoid arthritis activity

Average BMI at M0 was 26.68 kg/m² (standard deviation = 5.22 kg/m²). At M12, it was equal to 26.92 kg/m² (standard deviation = 5.51 kg/m²)

We observed a significant BMI evolution between M0 (average BMI = 26.68 kg/m², standard deviation = 5.22 kg/m²) and M12 (average BMI = 26.92 kg/m², standard deviation = 5.51 kg/m²) going in the direction of weight gain ($p = 0.017$). In addition, there was a significant evolution of DAS 28 VS, meanwhile in the direction of an improvement in activity with an average DAS 28 at 3.44 at M0 (standard deviation = 1.45) and at 2.99 at M12 (standard deviation = 1.37) ($p < 0.001$).

On the other hand, there was no correlation between Delta BMI (M0-M12) and Delta DAS 28 (M0-M12) (Pearson coefficient = 0.006, $p = 0.916$). The variation in weight between M0 and M12 did not influence the variation of DAS 28 between M0 and M12 and thus the activity of RA.

Regarding the evolution of the Delta BMI (M0-M12) according to the type of biotherapy (Tocilizumab, Abatacept, Mabthera, TNF alpha blockers), we did not find a different evolution according to the biotherapy ($p = 0.492$).

Significant changes in BMI were observed between M0 and M12, coming with an increase in BMI for patients, with DMARDS ($p = 0.017$) and for patients on biotherapy ($p = 0.037$) (Table 4). On the other hand, according to the biotherapies, a modification of the BMI was noted only in the group of subjects with anti TNF alpha biotherapies ($p = 0.024$) (Table 4).

Table 4: BMI and DAS 28 evolution between M0 et M12

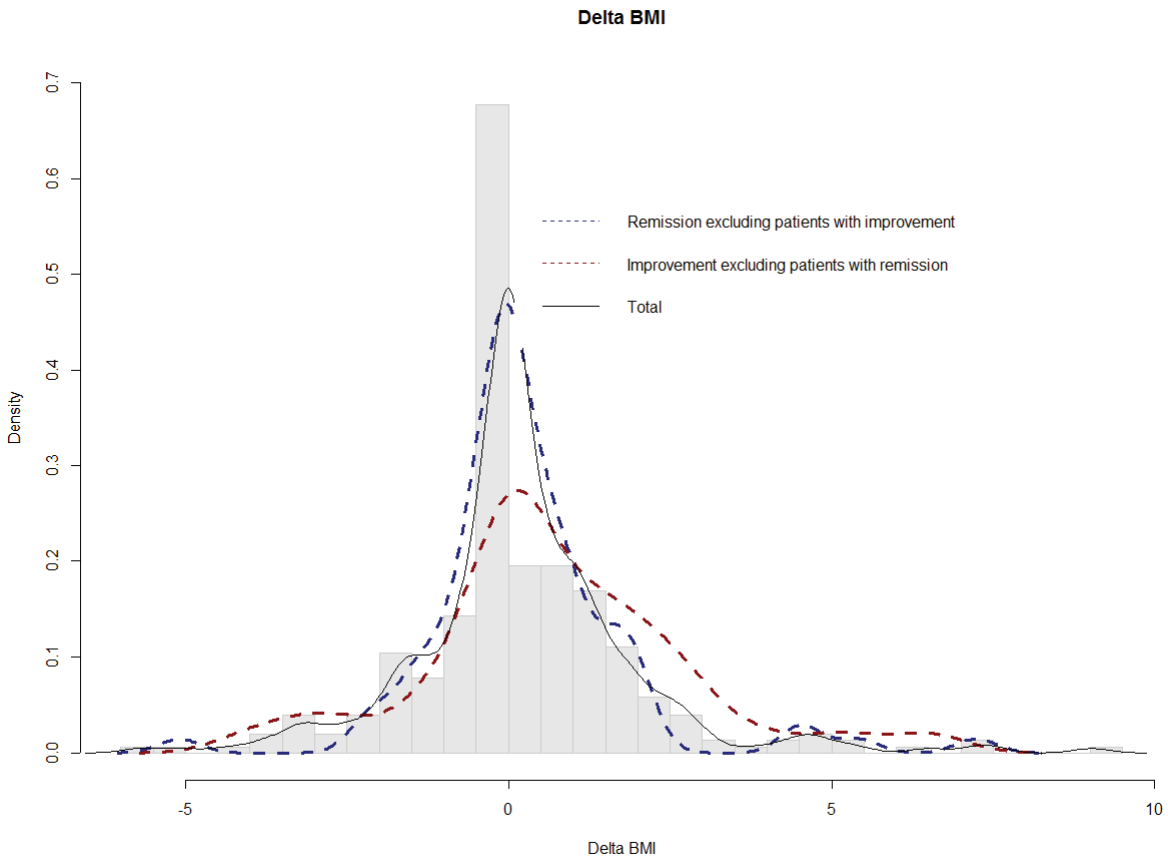
Treatments	BMI M0 mean [SD]	BMI M12 mean [SD]	DAS28 M0 mean [SD]	DAS28 M12 mean [SD]	Delta BMI mean [SD]	Delta DAS28 mean [SD]	P*	P**	P***
sDMARDS (n=273)	26,90 [5,20]	27,15 [5,46]	3,51 [1,44]	3,02 [1,40]	0,25 [1,70]	-0,49 [1,42]	**0,017**	**<,001**	0,773
All Biologics (n=250)	26,37 [5,30]	26,60 [5,60]	3,43 [1,38]	2,94 [1,38]	0,23 [1,76]	-0,49 [1,44]	**0,037**	**<,001**	0,818
TNF alpha blockers (n=70)	26,28 [5,77]	26,77 [6,43]	3,81 [1,43]	3,26 [1,28]	0,49 [1,77]	-0,55 [1,48]	**0,024**	**0,003**	0,200
Tocilizumab (n=84)	26,74 [5,27]	26,95 [5,44]	2,83 [1,45]	2,36 [1,35]	0,21 [1,79]	-0,46 [1,55]	0,288	**0,007**	0,549
Abatacept (n=71)	25,53 [5,10]	25,57 [5,20]	3,62 [1,42]	3,09 [1,30]	0,04 [1,34]	-0,53 [1,36]	0,800	**0,002**	0,480
Mabthera (n=25)	27,75 [4,38]	27,89 [4,43]	3,82 [1,08]	3,52 [1,38]	0,14 [2,51]	-0,30 [1,19]	0,777	0,217	0,300

*T-test matched between BMI at M0 and BMI at M12
** T-test matched between DAS 28 at M0 and DAS 28 at M12
*** Pearson correlation between BMI deltas and DAS28 deltas

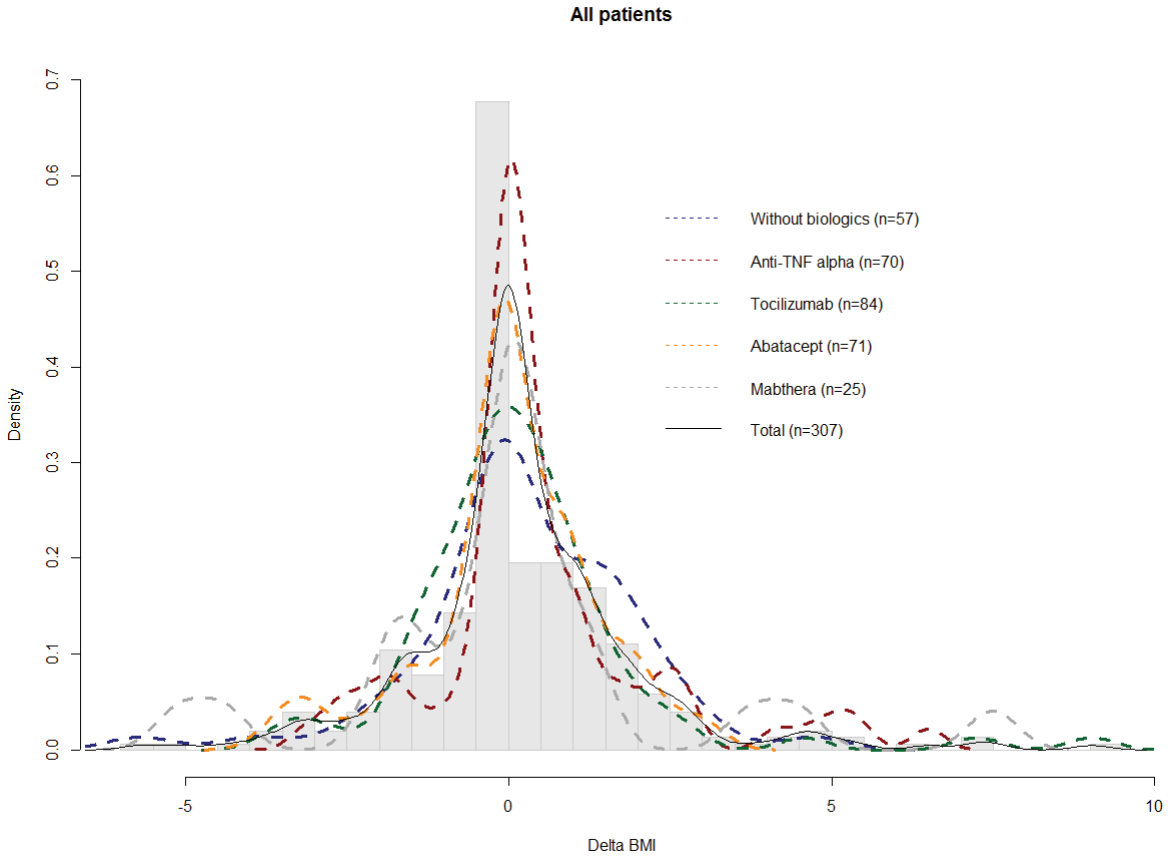
BMI variation appeared to be greater by patients in remission compared to non remitting patients (Figure 2). The treatments and optimal management of rheumatoid arthritis were accompanied by weight gain.

Figures 2 : **BMI Evolution**

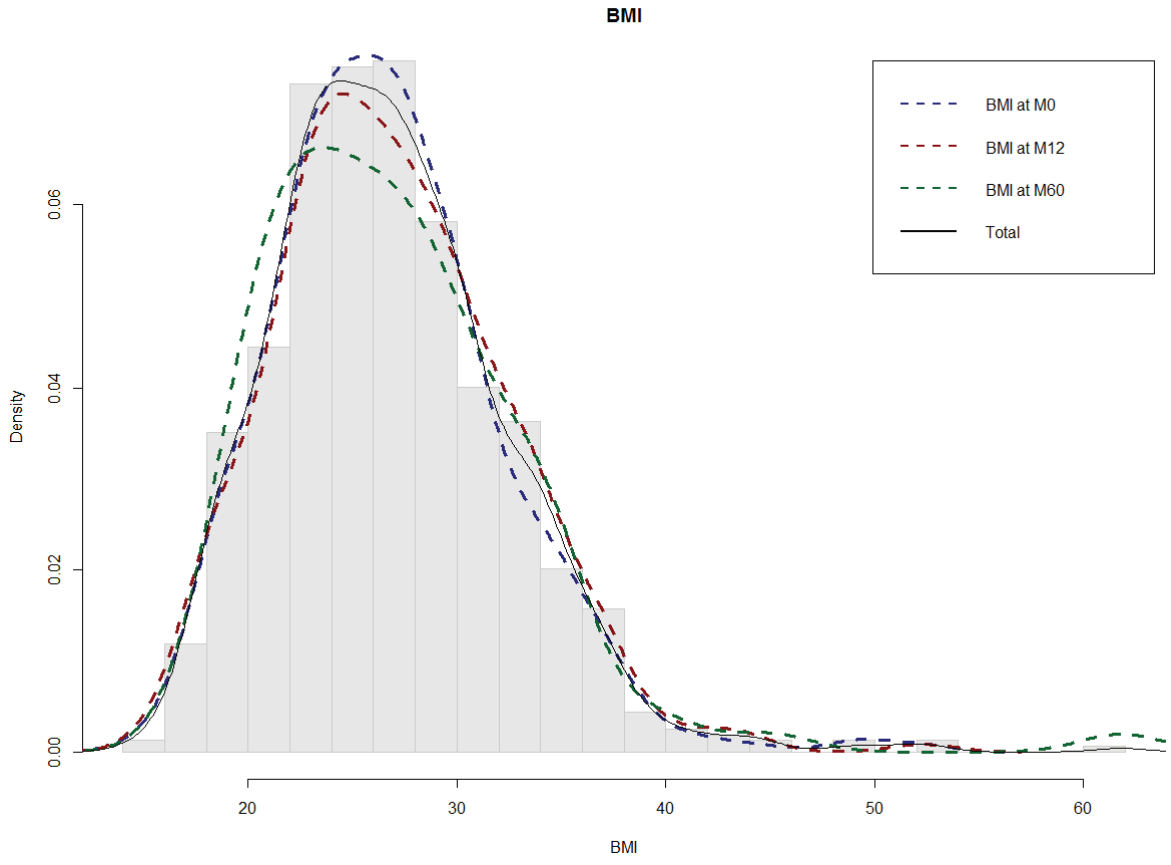
A/ Evolution according to remission or improvement



B/ BMI evolution according to therapeutics



C/ BMI distribution at M0, M12 and M60



DISCUSSION

In our population of patients with rheumatoid arthritis monitored in real life, we find that weight has no influence on response to treatment at one year. Whether in patients treated with only DMARDs or those treated with a biopharmaceutical, our results seem to confirm study data in the literature showing that the efficacy of a non-TNF-alpha inhibitor biotherapy is not influenced by weight. Concerning TNF-alpha blockers, we do not demonstrate that weight has any influence on the efficacy of the drugs we tested (Adalimumab, Infliximab or Etanercept).

Adipose tissue has immunomodulatory effects in rheumatoid arthritis, although its precise role is still not fully understood. Obesity is probably a risk factor for developing RA but also a factor of disease severity (50). In addition, some authors have suggested that, in addition to a negative effect on the disease itself, obesity may have a negative effect on the response to RA treatments (51). Several studies have shown that excess weight, and especially obesity, decrease the clinical response to biotherapies, in particular TNF-alpha blockers (26; 46; 63), and more specifically Infliximab, while there are no significant effects on Adalimumab and Etanercept (33). Similar results were found in psoriatic arthritis (55; 56) and ankylosing spondylitis (57; 58). In our study we did not observe any influence of weight on the response to any type of TNF-alpha blockers. Inversely, several recent studies seem to show that BMI has no influence on the clinical response to Abatacept (34; 52) and Tocilizumab (35; 47). The results presented in our study confirm the literature data on non-TNF-alpha inhibitors.

Several hypotheses have been suggested to explain these results. The first is that white adipose tissue, as an endocrine organ, secretes adipokines such as leptin or visfatin into the bloodstream, which in turn stimulate the expression of multiple pro-inflammatory cytokines involved in the pathophysiology of rheumatoid arthritis (29; 30; 31). Excess production of these cytokines induced by excess weight is thus thought to cause an increased basal inflammatory state in obese patients which leads to an increase in the activity and severity of RA. This hypothesis is supported by the fact that obese individuals who do not have RA have higher serum levels of inflammatory markers than non-obese individuals (32). Our study thus showed that systemic inflammation was a predictor of response to treatment in RA, since we demonstrate a significant connection between CRP levels and response to treatment. However, we were unable to show any correlation with weight.

Another explanation might be that the volume of distribution of non-lipophilic biopharmaceuticals (such as Infliximab) is lower in patients with excess weight or obesity, which would directly affect the efficacy of this treatment (51). This hypothesis is corroborated by results with Abatacept and Tocilizumab, lipophilic drugs whose efficacy is not influenced by weight. It should be noted, however, that in our study, weight did not influence the results of Infliximab. These results and the difference with the few studies available (two to our knowledge (26; 33)) can be explained by the fact that the marketing authorisation (MA) dosage of Infliximab in France is 3 mg/kg, while our patients received 5 mg of Infliximab per

kilogram. It is therefore possible that this higher dosage erases the differences observed at the dosage of 3 mg/kg, offsetting the decrease in the volume of distribution of Infliximab caused by excess weight.

Regarding Abatacept, some studies have suggested that this biotherapy could decrease systemic fat-related inflammation by controlling insulin resistance (59, 60). This hypothesis could explain our results for Abatacept and the fact that weight had no effect on the efficacy of this biotherapy. This beneficial effect that Abatacept has on insulin resistance has also been described for TNF-alpha inhibitor biotherapies, but only in patients with a normal BMI (61). No beneficial effects have been reported in obese patients.

Our study has some limitations. The first is that, although we conducted a prospective study, the lack of available data forced us to include some retrospective data from the medical files of some patients. This retrospective part may cause interpretation biases. The study population, although large, may have been insufficient for treatment subtype analyses. It is possible that our lack of impact in patients taking TNF-alpha blockers is due to an insufficient number of patients.
In addition, we cannot rule out the possibility that significant differences in the effect of weight on RA activity could occur after one year. Indeed, a systematic literature review in 2018 appeared to show that weight loss achieved with bariatric surgery reduces systemic inflammation, and consequently chronic inflammatory rheumatism activity and the use of corticosteroids (62). Since the effects of weight loss thanks to bariatric surgery are achieved in the long term, it is conceivable that different results in terms of the effect of weight on RA activity could be demonstrated over a period longer than one year. It would be interesting to carry out longer-term studies on the role of adipose tissue in RA.
Another study bias lies in the absence of patient weight data at each treatment dose, which prevents a clear interaction between weight and treatment. Indeed, this is difficult to achieve, especially with treatments administered subcutaneously at home. In addition, we showed that there was no change in weight between M0 and M12 in the patients studied.

We collected the results prospectively, integrating them into a "real life study". These results can therefore be a useful aid in our daily clinical practice. To our knowledge, our results are consistent with those in the literature, which validates our methodology. However, our findings warrant confirmation by prospective studies on larger numbers and over longer periods.

In conclusion, in a cohort of patients with rheumatoid arthritis monitored in real life, we demonstrate that there is no relationship between BMI and disease activity in patients treated with non-TNF-alpha inhibitor biotherapy. Furthermore, we found no clear relationship between BMI and RA activity in patients treated with TNF-alpha inhibitor biotherapies, contrary to what some authors have previously described. These results show that the relationships between weight, disease activity and treatment efficacy in RA are probably more complex than envisioned.
However, our findings warrant confirmation by prospective studies on larger numbers and over longer periods.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Combe B. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, épidémiologie, clinique et diagnostic. DIU Etude approfondie des polyarthrites et maladies systémiques. 2016. cours n°4. page 2

2. Combe, B. (2007). Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. Best Pract Res Clin Rheumatol 21(1): 27-42.

3. Guillemin F, Saraux A, et al. (2005). Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis 64(10): 1427-30.

4. Morel J, Saraux A. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. DIU Etude approfondie des polyarthrites et maladies systémiques. 2016. cours n°3. page 2

5. Aletaha D, Neogi T, et al. (2010). 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 69(9): 1580-8.

6. Jantti J, Aho K, et al. (1999). Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis: a 20 year study. Rheumatology (Oxford) 38(11): 1138-41.

7. Combe B, Cantagrel A, et al. (2003). Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 30(11): 2344-9.

8. Korpela M, Laasonen L, et al. (2004). Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. Arthritis Rheum 50(7): 2072-81.

9. Combe B, Landewe R, et al. (2007). EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 66(1): 34-45.

10. Felson DT, Smolen JS, et al. (2011). American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthritis Rheum 63(3): 573-86.

11. Van Gestel AL, Prevoo ML, et al. (1996). Development and validation of the European League against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League against Rheumatism Criteria. Arthritis Rheum 39(1): 34-40.

12. Combe B, Landewe R, et al. (2007). EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 66(1): 34-45.

13. Kolotkin RL, Meter K, Williams GR. Quality of life and obesity. Obes Rev 2001 ; 2 :2 19-29

14. Calle EE, Thum MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr, Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. N Engl J 1999 ; 341 :1097-105

15. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barsbash R, et al. Overweight, obesity and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. N Engl J Med 2006 ; 355 :763-78

16. Overweight / Obesity: Overweight (body mass index >25) by country. World Health Organisation –Global Health Observatory Data Repository 2008 2013. July 2016

17. Stavropoulos – Kalinoglou A, Metsios G, Koutedakis Y, Kitas G. Obesity in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2011 ; 50 :450-62

18. Finckh A, Turesson C (2014).The impact of obesity on the developpement and progression of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 73:1911-1913

19. Naranjo A, Sokka T, Descalzo M, Calvo – Alen J, Horslev – Petersen K, Luukkainen RK et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST – RA study. Arthritis Res Ther 2008 ; 10 :R30

20. Armstrong D, McCausland E, Quinn A, Wright G. Obesity ans cardiovascular risk factors factors in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2006 ; 45 :782

21. Lu B, Hiraki LT, Sparks JA, Malspeis S, Chen CY, Awosogba JA et al (2014). Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. Ann Rheum Dis 73:1914-1922

22. Ajeganova S, Andersson ML, Hafstrom I, BARFOT study group, Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as witrh comorbidities: a long-term followup from disease onset. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013; 65:78-87

23. Yang Liu, Glen S. Hazelwood, Gilaad G. Kaplan, Bertus Eksteen, and Cheryl Barnabe. Impact of obesity on remission and disease activity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69(2):157-165

24. Van der Helm – van Mil AH, van der Kooij SM, Allaart CF, Toes RE, Huizinga TW. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008;67:769-74

25. Heimans L, van den Broek M, le Cessie S and al. Association of high body mass index with decreased treatment response to combination therapy in recent-onset rheumatoid arthritis patients. Arthritis Care Res 2013;65:1235-42

26. Klaasen R, Wijbrandts CA, Gerlag DM and al. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2011;63:359-64

27. Westhoff G, Rau R, Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. Arthritis Rheum 2007;56:3575-82

28. Dunkelman SS, Fairhurst B, Plager J and al. Cortisol metabolism in obesity. J Clin Endocrinol Metab 1964;24:832-41

29. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nat Rev Immunol 2006;6:772-83

30. Rho YH, Solus J, Sokka T, Oeser A, Chung CP, Gebretsadik T, and al. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009; 60:1906-14

31. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, and al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serumand subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. J Clin Endocrinal Metab 2000;85:3348-42

32. Visser M, Bouter LM, Mc Quillan GM, and al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. JAMA 1999;282:2131-5

33. Gremese E, Carletto A, Padovan M, and al. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. Arthritis Care Res 2013;65:94-100

34. Gardette A, Ottaviani S, Sellam J, Berenbaum F, Lioté F, Fautrel B, Palazzo E, Meyer A, Sibilia J and Dieudé P. Body mass index and response to abatacept in rheumatoid arthritis. Eur J Clin Invest 2016;46 (12): 1048-1052

35. Gardette A, Ottaviani S, Sellam J, Berenbaum F, Lioté F, Meyer A and al. Body mass index and response to tocilizumab in rheumatoid arthritis: a real life study. Clin Rheumatol 2016;35:857-61

36. De Hair MJ, Landewe RB, van de Sande MG and al. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2013;72:1654-8

37. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol 2011;11: 85-97

38. Muller-Ladner U, Neumann E. Rheumatoid arthritis: the multifaceted role of adiponectin in inflammatory joint disease. Nat Rev Rheumatol 2009;5:659-60

39. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines-novel link between inflammation and vascular function? J Physiol Pharmacol 2006;57:505-28

40. Voigt L, Koepsell T, Nelson J, Dugowson C, Daling J. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. Epidemiology 1994;5:525-32

41. Symmons D, Bankhead C, Harrisson BJ, Brennan P, Barrett EM, Scott DG et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results for a primary care-based incident case control study in Norfolk, England. Arthritis Rheum 1997;40:1955-61

42. Turesson C, Bergstrom U, Pikwer M, Nilsson JA, Jacobsson LT (2016) A high body mass index is associated with reduced risk of rheumatoid arthritis in men, but not in women. Rheumatology (oxford) 55:307-314

43. Mirpourian M, Salesi M, Abdolahi H, Farajzadegan Z, Karimzadeh H. The association of body mass index with disease activity and clinical response to combination therapy in patients with rheumatoid arthritis. J Res Med Sci 2014;19:509-14

44. Stavropoulos – Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, Nevill AM, Jamurtas AZ, Koutedakis Y, et al. Underweight and obese states both ascociate with worse disease activity and physical function in patients with established rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2009;28:439-44

45. Garcia-Poma A, Segami MI, Mora CS, Ugarte MF, Terrazas HN, Rhor EA, et al. Obesity is independently associated with impaired quality of life in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2007;26:1831-5

46. Sandberg ME, Bengtsson C, Kallberg H, Wesley A, Klareskog L, Alfredsson L et al. Overweigt decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2014;73:2029-33

47. Pers YM, Godfrin-Valnet M, Lambert J, Fortunet C, Constant E, Mura T et al. Response to tocilizumab in rheumatoid arthritis is not influenced by the body mass index of the patient. J Rheumatol 2015;42:580-4

48. Smolen J, Landewe R, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C et al. Eular recommandations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010;69:964-75

49. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommandations de la société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoide. Rev Rhum 2014;81:303-12

50. De Rooy D, van der Linden M, Knevel R, Huizinga T, Van der Helmvan Mil A. Predicting arthritis outcomes – what can be learned from the Leiden early arthritis clinic ? Rheumatology (Oxford) 2011;50:93-100

51. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. Clin Pharmacokinet 2010;49:71-87

52. Iannone F, Courvoisier D, Gottenberg JE, Hernandez MV, Lie E, Canhao H, Pavelka K, Hetland ML, Turesson C, Mariette X, Choquette D, Finckh A. Body Mass does not impact the clinical response to intravenous abatacept in patients with rheumatoid arthritis. Analysis from the "pan-European registry collaboration for abatacept (PANABA)". Clin Rheumatol 2016

53. Bustamente L, Breul V, Fabre R, Bailly L, Pradier C, Roux C Roux C. Evolution de la densité minérale osseuse au cours de la polyarthrite rhumatoide sous biothérapie versus sans biothérapie – Suivi à 8 ans. Publication en cours

54. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic Technical Report Series 2000:pp 894

55. Minno MD, Peluso R, Iervolino S, Lupoli R, Russolillo A, Scarpa R, et al. Obesity and the prediction of minimal disease activity: a prospective study in psoriatic arthritis. Arthritis Care Res (Hubocan) 2013; 65:141-7.

56. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook R, Gladam D. Obesity is associated with en lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2015;74:813-7

57. Ottaviani S, Allanore Y, Tubach F, Forien M, Gardette A, Pasquet B et al. Body mass index influences the response to infliximab in ankylosing spondylitis. Arthritis Res Ther 2012;14:R115

58. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Massara A, et al. Body weight, gender and response to TNF alpha blockers in axial spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford) 2014;53:875-81

59. Ursini F, Russo E , Hribal ML, Mauro D, Savarino F,Bruno C, Tripolino C,Rubino M, Naty S, and Grembiale RS. Abatacept Improves Whole-Body Insulin Sensitivity in

Rheumatoid Arthritis: An Observational Study. Medicine (Baltimore) 2015;94(21): e888

60. Fujii M, Sonoda N, Takayanagi R, Inoguchi T. Targeting obesity, insulin resistance and type 2 diabetes with immunotherapy: the challenges ahead. Immunotherapy 2014;6:5-7

61. Stavropoulos – Kalinoglou A, Metsios G, Panoulas V, Nightingale P, Koutedakis Y, Kitas G. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy improves insulin sensitivity in normal-weight but not in obese patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2012;14:R160

62. Gallo G, Candilio G, De Luca E, Iannicelli A, Sciaudone G, Pellino G, Sacco R, Selvaggi F, Sammarco G. Bariatric surgery and Rheumatic diseases: a literature review. Rev Recent Clin Trials. 2018. doi:10.2174/1574887113666180314095445

63. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, Casteele NV, Zarrinpar A, Prokop LJ, Grunvald EL, Curtis JR, Sandborn WJ. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor-α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018 May 17;13(5):e0195123

64. Mostafa NM, Nader AM, Noertersheuser P, Okun M, Awni WM. Impact of immunogenicity on pharmacokinetics, efficacy and safety of adalimumab in adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(3):490-497

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

RESUME EN FRANCAIS

Introduction : Le rôle du tissu adipeux dans la physiopathologie de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) reste discuté. Plusieurs études ont montré que l'obésité était associée à une augmentation du risque de survenue et de la sévérité de la PR. L'effet de l'inflammation systémique induite par le surpoids serait central. L'impact de l'obésité sur l'efficacité des traitements est également débattu. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'influence du poids sur l'activité de la PR sur 12 mois de suivi.

Méthode : Les patients ont été sélectionnés dans une cohorte monocentrique observationnelle prospective de patients atteints de PR, suivis au CHU de Nice entre 2001 et 2017. Seules certaines données ont été recueillies de façon rétrospective. Etaient inclus, les patients âgés d'au moins 18 ans, traités par un DMARDS et/ou une biothérapie, respectant les critères de l'ACR / EULAR 2010 pour le diagnostic de la PR et présentant une PR active selon les critères EULAR. La réponse clinique a été évaluée après 12 mois de traitement. Le critère principal d'efficacité était une diminution du DAS 28 VS supérieure ou égale à 1.2. Le critère secondaire d'efficacité était la proportion de patients atteignant la rémission clinique selon l'EULAR.

Résultats : 307 patients sur les 425 screenés ont été inclus dans l'étude. L'analyse multivariée a montré que seule la CRP était un facteur prédictif significatif de réponse au traitement (OR ajusté = 0.98 [0,95 ; 1,00] p = 0.034). L'étude du groupe de patients sous biothérapie a montré que les facteurs influençant la réponse thérapeutique en analyse univariée étaient le sexe féminin (p = 0.047 ; OR = 0.45 [0,20 ; 0,97]) et la biothérapie, principalement le Tocilizumab (p=0.005 ; OR = 2.7 [1,37 ; 5,45]). Le poids ne semblait pas influencer la réponse thérapeutique quel que soit le type de traitement (p = 0.136 chez les patients sans biothérapie, p = 0.724 chez les patients avec biothérapie). Parmi les patients avec un anti TNF alpha, il n'y avait pas de différence significative entre les différents types de traitement (p = 0.390).

Conclusion : Dans notre étude, le poids n'influence pas l'activité de la PR et ne semble pas être un facteur prédictif de réponse au traitement

ABSTRACT

Introduction: The role of adipose tissue in the pathophysiology of rheumatoid arthritis (RA) remains debatable. Several studies have shown that obesity is associated with an increased risk of RA and increased severity. The effect of systemic inflammation caused by excess weight is thought to be key. The impact of obesity on the efficacy of treatments is also debated. The purpose of our study is to evaluate the influence of weight on RA activity over 12 months of monitoring.

Method: Patients were selected from a prospective observational single-centre cohort of patients with RA who were monitored at Nice University Hospital between 2001 and 2017. Only some of the data were collected retrospectively. Patients included were 18 years of age or older, treated with a DMARD and/or biotherapy, met the ACR/EULAR 2010 RA diagnosis criteria and had active RA according to the EULAR criteria. The clinical response was evaluated after 12 months of treatment. The primary efficacy endpoint was a decrease in the DAS28-ESR greater than or equal to 1.2. The secondary efficacy endpoint was the proportion of patients achieving clinical remission according to EULAR.

Results: 307 out of 425 screened patients were included in the study. Multivariate analysis showed that only CRP was a significant predictor of response to treatment (adjusted OR = 0.98 [0.95; 1.00] p = 0.034). The study of the group of patients given biotherapy showed that the factors influencing response to treatment in a univariate analysis were being female (p = 0.047; OR = 0.45 [0.20; 0.97]) and biotherapy, mainly Tocilizumab (p = 0.005; OR = 2.7 [1.37; 5.45]). Weight did not appear to influence the response to any type of treatment (p = 0.136 in patients not receiving biotherapy, p = 0.724 in patients receiving biotherapy). Among patients taking a TNF-alpha inhibitor, there was no significant difference between different types of treatment (p = 0.390).

Conclusion: In our study, weight does not influence RA activity and does not appear to be a predictor of response to treatment.