

Université de Picardie Jules Verne
Faculté de médecine

Année 2019

Thèse
Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de docteur en médecine

Spécialité Rhumatologie

N°2019-125

Présentée et soutenue le 1^{er} octobre 2019

par

Sanja RISTIC

Née le 21 avril 1991 à Loznica

Quelle est l'exhaustivité actuelle du bilan para clinique pré-biomédicament chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ? Résultats d'une étude comparative

Président

Monsieur le professeur Patrice FARDELLONE

Membres du jury

Monsieur le professeur Michel DE BANDT

Madame le professeur Catherine LOK

Monsieur le professeur Vincent GOËB

Thèse réalisée sous la direction du Pr Vincent GOËB

A mon Président de jury

Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Rhumatologie)

Pôle « Autonomie »

CHU d'Amiens

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Merci pour votre enseignement durant mon internat et votre passion pour ce métier.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mon Maître et Juge

Monsieur le Professeur Michel DE BANDT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Rhumatologie)

Chef de service de Rhumatologie

CHU de la Meynard Fort-de-France, Martinique

Merci de votre accueil dans votre service et merci pour votre enseignement.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A mon Maître et Juge

Madame le Professeur Catherine LOK

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Dermatologie-Vénérologie)

Assesseur du 3^e cycle

Chef de service de dermatologie

Chef du pôle des 5 Sens

CHU d'Amiens

Merci de m'avoir accueillie dans votre service.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de juger ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

A mon Juge et Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Vincent GOËB

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Rhumatologie)

Chef de service de Rhumatologie

Chef du pôle autonomie

CHU d'Amiens

Merci de m'avoir proposé ce travail, d'avoir encadré mes recherches, de votre disponibilité et de vos précieux conseils qui m'ont permis d'avancer tout au long de mon cursus.

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service.

Je vous remercie de m'avoir donnée l'occasion de réaliser un semestre en Martinique, expérience inoubliable.

Merci pour votre enseignement durant mon internat.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Dédicaces

Merci à l'équipe de choc de rhumatologie ! Thibault alias titi, chef de clinique au top, il faudra poursuivre nos tea time (ou titi time) sans faute !

Merci à mes supers co-internes et amis, c'est une joie d'avoir passé l'internat en votre compagnie ! Karinou, Maxou (mon binôme !), Jean-Marc (alias Mokhtar, Jean-mimi, Issa et d'autres que je ne citerai pas !!), Valana, Laure. Merci pour votre soutien !

Merci à Clémence, bébé Sarah, Benjamin vous êtes au top !

A mes superbes co-internes de Martinique Illitch et Odilou, très belles rencontres !

Merci à Alice, ma première chef de clinique, pour ta rigueur, ton enseignement c'est un plaisir de travailler avec toi !

Merci à Sarah pour ton soutien, ton enseignement et tes conseils précieux qui m'ont permis de progresser !

Grand merci à toi Dr GRADOS, alias Francky, pour ton enseignement, tes blagues et ta bonne humeur, je suis heureuse et chanceuse d'apprendre à tes côtés ! N'oublie pas de venir à mon pot de thèse ! Merci à Isabelle DESAILLY-HENRY pour ton enseignement et ta gentillesse que j'apprécie énormément !

Merci à toute l'équipe de rhumatologie de Fort-de-France Dr BRUNIER, Dr NUMERIC et Marie, ça a été un plaisir d'apprendre à vos côtés.

Je remercie chaleureusement l'équipe paramédicale de rhumatologie, c'est toujours agréable de travailler en votre compagnie ! Dominique, Julie, Eléonore, Lucie, Yasmina,... Je remercie également les secrétaires qui m'ont aidé dans mon travail de thèse : Zahia, Sandra, Mélanie,...

Merci à mes anciens co-internes de médecine interne ! Anne, Maxou (encore toi ?!), Yoyo, Mika contente d'avoir partagé un semestre avec vous !

Merci à mes co-internes actuels de dermatologie, Nissouille, Raphouille, Chloé, Lucile, Fanny, Eul-Eul, Estellou Romain et Guigui j'adore ce stage avec vous !

A mes anciens colocs de Martinique : Alexia, Clémentine, Antoine, Arthur, j'ai adoré passer ce semestre en votre compagnie, merci de m'avoir fait découvrir une si belle île !

A mes colocs actuels Hélène et Amaury alias chef Momo... et Quentinou (et oui tu fais partie de la coloc !) je suis ravie de vous avoir rencontrés, un an qu'on se connaît et déjà pleins de souvenirs partagés ensemble !

A Noémie, ma sœur du Nord et à Sandrinou ! Superbe rencontre à Compiègne, tant de choses partagées durant l'internat et pleins d'autres encore je l'espère ! Je n'oublie pas mon équipe de choc de Compiègne ! Mika, Elodie, Maxime, Amaury, Marc-Antoine (mon premier co-interne et compagnon d'arme !) et Sahra (tu en fais partie même si tu n'étais pas à Compiègne !)

Une pensée pour vous mes meilleurs amis et compagnons de voyage ! C'est un bonheur de vous avoir rencontrés vous êtes incroyables ! Manuchka, Salmouche, Pouyette, Lilou, Soudji alias le duc, Julien, Aurélien, Aureos, Medhi alias Carlos ! Une dédicace spéciale pour toi, ma meilleure amie, ma globe trotteuse préférée, Sorya, à quand le prochain voyage ?! Merci pour votre soutien les amis !

Merci à mes copains de longue date maintenant ! Jiji, Jen, Matou, Ouou, Alice, Alexis, Magali, Olive vous êtes géniaux !

A ma famille, mes parents, mon frère Rade et ma p'tite sœur Bobie merci pour votre soutien, votre aide, je ne serais jamais arrivée là sans vous. Je vous dédie cette thèse !

Table des matières

Liste des abréviations.....	10
Résumé.....	11
1. <u>INTRODUCTION</u>	
1.1/ La polyarthrite rhumatoïde.....	12
1.2/ Les biomédicaments, traitements révolutionnaires.....	12
1.3/ Le recours aux biomédicaments.....	13
1.4/ Encadrement des biomédicaments.....	14
1.5/ Problématiques actuelles.....	16
2/ <u>PATIENS ET METHODE</u>	
2.1/ Principe de l'étude.....	17
2.1.1/ Le recueil de données.....	18
2.2/ Les critères de jugement.....	18
2.2.1/ Critère de jugement principal.....	18
2.2.2/ Critères de jugement secondaires.....	19
2.3/ Analyse statistique.....	19
3/ <u>RESULTATS</u>	
3.1/ Population d'étude.....	20
3.2/ Evaluation de l'exhaustivité du bilan pré-biologique.....	22
3.2.1/ Consultation dermatologique.....	22
3.2.2/ Numération formule sanguine.....	23
3.2.3/ Bilan hépatique.....	25

3.2.4/ Sérologies virales.....	26
3.2.5/ Electrophorèse et Immuno-électrophorèse des protéines plasmatiques.....	28
3.2.6/ Anticorps anti-nucléaires.....	30
3.2.7/ Radiographie thoracique.....	31
3.2.8/ Tests tuberculiniques.....	32
3.2.9/ Intérêt de la remise à jour vaccinale.....	33
4/ <u>DISCUSSION</u>	35
5/ <u>CONCLUSION</u>	42
6/ <u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	43
7/<u>ANNEXES</u>	49

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR : American college of Rheumatology
ACPA : anticorps anti-peptides citrullinées
ALAT : alanine aminotransférase
ASAT : aspartate aminotransférase
BCG : bacille de Calmette et Guérin
BPCO : broncho pneumopathie chronique obstructive
CHU : centre hospitalier universitaire
CRP : C reactive protein
csDMARD : conventional synthetic Disease Modifying AntiRheumatic Drug
CTLA 4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
DTP : diphtérie, tétanos, polyomyélite
EULAR : ligue européenne contre le rhumatisme
FR : facteur rhumatoïde
HTLV 1 / 2 : virus T lymphotrope humain 1 / 2
IDR : intradermo réaction
Ig : immunoglobuline
IL : interleukine
JAK : janus kinases
MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée
MTX : méthotrexate
NASH : stéatohépatite non alcoolique
NFS : numération formule sanguine
PCR : polymerase chain reaction
TNF α : tumor necrosis factor α
VHB : virus de l'hépatite B
VHC : virus de l'hépatite C
VIH : virus de l'immuno déficience humaine
VS : vitesse de sédimentation

Introduction : L'objectif de cette étude est d'évaluer l'exhaustivité « en vrai vie » du bilan pré-thérapeutique par biomédicament par rapport aux recommandations SFR/HAS chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et d'analyser son intérêt en pratique.

Patients et méthode : Etude rétrospective multicentrique de 145 patients dans trois centres différents dont deux en métropolitains. Les items recueillis étaient ceux recommandés tant au niveau clinique (consultation dermatologique, vaccination) que biologique (l'hémogramme, l'électrophorèse des protéines, bilan hépatique, sérologies VHB, VHC, VIH, AAN, tests tuberculiques) et radiographiques (radiographie de thorax). Les tests du Chi2 et de Fisher ont été utilisés.

Résultats : Dépistage de cytopénies en majorité dans le centre hospitalier ultra-marin avec des anémies (80,8%) et lymphopénies (28,8%). Cytolyse hépatique dans 9,8% des cas. Les sérologies de l'hépatite B et VIH étaient toutes négatives, un cas d'hépatite C a été dépisté. A l'électrophorèse des protéines plasmatiques 6,6% d'hypogammaglobuline, un cas de MGUS. 24,3% des patients avaient des AAN positifs. La radiographie thoracique a dépisté un cas de tuberculose maladie. Le quantiféron était positif dans 9,5% des cas, indéterminé dans 13,1%. La couverture vaccinale était incomplète avec 60,7% pour le DTP, 77,5% pour le pneumocoque et 45,6% pour la grippe. Pas de carcinomes cutanés dépistés.

Conclusion : Le bilan pré-biologique est réalisé de façon exhaustive dans la majorité des cas. La consultation dermatologique systématique a un intérêt certain en cas de point d'appel clinique. Il n'y a pas d'intérêt à réaliser une IDR, ni à doser les AAN. Les autres items gardent un intérêt dans le dépistage des maladies chroniques. Il existe un défaut de couverture vaccinale qui reste un point important à améliorer.

Mots clés : bilan pré-biologique, polyarthrite rhumatoïde, biomédicament

I/ INTRODUCTION

1.1/ La polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques avec une prévalence estimée à environ 0.5-1% de la population dans les pays industrialisés (1). Il touche plus souvent les femmes d'âge mûr (environ 50 ans) avec un sex-ratio allant de 2 :1 à 3 :1 qui s'atténue avec l'âge au-delà de 70 ans (3). C'est une maladie multifactorielle qui fait intervenir des facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, neuropsychologiques et immunologiques. L'étiologie reste cependant inconnue et la physiopathologie partiellement comprise.

Au niveau articulaire elle touche les petites et les moyennes articulations de façon symétrique dans la majorité des cas. La lésion élémentaire est la synovite, formée par l'invasion des cellules du système immunitaire qui conduit à une inflammation locale et à la formation du pannus. Ce tissu hyperplasique cause des lésions cartilagineuses, des érosions osseuses et à long terme une impotence fonctionnelle majeure. La prise en charge thérapeutique dès la découverte de la maladie est primordiale. En première intention les DMARDs synthétiques (csDMARDs) sont instaurés. Ils peuvent être conventionnels ou ciblés ; il s'agit de molécules de synthèse, formées par le methotrexate (MTX), le léflunomide et la sulfasalazine. Après échec de ces traitements, on introduit alors un biomédicament en association.

1.2/ Les biomédicaments, traitements révolutionnaires

Les biomédicaments sont des médicaments issus de la biothérapie. Ils ont participé à la modification évolutionnaire de la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques depuis presque vingt ans en améliorant le pronostic fonctionnel et structural des patients ainsi que la qualité de vie et l'espérance de vie.

Cette classe thérapeutique représente l'ensemble des substances produites et purifiées à partir d'organismes vivants ou d'animaux modifiés dont le but est de traiter les maladies inflammatoires. Ils sont représentés par les anti-cytokiniques, les anti-costimulations et les anti-lymphocytaires B. Ils font donc partie des traitements de fond des rhumatismes inflammatoires chroniques: les DMARDs biologiques. Ces traitements ont pour but de

diminuer l'inflammation locale de façon très spécifique en diminuant le taux des cytokines pro-inflammatoires cibles telles que le TNF α sérique, IL-1 ou d'IL-6 ou en inhibant la costimulation des lymphocytes T ou bien en ciblant les lymphocytes B, pour contrôler la pathologie sous-jacente afin d'obtenir une rémission clinico-biologique et de pouvoir ainsi prévenir les lésions structurales.

Ces biomédicaments comportent différentes approches à l'inhibition de l'inflammation avec des anticorps monoclonaux, reconnus par le suffixe mab, de plusieurs types :

- Chimériques avec une partie animale, souvent murine, portant alors le suffixe -xi,
- Humanisés partiellement portant alors le suffixe -zu ;
- Complètement humanisés voire humains reconnu avec le suffixe -mu

D'autre part, il peut s'agir de protéine de fusion (suffixe -cept) qui fonctionne comme un récepteur soluble de la cytokine tel que l'éta nercept pour le TNF.

Il existe de nombreux biomédicaments utilisés actuellement en rhumatologie dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques qui sont : anti-IL1 (anakinra) ; anti-IL6 (tocilizumab), inhibiteur de la co-activation des lymphocytes T, anti-CTLA 4 (abatacept), un anti-lymphocyte B CD20 (rituximab) et cinq anti-TNF (infliximab, éta nercept, adalimumab, certolizumab et golimumab) avec leurs biosimilaires actuellement disponibles. Leur mode d'administration dépend d'un médicament à l'autre ; elles peuvent être administrées par perfusion ou par voie sous-cutanée de manière réitérée pendant plusieurs années. D'autres molécules plus récentes comme les inhibiteurs des JAK (janus kinases) ne seront pas abordées dans cette étude.

1.3/ Le recours aux biomédicaments

D'après l'actualisation des recommandations 2018 de la Société Française de Rhumatologie (SFR) sur la prise en charge de la PR (1), les biomédicaments sont utilisés en deuxième intention dans le traitement de fond des patients présentant une PR répondant aux critères de l'ACR 1987 (2), diagnostiquée par un médecin spécialiste.

La maladie doit être active avec :

- Une activité inflammatoire persistante depuis au moins un mois, définie par un DAS 28 supérieur à 5,1 ou bien supérieur ou égale à 3,2 avec une cortico-dépendance et ayant des signes objectifs d'inflammation cliniques (synovites) ou biologiques (VS ou CRP),
- Le patient doit être en échec des traitements de fond par DMARD synthétique comme le MTX pris pendant au moins 3 mois à dose optimale tolérée (1).

Il est également recommandé d'ajouter un biomédicament en présence de facteurs de mauvais pronostic à savoir :

- Des érosions osseuses précoces,
- Un niveau élevé de syndrome inflammatoire biologique,
- Un nombre élevé d'articulations gonflées,
- La présence de facteur rhumatoïde (FR) et d'anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA) en taux élevés, supérieur ou égale à 3 fois la normale,
- Activité de la maladie modérée à forte malgré un traitement par DMARD synthétique ou bien échec d'au moins deux DMARDS synthétiques,

1.4/ Encadrement des biomédicaments

D'une part, ces traitements ont limité l'évolution des maladies inflammatoires chroniques ou auto-immunes sévères par leur efficacité sur plusieurs plans notamment au niveau clinique, radiographique ainsi que sur la qualité de vie. Elles limitent les risques en rapport avec l'inflammation chronique en agissant par exemple sur la diminution de la mortalité cardiovasculaire par leur activité anti-inflammatoire (5).

Cependant, ces molécules exposent le patient à des effets indésirables qui peuvent être graves. En effet, ces traitements exposent le patient immunodéprimé à des surrisques notamment infectieux comme la tuberculose (9) ou à des infections opportunistes quelle que soit la molécule. Il y a également d'autres effets indésirables notamment un surrisque tumoral par l'augmentation de l'apparition de carcinomes cutanés (3). Certaines molécules augmentent le risque de perforations digestives (anti-IL6). Et, avec le temps, le patient peut

s'immuniser contre le traitement ce qui peut être responsable d'un échappement thérapeutique (4).

C'est pourquoi des recommandations de bonnes pratiques ont été élaborées en 2013 par la Société française de rhumatologie (SFR), le Club rhumatismes et inflammations (CRI) avec la collaboration de la Haute Autorité de santé (HAS) et de plusieurs sociétés savantes françaises afin de guider l'initiation et l'utilisation des traitements anti-TNF dans des situations fréquemment rencontrées en pratique courante (5). Ce bilan pré-biomédicament permet aux médecins de prescrire le biomédicament le plus adapté aux patients en passant par une évaluation globale et systématique permettant le dépistage et le traitement des comorbidités.

Un examen clinique rigoureux qui permet avant tout de s'assurer de l'absence de contre-indication absolues ou relatives aux biomédicaments à savoir :

- Les infections aiguës ou chroniques ;
- Néoplasie ou hémopathie sauf ceux qui sont traités depuis plus de 5ans considérés comme guéris, ou les carcinomes basocellulaires ;
- La présence de lésions précancéreuses ;
- La présence d'une maladie démyélinisante ;
- Une insuffisance cardiaque sévère
- Une grossesse ou allaitement

Voici le bilan biologique à réaliser au préalable et recommandé avant l'instauration initiale d'un biomédicament :

- Numération formule sanguine (NFS) avec plaquettes,
- Fonction rénale avec recherche d'une protéinurie ou infection à la bandelette urinaire,
- Bilan hépatique avec transaminases (ASAT, ALAT)
- Quantiféron
- Electrophorèse des protides
- Sérologies virales systématiques : hépatite B (VHB), hépatite C (VHC), virus de l'immuno déficience humaine (VIH) et virus T lymphotrope humain 1 et 2 (HTLV 1 et 2)
- Dosage pondéral des immunoglobulines

- Bilan lipidique (cholestérol total, HDL, triglycéride)
- Recherche d'anticorps anti-nucléaire
- Mise à jour vaccinale qui diminue la mortalité dans la PR (7).

Le seul bilan radiographique pré-biothérapie recommandé est la radiographie thoracique de face.

1.5/ Problématiques actuelles

Il n'existe pas d'études françaises récentes évaluant l'exhaustivité du bilan para clinique pré-biomédicament chez les patients atteints de PR. Actuellement, il existe un changement des pratiques professionnelles. En effet, l'introduction des biomédicaments se fait essentiellement en ambulatoire au cours d'une consultation de rhumatologie.

Ce travail a pour objectif principal d'évaluer l'exhaustivité du bilan paraclinique pré-biothérapie dans trois centres par rapport aux recommandations du CRI chez les patients atteints d'une PR chez qui, il a été initié un premier biomédicament. L'objectif secondaire est d'évaluer l'intérêt de ce bilan par analyse des pathologies dépistées et de comparer les items du bilan pré-biothérapie selon les centres.

II/ MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude épidémiologique, descriptive, rétrospective et multicentrique réalisée au sein du service de rhumatologie du CHU d'Amiens, du CHU de la Meynard à Fort-de-France et de la polyclinique médicale d'Amiens entre novembre 2017 et mars 2019. Les patients inclus dans cette étude ont bénéficié de l'instauration d'un premier biomédicament entre janvier 2015 et décembre 2016 dans l'un des trois centres cités ci-dessus.

2.1/ PRINCIPE DE L'ETUDE

Les patients ont été sélectionnés à partir des données présentes dans les dossiers informatiques de consultation, d'hôpital de jour et de semaine de rhumatologie dans les trois centres entre novembre 2017 et mars 2019. Au CHU d'Amiens, les données étaient disponibles dans les dossiers dématérialisés des patients via le logiciel DxCare. Au CHU de la Meynard et à la polyclinique médicale de Picardie, les données ont été récoltées grâce aux dossiers informatisés via le logiciel Cora et Medistory respectivement, mais également à certains dossiers sous format papier.

A partir de ces données, les critères d'inclusion étaient :

- les patients majeurs ayant une PR diagnostiquée selon les critères ACR de 1987 ;
- les patients en échec d'un DMARDs ayant l'indication à l'instauration d'un biomédicament ;
- les patients ayant fait l'objet d'une première initiation d'un biomédicament entre janvier 2015 et décembre 2016 dans le service de rhumatologie au CHU d'Amiens, CHU de la Meynard et à la polyclinique médicale d'Amiens

Les critères d'exclusion étaient :

- les patients ayant bénéficié d'un switch de biomédicament ;
- les patients ayant une contre-indication absolue ou relative à l'instauration d'un biomédicament

2.1.1/ Le recueil de données

Les données des patients ont été recueillies dans un fichier Excel et anonymisées.

Voici les données recueillies pour chaque patient reprenant les items du bilan paraclinique pré-biomédicament du CRI :

- Hémogramme,
- Electrophorèse des protéines plasmatiques et immuno-électrophorèse des protéines plasmatiques,
- Transaminases,
- Sérologies de l'hépatite B, de l'hépatite C et du VIH,
- Anticorps anti-nucléaires,
- Radiographie de thorax,
- Quantiféron ou l'intra dermo-réaction à la tuberculine ou le T-SPOT TB.
- Mise à jour vaccinale notamment la diphtérie, tétanos et polyomyélite (DTP), la vaccination anti-pneumococcique et le vaccin anti-grippal

2.2/ CRITERES DE JUGEMENT

2.2.1/ Critère de jugement principal

Il s'agit du pourcentage d'exhaustivité du bilan paraclinique pré-thérapeutique dans les trois centres de recrutement chez les patients atteints de PR qui bénéficient de l'initiation d'un premier biomédicament.

2.2.2/ Critères de jugement secondaires

- Pourcentage de pathologies dépistées à travers les items bilan pré-thérapeutique,
- Pourcentage du taux de vaccination DTP, pneumocoque et grippale

2.3/ ANALYSE STATISTIQUE

Dans un premier temps, les données ont été rapportées en données descriptives. Les données qualitatives sont présentées sous forme de moyenne et écarts types.

Nous avons réalisé une analyse univariée en critères qualitatifs à l'aide du test du Chi2 ou de Fisher pour les variables suivantes : tests tuberculiques et radiographie thoracique, sérologies virales, électrophorèse des protéines plasmatiques et remise à jour vaccinale.

Le seuil de significativité choisi était $p < 0,05$.

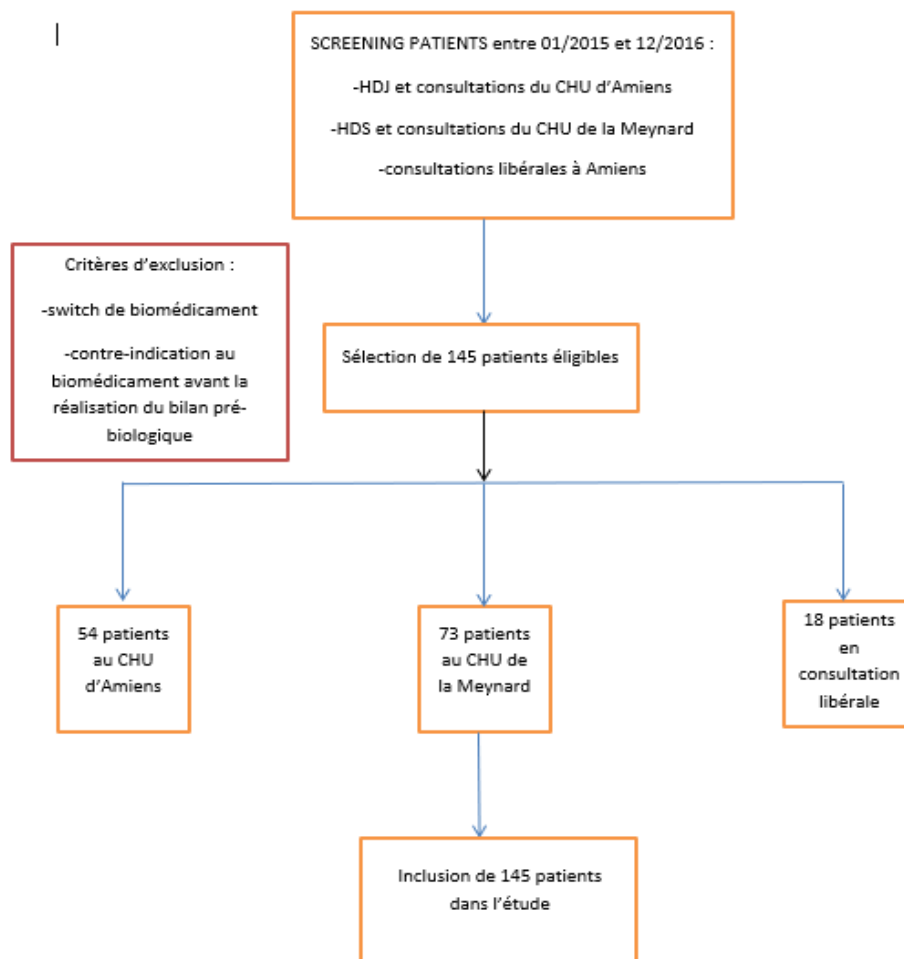
III/ RESULTATS

3.1/ POPULATION D'ETUDE

Nous avons traité un échantillon d'individus composé de 145 patients ayant bénéficié d'un bilan pré-thérapeutique dans le cadre de l'instauration d'un premier biomédicament entre janvier 2015 et décembre 2016.

L'inclusion était réalisée dans trois sites différents : 54 patients au CHU d'Amiens, 73 patients au CHU de la Meynard et 18 patients en consultation libérale de rhumatologie.

Voici les étapes d'inclusion dans l'étude dans le schéma ci-dessous :



Dans le tableau 1, on retrouve la description de la population d'étude. La moyenne d'âge était de $57,9 \pm 14$ ans. 113 patients étaient des femmes soit 77,9% des patients inclus. La PR était immuno-positif et non érosive dans la majorité des cas avec FR et ACPA positif dans 53.3% des cas et non érosive dans 54% des cas.

Sur les 145 patients, 77,2% des patients ont bénéficié d'une instauration de biomédicament dont 60,7% d'anti-TNF α , 21.4% d'inhibiteur du CTLA 4, 12,5% d'anti-IL6, 5.4% d'anti-lymphocytes B.

Tableau 1 : description de la population d'étude

	CHU AMIENS (N=54)	CHU de la MEYNARD (N=73)	Consultations libérales AMIENS (N=18)	Total (N=145)
Sexe, n (%)				
Hommes	14 (25,9)	13 (17,8)	5 (27,8)	32 (22,1)
Femmes	40 (74,1)	60 (82,2)	13 (72,2)	113 (77,9)
Âge (années), $m \pm sd$	56,8 \pm 14,8	59,5 \pm 13,3	55,2 \pm 14,0	57,9 \pm 14,0
Facteur rhumatoïde, n (%)				
Positif	31 (59,6)	46 (66,7)	13 (76,5)	90 (65,2)
Négatif	21 (40,4)	23 (33,3)	4 (23,5)	48 (34,8)
Anti-CCP, n (%)				
Positif	37 (71,2)	40 (60,6)	13 (76,5)	90 (66,7)
Négatif	15 (28,8)	26 (39,4)	4 (23,5)	45 (33,3)
FR et anti-CCP positif, n (%)	27 (51,9)	33 (50)	12 (70,59)	72 (53,3)
Statut érosif, n (%)				
Oui	25 (47,2)	28 (41,2)	10 (62,5)	63 (46,0)
Non	28 (52,8)	40 (58,8)	6 (37,5)	74 (54,0)
Biothérapie, n (%)				
Instaurée	53 (98,1)	41 (56,2)	18 (100)	112 (77,2)
Type de biothérapie, n (%)				
Anti-TNF α	30 (56,7)	28 (68,3)	10 (55,7)	68 (60,7)
Co-stimulation (anti-CTLA4)	15 (28,3)	4 (9,7)	5 (27,8)	24 (21,4)
Anti-IL6	6 (11,3)	7 (17,1)	1 (5,6)	14 (12,5)
Anti-lymphocytes B	2 (3,8)	2 (4,9)	2 (11,1)	6 (5,4)

3.2/ EVALUATION DE L'EXHAUSTIVITE DU BILAN PRE-BIOLOGIQUE

3.2.1/ Consultation dermatologique

Les consultations en dermatologie étaient disponibles dans les dossiers dans 17.9% des cas et dans la moitié des cas, il n'existait pas d'anomalie décelée (cf tableau 2). Dans 46.2% des cas, l'examen était anormal mais il n'y avait pas de contre-indication à l'instauration du biomédicament. Il y avait un cas au CHU d'Amiens où il existait une contre-indication relative à la mise en place d'un biomédicament. Il s'agissait d'une lésion cutanée en regard de l'inter-phalangienne proximale du majeur de la main droite pour lequel un prélèvement a confirmé une infection à parapoxvirus. Après traitement local, la biothérapie avait pu être instaurée.

Tableau 2 : Résultats des consultations dermatologiques pour chaque centre

	CHU AMIENS (N=54)	CHU de la MEYNARD (N=73)	Consultations libérales AMIENS (N=18)	Total (N=145)
Consultation de dermatologie				
Information disponible, <i>n (%)</i>	18 (33.3)	4 (5.5)	4 (22.2)	26 (17.9)
Pas de CI à la biothérapie, <i>n (%)</i>	9 (50.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	13 (50.0)
Examen anormal mais pas de CI à la biothérapie, <i>n (%)</i>	8 (44.4)	3 (75.0)	1 (25.0)	12 (46.2)
CI relative à la biothérapie, <i>n (%)</i>	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)

3.2.2/ Numération formule sanguine

La numération formule sanguine avait été réalisée de manière exhaustive dans chaque centre. On note que 57.2% des patients présentaient une anémie avant l'instauration du biomédicament (cf tableau 3). L'anémie était notamment dominante dans la population martiniquaise avec 59 cas soit 80.8% des patients. Dans 73.9% des cas, lorsqu'il y avait une anémie elle était normocytaire. Chez 90.9% des patients, le taux de plaquettes était dans la norme.

Concernant les valeurs des leucocytes, 75.2% des patients avaient leurs valeurs dans la norme. Dans la population martiniquaise, on observe 17.8% de leucopénie soit 13 patients sur 73 au total. En métropole on retrouve l'inverse, il existait un très faible taux de leucopénie. 20.4% et 27.8% des patients du CHU d'Amiens et des consultations libérales à Amiens respectivement avaient une hyperleucocytose. Les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes étaient normaux dans 85.3% et 72.7% des cas respectivement. Dans la population martiniquaise, on note une lymphopénie dans 28.8% des cas ainsi qu'une neutropénie chez 6.8% des cas contre aucun cas en métropole.

Tableau 3 : Résultats des analyses biologiques de la NFS dans les trois centres

	CHU AMIENS (N=54)	CHU de la MEYNARD (N=73)	Consultations libérales AMIENS (N=18)	Total (N=145)
Hémoglobine (g/dL), $m \pm sd$	13.2 (1.4)	11.8 (1.3)	13.4 (1.3)	12.5 (1.5)
Valeur normale, n (%)	35 (64.8)	14 (19.2)	12 (66.7)	61 (42.1)
Anémie, n (%)	18 (33.3)	59 (80.8)	6 (33.3)	83 (57.2)
Polyglobuline, n (%)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
VGM (fL), $m \pm sd$	90.6 (6.5)	89.0 (8.0)	90.2 (5.7)	89.8 (7.2)
Valeur normale, n (%)	39 (72.2)	52 (74.3)	14 (77.8)	105 (73.9)
Microcytose, n (%)	2 (3.7)	7 (10.0)	0 (0.0)	9 (6.3)
Macrocytose, n (%)	13 (24.1)	11 (15.7)	4 (22.2)	28 (19.7)
Plaquettes (/mm³), $m \pm sd$	290925.9 (76222.3)	273902.8 (79332.3)	291588.2 (78640.0)	282433.6 (78015.7)
Valeur normale, n (%)	47 (87.0)	68 (94.4)	15 (88.2)	130 (90.9)
Thrombopénie, n (%)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
Thrombocytose, n (%)	6 (11.1)	4 (5.6)	2 (11.8)	12 (8.4)
Leucocytes (/mm³), $m \pm sd$	8259.8 (2361.0)	6562.6 (2533.3)	8441.7 (2567.9)	7427.9 (2609.1)
Valeur normale, n (%)	42 (77.8)	54 (74.0)	13 (72.2)	109 (75.2)
Leucopénie, n (%)	1 (1.9)	13 (17.8)	0 (0.0)	14 (9.7)
Hyperleucocytose, n (%)	11 (20.4)	6 (8.2)	5 (27.8)	22 (15.2)
PNN (/mm³), $m \pm sd$	5323.1 (2245.9)	4027.8 (2190.5)	4743.4 (1560.1)	4588.9 (2213.2)
Valeur normale, n (%)	44 (84.6)	61 (83.6)	17 (94.4)	122 (85.3)
Neutropénie, n (%)	0 (0.0)	5 (6.8)	0 (0.0)	5 (3.5)
Polynucléose neutrophile, n (%)	8 (15.4)	7 (9.6)	1 (5.6)	16 (11.2)
Lymphocytes (/mm³), $m \pm sd$	2067.9 (878.0)	1913.5 (751.9)	2766.3 (1333.8)	2077.0 (922.2)
Valeur normale, n (%)	41 (78.8)	51 (69.9)	12 (66.7)	104 (72.7)
Lymphopénie, n (%)	10 (19.2)	21 (28.8)	3 (16.7)	34 (23.8)
Hyperlymphocytose, n (%)	1 (1.9)	1 (1.4)	3 (16.7)	5 (3.5)

3.2.3/ Bilan hépatique

Le bilan hépatique était réalisé de manière exhaustive dans le cadre du bilan pré biologique. La valeur était normale dans 90.2% des cas (cf tableau 4). Il existait une cytolysé hépatique dans 9.8% des cas avec des valeurs ne dépassant pas 3.5 fois la normale.

Chez les patients ayant une cytolysé hépatique, nous avons regardé s'il existait des comorbidités associées. Au CHU d'Amiens, dans 75% des cas, la cytolysé hépatique n'était pas explorée. Cela concernait les patients ayant un taux de cytolysé hépatique inférieur à deux fois la norme ou bien des patients chez qui une surveillance du bilan hépatique avait retrouvé une normalisation du bilan de manière spontanée. Pour les autres patients inclus au CHU d'Amiens, un patient avait une cytolysé hépatique apparue après instauration d'un DMARDs (MTX puis Arava) ; l'autre patient présentait une NASH. En consultation libérale à Amiens on retrouvait une cytolysé hépatique en rapport avec une toxicité du MTX résolue après arrêt du traitement, une NASH et trois patients ayant une cytolysé hépatique qui s'est résolue spontanément sans étiologie retrouvée.

Tableau 4 : Résultats des analyses biologiques du bilan hépatique dans les trois centres avec comorbidités associées

	CHU AMIENS (N=54)	CHU de la MEYNARD (N=73)	Consultations libérales AMIENS (N=18)	Total (N=145)
ALAT (UI/L), $m \pm sd$	25.3 (18 .1)	16.7 (6.7)	46.7 (70.6)	23.7 (28.9)
ASAT (UI/L), $m \pm sd$	24.0 (20.2)	19.8 (7.7)	32.2 (33.2)	22.9 (18.1)
Valeur normale, <i>n (%)</i>	45 (84.9)	71 (98.6)	13 (72.2)	129 (90.2)
Cytolysé hépatique, <i>n (%)</i>	8 (15.1)	1 (1.4)	5 (27.8)	14 (9.8)
Comorbidités associées, <i>n (%)</i>				
Non explorée	6 (75)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (42,8)
Toxicité médicamenteuse	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (20)	2 (14,3)
NASH	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (20)	2 (14,3)
Non connue	0 (0.0)	1 (100)	3 (60)	4 (28,5)

3.2.4/ Sérologies virales

24.1% des patients n'avaient pas de sérologie VIH disponible dans le dossier médical. Les résultats, présentés dans le tableau 5, étaient disponibles dans 98.1% et 83.3% des cas au CHU d'Amiens et en consultation libérale respectivement contre 57.5% en Martinique. Tout centre confondu, 100% des sérologies faites étaient négatives.

Concernant la sérologie VHB, les résultats étaient disponibles dans le dossier dans 97.2% des cas. Il n'a pas été retrouvé de sérologie VHB positive. Trois profils sérologiques différents ont été rencontrés : négatif natif de contact avec le virus ; négatif mais immunisation post vaccinale et négatif suite à une immunisation après contact. A noter que 29 patients ont bénéficié d'une vaccination soit 20.6% des cas.

Dans 95.9% des cas, la sérologie VHC était disponible dans le dossier. Les résultats retrouvaient une sérologie négative dans 99.3% des cas. Un patient avait une sérologie positive au CHU d'Amiens mais une PCR négative avec un bilan hépatique normal. L'échographie hépatique retrouvait un angiome hépatique bénin et l'élastométrie retrouvait la présence d'une fibrose extensive. Avec ces données, impossible de connaître l'histoire naturelle du virus (infection puis séroconversion ? ou bien hépatite C chronique mais peu vraisemblable). Les guérisons spontanées et de forme chronique existent mais sont très rares. L'hypothèse la plus probable était la guérison spontanée de l'hépatite C. Pas de traitement à envisager et, pas de contre-indication au biomédicament.

La sérologie HTLV 1 et 2 était réalisée de façon systématique en Martinique. Les résultats étaient disponibles chez 94.5% des patients soit 69 patients. 97.1% des cas la sérologie HTLV 1 et 2 était négative. Deux cas avaient été diagnostiqués lors du bilan pré-biologique dont un chez qui le biomédicament n'a pas été instauré.

Tableau 5 : Résultats des analyses biologiques des sérologies VIH, VHB et VHC pour chaque centre

	CHU AMIENS (N=54)	CHU de la MEYNARD (N=73)	Consultations libérales AMIENS (N=18)	Total (N=145)
Sérologie VIH, n (%)				
Résultat disponible	53 (98.1)	42 (57.5)	15 (83.3)	110 (75.9)
Négative	53 (100.0)	42 (100.0)	15 (100.0)	110 (100.0)
Sérologie VHB, n (%)				
Résultat disponible	54 (100.0)	70 (95.9)	17 (94.4)	141 (97.2)
Négative	54 (100.0)	70 (100.0)	17 (100)	141 (100.0)
Négative aucun contact viral	46 (85.2)	41 (58.6)	15 (88.2)	102 (72.3)
Négative immunité post vaccinale	7 (13.0)	20 (28.6)	2 (11.8)	29 (20.6)
Négative immunisation après contact	1 (1.9)	9 (12.8)	0 (0.0)	10 (7)
Sérologie VHC, n (%)				
Résultat disponible	54 (100.0)	70 (95.9)	15 (83.3)	139 (95.9)
Négative	53 (98.1)	70 (100.0)	15 (100.0)	138 (99.3)
Sérologie HTLV1/2, n (%)				
Résultat disponible	0	69 (94.5)	0	69 (94.5)
Négative	0	67 (97.1)	0	67 (97.1)

La proportion de sérologie VIH disponible est significativement plus élevée au CHU d'Amiens qu'au CHU de la Meynard ($p < 0.001$) et qu'à la consultation libérale d'Amiens ($p = 0.046$). La proportion de sérologie VIH disponible est significativement plus élevée à la consultation libérale d'Amiens qu'au CHU de la Meynard ($p = 0.043$) (cf ANNEXE 1).

Il n'existe pas de différence entre les 3 centres sur la proportion de sérologie VHB disponible ($p=0.243$).

Il existe au moins une différence significative entre les 3 centres sur la proportion de sérologie VHC disponible ($p=0.015$). La proportion de sérologie VHC disponible est significativement plus élevée au CHU d'Amiens qu'à la consultation libérale d'Amiens ($p=0.014$).

3.2.5/ Electrophorèse et Immuno-électrophorèse des protéines plasmatiques

Les résultats sont présentés dans le tableau 6. L'examen était réalisé dans la majorité des cas soit 86.9% des cas avec un résultat normal dans 73.6% des cas. Lorsqu'il existait une anomalie, le plus souvent il s'agissait d'une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 14.2% des cas. Dans 6.6% des cas, il existait une hypogammaglobulinémie. Seul un patient avait une hypogammaglobulinémie profonde inférieure à 5g/L. L'hypogammaglobulinémie est corrélée à un risque infectieux augmenté. Nous avons donc regardé si ces derniers présentaient une hospitalisation dans le cadre d'une infection. Une hospitalisation a été rapportée dans un dossier. Il s'agissait d'une pyélonéphrite aiguë non compliquée à E. Coli résolue après prise d'une antibiothérapie adaptée au germe. Une autre patiente présentait une infection urinaire non compliquée traitée par antibiothérapie.

Un pic monoclonal avait été décelé soit 0.9% des cas mais déjà connu en rapport avec une gammopathie monoclonale de signification indéterminée à IgG kappa stable.

Tableau 6 : Résultats des analyses biologiques de l'électrophorèse des protéines plasmatiques pour chaque centre

	CHU AMIENS (N=54)	CHU de la MEYNARD (N=73)	Consultations libérales AMIENS (N=18)	Total (N=145)
EPP				
Examen réalisé, <i>n (%)</i>	46 (85.2)	48 (87.3)	12 (92.3)	106 (86.9)
Examen non réalisé, <i>n (%)</i>	8 (14.8)	7 (12.7)	1 (7.7)	16 (13.1)
Résultat normal, <i>n (%)</i>	37 (80.4)	30 (62.5)	11 (91.7)	78 (73.6)
Résultat EPP, <i>n (%)</i>				
Normale	37 (80.4)	30 (62.5)	11 (91.7)	78 (73.6)
Hypogammaglobuline :	5 (10.8)	1 (2.1)	1 (8.3)	7 (6.6)
Entre 7g/L et 5g/L	5 (10.8)	0 (0.0)	1 (8.3)	6 (5.7)
< 5g/L	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
Hypergammaglobuline polyclonale (entre 16 et 18g/L)	3 (6.5)	12 (25.0)	0 (0.0)	15 (14.2)
Pic monoclonal MGUS IgG kappa stable	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
Hyperbetaglobulinémie	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
Hyperalphaglobulinémie	1 (2.2)	2 (4.2)	0 (0.0)	3 (2.8)
Bloc beta gammaglobuline	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.9)

Il n'existe pas de différence entre les 3 centres sur la proportion d'EPP disponible ($p=0.864$).

L'immuno-électrophorèse était réalisée chez 10 patients soit 7.4% des cas (cf tableau 7). Dans 80% des cas, le résultat était normal. Deux patients présentaient une anomalie, on retrouvait chez le premier patient un pic monoclonal IgG kappa, connu et stable, et chez le deuxième, un aspect oligoclonal.

Tableau 7 : Résultats des analyses biologiques de l'immuno-électrophorèse pour chacun des centres

	CHU AMIENS (N=54)	CHU de la MEYNARD (N=73)	Consultations libérales AMIENS (N=18)	Total (N=145)
IEP				
Examen réalisé, <i>n (%)</i>	8 (14.8)	2 (3.2)	0 (0.0)	10 (7.4)
Examen non réalisé, <i>n (%)</i>	46 (85.2)	61 (96.8)	18 (100.0)	125 (92.6)
Résultat normal, <i>n (%)</i>	8 (100.0)	0 (0.0)	0	8 (80.0)

3.2.6/ Anticorps anti-nucléaires

Les résultats du dosage des anticorps anti-nucléaires, qu'on retrouve dans le tableau 8, étaient disponibles chez 79.3% des cas avec un titre positif dans 24.3% des cas tout centre confondu. Il existait une spécificité chez 42.8% des patients avec la présence d'anti-SSA, anti-SSB et anti-centromère.

Tableau 8 : Résultats des analyses biologiques concernant les anticorps anti-nucléaires pour chaque centre

	CHU AMIENS (N=54)	CHU de la MEYNARD (N=73)	Consultations libérales AMIENS (N=18)	Total (N=145)
Ac anti-nucléaire				
Information disponible, <i>n (%)</i>	42 (77.8)	63 (86.3)	10 (55.6)	115 (79.3)
Titre faible à 1/80, <i>n (%)</i>	13 (30.9)	1 (1.5)	3 (30)	17 (14.78)
Titre peu élevé entre 1/160 et 1/320, <i>n (%)</i>	12 (28.6)	32 (50.8)	3 (30)	47 (40.87)
Positif, titre élevé > 1/320, <i>n (%)</i>	1 (2.3)	26 (41.2)	1 (10)	28 (24.3)
Présence d'une spécificité, <i>n (%)</i>	0 (0.0)	11 (42.3)	1 (100)	12 (42.8)

3.2.7/ Radiographie thoracique

Les résultats de la radiographie thoracique présents dans le tableau 9, étaient disponibles dans 84.1% des cas. On ne retrouvait pas de pathologie associée dans 74.6% des cas. Lorsqu'elle était pathologique, différentes anomalies étaient décelées : 25.8% de fibrose pulmonaire, nodules ou micronodules dans 32.2% des cas, syndrome bronchique aspécifique dans 19.4% des cas, cardiomégalie dans 9.7%, dilatation des bronches dans 3.2% des cas. Dans deux cas, le biomédicament avait été contre-indiqué. Dans un cas, un début de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) a été diagnostiqué.

Un cas de tuberculose maladie avait été dépisté en métropole, sur l'apparition de nodules pulmonaires et d'opacités excavées traité par quadrithérapie et qui a contre-indiqué l'instauration du biomédicament.

Tableau 9 : Résultats des radiographies thoraciques pour chaque centre avec les pathologies dépistées

	CHU AMIENS (N=54)	CHU de la MEYNARD (N=73)	Consultations libérales AMIENS (N=18)	Total (N=145)
Radiologie du thorax				
Information disponible, <i>n (%)</i>	47 (87.0)	60 (82.2)	15 (83.3)	122 (84.1)
Résultat pathologique, <i>n (%)</i>	14 (29,8)	14 (23,3)	3 (20)	31 (25,4)
Type anomalie :				
Fibrose pulmonaire, <i>n (%)</i>	2 (14.3)	6 (42.9)	0 (0.0)	8 (25.8)
Syndrome bronchique, <i>n (%)</i>	4 (28.6)	2 (14.3)	0 (0.0)	6 (19.4)
Dilatation des bronches, <i>n (%)</i>	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
Nodule/micronodule, <i>n (%)</i>	7 (50)	2 (14.3)	1 (33.33)	10 (32.2)
Cardiomégalie, <i>n (%)</i>	0 (0.0)	3 (21.4)	0 (0.0)	3 (9.7)
Contre-indication biothérapie, <i>n (%)</i>	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (33.33)	2 (6.45)
Autre, <i>n (%)</i>	0(0.0)	0 (0.0)	1(33.33)	1(3.22)

Un test de Fisher avait été réalisé et n'avait pas retrouvé de différence entre les 3 centres sur la proportion de radiologie du thorax disponible ($p=0.769$).

3.2.8/ Tests tuberculiniques

Chez 94.5% des patients, les résultats étaient disponibles dont 100% des résultats au CHU d'Amiens et en consultation libérale et 95.5% au Chu de la Meynard (cf tableau 10). Dans 97.8% des cas, le quantiféron était réalisé et dans 2.2% des cas, il s'agissait de l'intra dermo-réaction (IDR) à la tuberculine qui était fait. Les résultats retrouvaient 77.4% de test négatif. Dans 9.5% des cas, le test était positif et nécessitait donc la mise en place d'un traitement préventif. 13.1% des tests étaient indéterminés tout centre confondu. Lorsque l'on voit les résultats par centre, dans plus de 90% des cas le test était négatif en métropole. En

Martinique, 62.7% des cas le test était négatif, 11.9% des cas positifs et 25.4% des cas indéterminés.

Tableau 10 : Résultats des tests tuberculiques pour chaque centre

	CHU AMIENS (N=54)	CHU de la MEYNARD (N=73)	Consultations libérales AMIENS (N=18)	Total (N=145)
Test tuberculique réalisé				
Quantiféron, <i>n (%)</i>	52 (100.0)	64 (95.5)	18 (100.0)	134 (97.8)
IDR, <i>n (%)</i>	0 (0.0)	3 (4.5)	0 (0.0)	3 (2.2)
Négatif, <i>n (%)</i>	47 (90.4)	42 (62.7)	17 (94.4)	106 (77.4)
Positif, <i>n (%)</i>	4 (7.7)	8 (11.9)	1 (5.6)	13 (9.5)
Indéterminé, <i>n (%)</i>	1 (1.9)	17 (25.4)	0 (0.0)	18 (13.1)

Un test de Fisher avait été réalisé et n'avait pas retrouvé de différence entre les 3 centres sur la proportion de test tuberculique disponible ($p=0.512$).

3.2.9/ Intérêt de la mise à jour vaccinale

Peu d'information était disponible dans les dossiers concernant les vaccinations. Dans moins d'un cas sur deux, chez 42.1% des patients, le statut vaccinal contre le DTP était disponible (cf tableau 11). Parmi ces patients, 60.7% avaient ses vaccinations à jour. En métropole tous les patients avaient une remise à jour vaccinale. En Martinique, 51.1% des patients avaient la vaccination DTP non à jour.

76.6% des patients avaient leur statut vaccinal anti-pneumocoque disponible dans le dossier. Parmi eux, 77.5% avait eu une prescription de vaccin anti pneumocoque. En consultation libérale et en Martinique, 31.3% et 34.6% respectivement n'avaient pas eu de vaccin prescrit.

L'information sur la mise à jour de la vaccination anti grippale n'est pas disponible dans le dossier du patient dans 53.1% des cas. On sait que la vaccination était remise à jour dans 45.6% des cas tout centres confondus avec un meilleur résultat en consultation libérale qu'en Martinique où la remise à jour vaccinale était faite dans 23.3% des cas.

Tableau 11 : Résultats de la remise à jour vaccinale pour chaque centre

	CHU AMIENS (N=54)	CHU de la MEYNARD (N=73)	Consultations libérales AMIENS (N=18)	Total (N=145)
Vaccin anti-DTP				
Information disponible, <i>n (%)</i>	12 (22.2)	47 (64.4)	2 (11.1)	61 (42.1)
Vaccin à jour ou remis à jour, <i>n (%)</i>	12 (100.0)	23 (48.9)	2 (100.0)	37 (60.7)
Vaccin anti-pneumocoque				
Information disponible, <i>n (%)</i>	43 (79.6)	52 (71.2)	16 (88.9)	111 (76.6)
Vaccin à jour ou remis à jour, <i>n (%)</i>	41 (95.3)	34 (65.4)	11 (68.8)	86 (77.5)
Vaccin antigrippal				
Information disponible, <i>n (%)</i>	28 (51.9)	30 (41.1)	10 (55.6)	68 (46.9)
Vaccin à jour ou remis à jour, <i>n (%)</i>	16 (57.1)	7 (23.3)	8 (80.0)	31 (45.6)

La proportion de vaccin anti-DTP disponible est significativement plus élevée au CHU de la Meynard qu'au CHU d'Amiens et qu'à la consultation libérale d'Amiens ($p < 0.001$) (cf ANNEXE 2).

Il n'existe pas de différence entre les 3 centres sur la proportion de vaccin anti-grippal disponible ($p = 0.357$). Il n'existe pas de différence entre les 3 centres sur la proportion de vaccin anti-pneumocoque disponible ($p = 0.270$).

IV/ DISCUSSION

Globalement, le bilan pré-biologique reste exhaustif dans son ensemble. Par rapport à la métropole, certaines pathologies n'ont pas la même fréquence qu'en Martinique. La NFS permet de dépister surtout des cytopénies et retrouve assez fréquemment une anémie, normocytaire dans la majorité des cas. En Martinique, on retrouve une proportion d'anémie, de lymphopénie et de neutropénie plus importante qu'en métropole. Il s'agit d'une neutropénie constitutionnelle qui peut être expliquée par les différences ethniques. Il existe un excès de margination des neutrophiles chez la population antillaise (47). Elle est en générale modérée et bénigne. La lymphopénie est rare et le plus souvent associée à l'inflammation liée à la polyarthrite rhumatoïde (43). Des études ont montré qu'elle n'est pas associée à une augmentation de la mortalité en lien avec une infection (44). En métropole, on retrouve plutôt une hyperleucocytose d'origine multifactorielle, qui est le plus souvent en rapport avec la maladie inflammatoire chronique, le tabagisme, la prise d'une corticothérapie. On peut voir aussi une thrombocytose mais moins fréquente. Il n'y a pas eu de diagnostic d'hémopathie sur la NFS dans cette étude.

L'électrophorèse des protéines plasmatiques n'a pas été réalisée chez 13% des patients. L'anomalie la plus fréquente était la présence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale probablement expliquée par l'état inflammatoire chronique des patients ayant une PR. Parfois on retrouvait une hypogammaglobulinémie et dans un cas un MGUS qui était déjà connu et stable. Le suivi à long terme de ces patients montre que 20-30% d'entre eux évoluent vers un myélome multiple ou autre hémopathie apparentée dans les 20 ans qui suivent la découverte du MGUS (19). Une étude américaine de la Mayo clinique portant sur près de 17000 patients analysant les maladies associées au MGUS, n'a pas montré d'augmentation du taux de MGUS lorsqu'il existe une PR (10). Il n'y a pas de lien prouvé dans la littérature entre les biomédicaments et la transformation d'un MGUS en myélome multiple osseux. Il faut bien s'assurer de l'absence de signes faisant évoquer un myélome et de la stabilité du pic avant d'instaurer un biomédicament. La poursuite d'une surveillance annuelle chez ces patients présentant un profil inflammatoire chronique semble légitime. Le MGUS multiple par 2.2 le risque d'infection bactérienne (11). Dans cette étude, une seule hospitalisation pour infection a été notée chez une patiente ayant une hypogammaglobulinémie.

Peu d'études évaluent l'intérêt de la réalisation des anticorps anti-nucléaires avant la mise sous biomédicament. En général cet examen est fait lors du bilan d'exploration d'une polyarthrite. Il n'y a pas lieu de le répéter avant la mise sous biomédicament ni pendant.

Le bilan hépatique avant biomédicament retrouve dans 9.8% des cas une cytolysé hépatique. Cette cytolysé est en général peu importante (inférieur à trois fois la normale). Lorsqu'elle est explorée, on retrouve surtout une NASH ou une toxicité médicamenteuse, parfois elle régresse et se normalise spontanément. Pas de données dans la littérature à ce sujet. Il faut poursuivre la réalisation du bilan hépatique étant donnée l'utilisation nombreuse de médicament hépatotoxique dans la PR.

Les sérologies VHB et VHC sont exhaustives dans chaque centre. Les résultats des sérologies sont négatifs, on ne retrouve qu'une sérologie VHC positive. La sérologie VHB est négative chez tous les patients. On retrouve cependant 7% des patients ayant une sérologie négative post immunisation après contact avec le virus. Nous savons que des réactivations du virus de l'hépatite B peuvent survenir sous traitement immunosuppresseurs chez les patients ayant des marqueurs d'exposition ancienne (21). La réactivation est définie par l'augmentation de plus de 1log d'UI par mL de la charge virale VHB ou l'apparition d'une répléation du VHB chez les porteurs chroniques de l'antigène HBs ou ayant des marqueurs d'hépatite B ancienne résolue, et associée à une élévation des ALAT supérieure à deux ou trois fois la normale supérieure (21). Les facteurs de risque de réactivation sont le statut sérologique de l'hôte et le type de traitement utilisé. Après mise sous biomédicament, le taux de réactivation d'hépatite B a été évalué à 39% chez les patients antigène HBs positifs et 5% chez les patients anticorps anti-HBc positifs (20). Des réactivations sont observées chez des patient antigène HBs positifs pendant ou à l'arrêt du traitement anti-TNF (22). Le risque est faible chez les patients ayant une hépatite B occulte mais augmente en cas de mise sous biomédicament associée à la prise de MTX (23). Le risque maximal serait 24 semaines après le début du traitement immunosuppresseur sous forme de cytolysé hépatique (23). Cela reste intéressant de poursuivre la réalisation des sérologies qui permettent de dépister cette population qui nécessite une surveillance rapprochée et qui présente un risque de réactivation. Par ailleurs, on dépiste également une population native n'ayant eu aucun contact avec le virus. On sait que la réponse vaccinale au VHB est plus faible chez les patients sous biomédicament (48). Une seule injection vaccinale est incapable d'entraîner une immunisation solide, réaliser les autres injections sous biomédicament est souvent insuffisant pour déclencher une réponse immunitaire satisfaisante (20). On sait que chez l'adulte, il existe un faible risque de

contracter le VHB. La vaccination contre le VHB doit rester systématique après un dépistage négatif surtout si le patient est jeune et présente des facteurs de risque de contamination. La prévalence de l'hépatite C, chez les patients ayant une PR, n'est pas différente de celle de la population générale en France c'est-à-dire proche de 1% (24). La majorité des études dans la littérature ne retrouve pas de réactivation du VHC sous biothérapie (25-26). Une étude turque a évalué les effets à long terme des anti-TNF α chez les patients présentant une hépatite chronique C et B. Ils ont trouvé une réactivation de l'hépatite C chez un patient co-infecté par le VHB et le VHC qui a nécessité la mise sous traitement anti-viral (27). Une autre étude a montré deux cas de patients ayant une hépatite C chronique cirrhotique qui ont été mis sous anti-TNF α et ayant développé un carcinome hépato-cellulaire (28). Même si la rentabilité diagnostique du dépistage des sérologies est faible, le pronostic de ces affections justifie leur réalisation.

On note une différence entre la métropole et la Martinique sur la disponibilité du résultat de la sérologie VIH. Du fait de la confidentialité du résultat, on ne le retrouve pas directement disponible dans le dossier informatisé. Les données de sécurité à propos des patients infectés par le VIH sous biomédicament viennent de séries de cas. Pour rappel, l'infection par le VIH est une contre-indication relative à la mise en place d'un biomédicament. Certains cas d'instauration exceptionnelle ont été décrits dans la littérature. Les données de la littérature sont plutôt rassurantes, on ne retrouve pas de changement de la charge virale ni du taux de lymphocyte sous anti-TNF α (29-31). Un cas de lymphopénie T CD4 sous infliximab dans le traitement d'une PR a été décrit (32). Le risque de réactivation du virus ainsi que le risque d'infection opportuniste sous anti-TNF restent à évaluer.

L'infection est le problème majeur des patients ayant une PR (12). Ce risque augmente d'autant plus lorsqu'ils sont mis sous biomédicament (18, 33). Leur prescription s'est accompagnée de l'apparition de tuberculose que l'on dépiste actuellement dans le bilan pré-biologique. Une méta-analyse évaluant le risque de tuberculose chez les patients traités par biomédicament retrouve une augmentation significative du risque notamment chez les patients présentant une PR (5). Dans la majorité des cas, il s'agit de tuberculose extra-pulmonaire, disséminée dans 25% des cas, se manifestant lors de la première année de mise sous biomédicament et elle peut être mortelle dans 10% des cas (49). Les mécanismes immunitaires médiés par le TNF- α sont impliqués dans la défense antituberculeuse. La

formation et la fonction du granulome prévient la dissémination de la mycobactérie dans le sang ainsi que l'activation de l'immunité innée et adaptative (6). Des facteurs de risques de tuberculose ont été identifiés dans plusieurs études tels qu'une primo infection (tuberculose latente), un contact récent ou un séjour dans une zone d'endémie. Plusieurs études dans le monde ont prouvé que l'incidence de la tuberculose active est quatre fois plus fréquente chez les patients ayant une PR et est multipliée par quatre après mise sous biomédicament (8). Il existe plusieurs méthodes utilisées actuellement pour dépister la tuberculose latente. Les recommandations de dépistage reposent sur des tests tuberculiniques et la réalisation d'une radiographie thoracique (36). L'IDR à la tuberculine (Tubertest®), peu réalisé en pratique clinique en rhumatologie car limité par les aléas de la réalisation et de l'interprétation du test. Il est basé sur la réponse cutanée in vivo contre les antigènes de mycobacterium tuberculosis dont la lecture est faite 48-72h plus tard correspond à la mise en jeu des lymphocytes mémoires. Le test est considéré comme positif lorsque l'on retrouve une induration supérieure à 5mm (8). La deuxième méthode que l'on peut utiliser depuis 2006, repose sur la détection de la production d'interféron-gamma (QuantiFERON® ou T-SPOT. TB®) par le test ELISA ou la technique ELISpot pour le T-SPOT TB après 24 heures. Ces tests sont plus sensibles et plus spécifiques que l'IDR dans le dépistage de la tuberculose latente avec une sensibilité à 81% pour le quantiféron 87,5% pour le TB Spot et une spécificité à 99,2% et 86,3% respectivement versus une sensibilité à 70% pour l'IDR (8). Une étude comparant l'IDR au test de l'INF- γ démontre sa supériorité à l'IDR dans le dépistage de la tuberculose (37). Les tuberculoses sous biomédicament sont donc plus graves, atypiques avec un risque de retard diagnostic, ce qui impose le dépistage de manière rigoureuse (50). Le risque de réactivation tuberculeuse semblerait moindre sous étanercept comparé aux anticorps monoclonaux (9, 34).

La réalisation de l'IDR à la tuberculine n'est pas pertinente dans le bilan pré-biologique en première intention. On sait que ce test est moins spécifique et moins sensible que les tests in vitro dans le dépistage de la tuberculose. Il existe également des faux positifs chez les sujets vaccinés par le BCG ; ce qui éviterait de traiter un patient à tort avec des traitements potentiellement hépatotoxiques. Les tests in vitro restent imparfaits, il existe certains cas où le résultat du test est indéterminé pouvant entraîner la réalisation d'autres tests IGRA (TB SPOT) ou d'IDR à l'image de la stratégie thérapeutique proposée dans une étude française (38). Plus récemment, une étude multicentrique, dont le but était d'analyser le coût-efficacité des stratégies de dépistage de la tuberculose latente avant mise sous anti-TNF, a testé 8 combinaisons de dépistage. L'IDR suivie du quantiféron, si l'IDR est positive, est la stratégie

la plus efficace en terme de diagnostic et de coût (coût-résultat de -192euros par traitement évité) avant traitement par anti-TNF (39).

Le dépistage par la radiographie thoracique et les tests tuberculiniques permettent de réduire de 80% l'incidence des tuberculoses sous traitement anti-TNF dans la PR (35). Néanmoins, dans notre étude, la radiographie thoracique a permis le dépistage d'un cas de tuberculose maladie. Par contre, elle a mis en évidence d'autres pathologies pulmonaires notamment une fibrose pulmonaire, des nodules, micronodules, dilatation des bronches. Le scanner thoracique ultra low dose pourrait être une alternative de première intention, avec une irradiation similaire à la radiographie thoracique de face et profil, tout en étant plus informatif. La question du coût financier se pose ainsi que le temps d'interprétation qui est augmenté par rapport à la radiographie et enfin le problème de la découverte fortuite d'incidentalome au scanner ne permet pas le changement pour le moment. Par ailleurs ce type de scanner n'a pour l'instant pas été évalué sur leur efficacité à diagnostiquer des pneumopathies interstitielles (40).

Certains items méritent d'être plus rigoureux notamment lors de la vaccination des patients immunodéprimés. La remise à jour vaccinale du DTP et la vaccination anti-grippale et anti-pneumococcique doit être systématique afin d'éviter d'exposer le patient immunodéprimé à une infection pouvant être sévère. Les patients ayant une PR ont un risque plus élevé de développer des infections comparées aux sujets sains. Ce risque est multiplié par 1,88 avec un intervalle de confiance à 95% de (1,71-2,07). Ceci peut être expliqué par les effets immunomodulateurs de la maladie et par les moyens thérapeutiques immunosuppresseurs (12). Pour limiter ce risque infectieux, plusieurs examens sont à réaliser avant la mise sous biothérapie ainsi que la mise à jour des vaccinations. Les recommandations de bonnes pratiques (ACR et EULAR) préconisent la mise à jour du vaccin contre le DTP, le vaccin anti-grippal annuel, le vaccin anti-pneumococcique par le vaccin conjugué 13-valent puis le vaccin polysaccharidique non conjugué 23-valent après 8 semaines d'intervalle (15). Concernant le vaccin contre l'hépatite B, les recommandations préconisent la vaccination systématique des patients sous biomédicament (13).

Dans cette étude, les données concernant la réalisation des vaccinations recommandées étaient peu disponibles dans les dossiers. Seul 37 patients sur 61 avaient le vaccin contre le DTP à jour ou remis à jour, 86 patients sur 111 avaient la vaccination anti-pneumocoque à jour et 31 sur 68 patients avaient la vaccination anti-grippale à jour. Nous pouvons constater que la

couverture vaccinale n'est pas satisfaisante chez cette population à risque. Il a été montré qu'il persiste un faible taux de couverture vaccinal contre la grippe et le pneumocoque chez cette population (17). On sait que la vaccination anti-grippale et anti-pneumococcique réduisent la mortalité chez ces patients de manière significative (42). Plusieurs limites à ce résultat. D'abord, les données recueillies dans les dossiers médicaux ne permettent pas de garantir leur exhaustivité, lorsqu'elles n'étaient pas présentes, le statut vaccinal était considéré comme inconnu. Ceci a conduit à sous-estimer le véritable taux vaccinal remis à jour du fait des données manquantes. Par ailleurs, la présence de données manquantes rend les effectifs analysés plus petit, les résultats sont donc plus difficiles à extrapoler. Certains patients ne souhaitent pas se faire vacciner. Plusieurs hypothèses pouvant expliquer ce refus comme la crainte d'effets secondaires et le défaut d'information (41). On sait que les patients porteurs d'un rhumatisme inflammatoire chronique ont un risque plus élevé de développer la grippe. Malgré cela, le taux vaccinal reste faible. La cohorte COMORA évaluant le taux vaccinal de 3920 polyarthrite rhumatoïde dans 17 pays retrouve un faible taux vaccinal : 25.3% des patients vaccinés contre la grippe, 17.2% vaccinés contre le pneumocoque (17). Une étude anglaise de 2018 sur la couverture vaccinale antigrippale chez 32000 patients ayant un rhumatisme inflammatoire chronique (PR, lupus et spondylarthropathie vaccinés) a montré que la participation vaccinale reste faible chez les moins de 65 ans, la majorité d'entre eux ne sont pas vaccinés avant le début de la saison grippale (14). Le taux de couverture vaccinale anti-grippale était de 69.8% des patients (14). Plusieurs critères ont été utilisés pour évaluer l'efficacité de la vaccination antigrippale notamment une consultation pour grippe, hospitalisation pour pneumonie, exacerbation de BPCO et mortalité due à la grippe ou toutes autres causes. Les résultats ont montré que dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, la vaccination antigrippale diminue significativement les hospitalisations pour pneumonie ou exacerbation de BPCO. La vaccination antigrippale divise par deux le risque de décès toutes causes confondues et le risque de décès lié à la grippe (14). Une étude allemande a montré que la prévalence de la pneumonie nécessitant une hospitalisation était deux à trois fois plus élevée chez les patients ayant une PR que chez les témoins et qu'il y avait une tendance à être plus élevées dans les régions où le taux vaccinal était faible (16).

Concernant la consultation en dermatologie pré-biothérapie, nous avons pu recueillir uniquement 26 consultations au total dans les dossiers tous centres confondus. Seul un patient présentait une contre-indication relative à la mise sous biothérapie. Pas de diagnostic de cancers cutanés. Peu de données disponibles pour pouvoir interpréter les résultats. La

consultation chez le dermatologue avant instauration des anti-TNF doit être ciblée chez ceux qui présentent une lésion clinique suspecte ou ayant un phototype clair. Les résultats de la littérature sont variables sur le risque de développement des carcinomes cutanés lorsque le patient est mis sous biomédicament. Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés évaluant le risque de carcinomes cutanés avec le certolizumab et le golimumab chez les patients atteints de PR n'a pas retrouvé d'augmentation de risque de carcinomes cutanés à court terme (45). Une autre étude européenne n'a pas confirmé l'augmentation du risque de mélanome chez les patients ayant une PR sous anti-TNF (46). Les dernières études à ce sujet ne retrouvent pas de réelle augmentation des cancers cutanés dans la PR. L'intérêt d'une consultation dermatologique pré-biologique peut avoir son utilité pour sensibiliser le patient à la photoprotection.

Le risque cardiovasculaire n'est pas dépisté de manière systématique avant mise sous biothérapie. Pour rappel, ce risque est multiplié par deux dans la PR (51). Les comorbidités cardiovasculaires sont responsables d'environ 50% de l'augmentation de la mortalité au cours de la PR (52). Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés tels que la corticothérapie au long cours, PR immuno-positivité, évoluant depuis plus de 10 ans et la présence de manifestations extra-articulaires. Une évaluation du risque cardiovasculaire devrait être intégrée de manière systématique avant la mise sous biomédicament.

Notre étude a des limites. Tout d'abord elle est rétrospective et certains patients ont des données du bilan pré-biologique qui sont incomplètes. Il est difficile de savoir s'il s'agit d'un examen non réalisé ou réalisé mais n'apparaissant pas dans le dossier informatisé. Le point fort est qu'il s'agit d'une étude exhaustive et la seule comparative sur trois sites différents s'intéressant spécifiquement aux items du bilan pré-biologique en pratique professionnelle.

V/ CONCLUSION

Le bilan pré-biologique est réalisé de manière exhaustive en pratique clinique. Certains items de ce bilan méritent d'être discutés quant à leur utilité. En pratique, l'IDR à la tuberculine n'est plus réalisée même s'il reste recommandé. Un intérêt financier pourrait la rendre intéressante en la combinant avec le quantiféron lorsqu'elle est positive.

Concernant la consultation en dermatologie, elle doit être réalisée sur point d'appel clinique. Les études les plus récentes ne retrouvent pas de lien entre les carcinomes cutanés et les biomédicaments.

L'électrophorèse des protéines plasmatiques est réalisée lors du bilan de polyarthrite et garde son intérêt dans le bilan pré-biologique compte tenu du risque infectieux augmenté chez les patients ayant une hypogammabulinémie ou une MGUS ; cela permet d'éduquer le patient à rester vigilant sur certains signes cliniques d'infection et à consulter le médecin traitant au moindre doute. Par contre, pas d'intérêt à refaire les anticorps anti-nucléaires ni avant l'instauration du biomédicament ni pendant. Les autres items du bilan restent nécessaires pour le dépistage de maladie chronique pouvant avoir un pronostic aggravé sous biomédicament.

Enfin, il existe un défaut de couverture vaccinale chez cette population à risque qu'il faut améliorer en informant et sensibilisant le patient. Le rhumatologue a un rôle clé dans le dépistage de ses maladies et la remise à jour vaccinale.

Une évaluation du risque cardiovasculaire semble intéressante avant la mise sous biomédicament afin de diminuer la morbi-mortalité. Un bilan lipidique, la réalisation d'un écho-Doppler carotidien pourrait faire partie du bilan systématique.

- (1) Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, et al. Actualisation des recommandations de la société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2019;86:8-24.
- (2) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- (3) Mercer LK, Green AC, Galloway JB et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2012;71:869-74.
- (4) Chen D-Y, Chen Y-M, Tsai W-C et al. Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:e16.
- (5) Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. *Rev Rhum* 2013;80:459-66.
- (6) Zhang Z, Wei F, Gui Y, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systemic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2017;7:e012567.
- (7) Fernandez-Martinez S, Cortes X, Borrás-Blasco J et al. Effectiveness of a systematic vaccination program in patients with autoimmune inflammatory disease treated with anti-TNF alpha drugs. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:1317-22.
- (8) Kindler V, Sappino AP, Grau GE, et al. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989;56:731-40.
- (9) Lioté H et Lioté F. Place des tests à l'interféron (IGRAs) dans le dépistage de la tuberculose latente (TBL) avant prescription d'agents anti-TNF : le point. *Rev Rhum* 2011;78:116-21.

- (10) Baronnet L, Barnetche T, Kahn V, Lacoïn C, Richez C et Schaefferbeke T. Incidence de la tuberculose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Revue systématique de la littérature. Rev Rhum 2011;78:140-46.
- (11) Bida JP, Kyle RA, Therneau TM, et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. Mayo Clin Proc. 2009;84:685-93.
- (12) Atkin C, Richter A et Sapey E. What is the significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance? Clin Med Lond 2018;18:391-96.
- (13) Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM et Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls : a population-based study. Arthritis Rheum 2002;46:2287-93.
- (14) https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf
- (15) Nakafero G, Grainge MJ, Myles PR et al. Predictors and temporal trend of flu vaccination in auto-immune rheumatic diseases in the UK : a nationwide prospective cohort study. Rheumatology (Oxford) 2018;57:1726-34.
- (16) Furer V, Rondaan C, W Heijstek MW et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 14 août 2019;annrheumdis-2019-215882.
- (17) Luque Ramos A, Hoffmann F, Calhoffs J, Zink A et Albrecht K. Influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis in comparison with age and sexe-matched controls: results of a claims data analysis. Rheumatol Int 2016;36:1255-63.
- (18) Hmamouchi I, Winthrop K, Launay O et Dougados M. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. Vaccine 2015;33:1446-52.
- (19) De la Forest Divonne M, Gottenberg JE et Saillot C. revue systématique des registres de polyarthrites rhumatoïdes sous biothérapie dans le monde et méta-analyse sur les données de tolérance. Rev Rhum 2017;84:199-07.

- (20) Zandecki M, Geneviève F, Jego P et Grosbois B. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Rev Méd Interne* 2000;21:1060-74.
- (21) Lunel-Fabiani F, Masson C et Ducancelle A. Maladies systémiques et biomédicaments : comprendre, apprécier et prévenir le risque de réactivation d'hépatite B. *Rev Rhum* 2014;81:374-80.
- (22) Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:156-65.
- (23) Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:749-54.
- (24) Wendling D, Di Martino V, Prati C et al. Spondyloarthropathy and chronic B hepatitis. Effect of anti-TNF therapy. *Joint Bone Spine* 2009;76:308-11.
- (25) Maillefert JF, Muller G, Falgarone G et al. Prévalence of hepatitis C virus infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:635-7.
- (26) Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA et Wener MH. Effect of tumor necrosis factor α antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1078-82.
- (27) Roux CH, Brocq O, Breuil V et al. Safety of anti-TNF α therapy in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology* 2006;45:1294-7.
- (28) Temel T, Cansu DU, Korkmaz C, Kasifoglu T et Ozakyol A. The long-term effects of anti-TNF α agents on patients with chronic viral hepatitis C and B infections. *Int J Rheum Dis* 2015;18:40-5.
- (29) Di Nuzzo S, Boccaletti V, Fantini C et al. Are anti-TNF- α agents safe for treating psoriasis in hepatitis C virus patients with advanced liver disease? Case reports and review of the literature. *Dermatology* 2016;232:102-6.
- (30) Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH et Reveille JD. The use of anti-tumor necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:710-2.

- (31) Gallitano SM, McDemott L, Brar K et Lowenstein E. Use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with HIV/AIDS. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:974-80.
- (32) Sellam J, Bouvard B, Masson C et al. Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Rev Rhum* 2007;74:297-00.
- (33) Wachi K, Prasertsuntarasai T, Kishimoto M et Uramoto K. T-cell lymphopenia associated with infliximab and cyclophosphamide. *Am J Med Sci* 2005;330:48-51.
- (34) Morel J. Risk and prevention of infections in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum* 2018;85:32-36.
- (35) Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P et al. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases : data from the French registries. *Rheumatology* 2011;50:222-9.
- (36) Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52:1766-72.
- (37) Salmon D, GTI and AFSSAPS. Recommendations about the prevention and management of tuberculosis in patients taking infliximab. *Joint Bone Spine* 2002;69:170-72.
- (38) Dinser R, Fousse M, Sester U et al. Evaluation of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthropathies before treatment with TNF-alpha blocking drugs using a novelflow-cytometric interferon-gamma release assay. *Rheumatology* 2008;47:212-8.
- (39) Mariette X, Baron G, Tubach F et al. Influence of replacing tuberculin skin test with ex vivo interferon γ release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1783-90.
- (40) Freund R, Granger B, François C et al. Cost-effectiveness analysis of strategies using new immunological diagnostic tests of latent tuberculosis infection before TNF-blockers therapy. *Press Med* 2018;47:e9-e13.
- (41) Ludes C, Schaal M, Labani A, Jeung MY, Roy Catherine et Ohana M. Scanner thoracique ultra-basse dose : la mort de la radiographie thoracique ? *Presse Med* 2016;45:291-01.

- (42) Brocq O, Acquacalda E, Berthier F et al. Couverture vaccinale contre la grippe et le pneumocoque à partir de 584 patients atteints de rhumatisme chronique inflammatoire et traités par biomédicaments dans le Sud-Est de la France. *Rev Rhum* 2015;83:179-83.
- (43) Mahamat A, Daures JP et de Wazieres B. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in the elderly : results of a large cohort study. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:128-35.
- (44) Duquenne C, Cornec D, Marhadour T et al. La lymphopénie dans la polyarthrite débutante : impact sur le diagnostic et les résultats à 3 ans (la cohorte Espoir). *Rev Rhum* 2016;83:358-63.
- (45) Lorenzi AR, Clarke AM, Wooldridge T et al. Morbidity and mortality in rheumatoid arthritis patients with prolonged therapy-induced lymphopenia : twelve-year outcomes. *Arthritis Rheum* 2008;58:370-5.
- (46) Le Blay P, Mouterde G, Bameche T, Morel J et Combe B. Short-term risk of total malignancy and nonmelanoma skin cancers with certolizumab and golimumab in patients with rheumatoid arthritis : metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2012;39:712-5.
- (47) Mercer LK, Askling J, Raachou P et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics : results from a collaborative projet of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis* 2017;76:386-91.
- (48) Thobakgale CF et Ndung'u T. Neutrophil counts in persons of African origin. *Curr Opin Hematol* 2014;21:50-7.
- (49) Salinas GF, De Rycke L, Barendregt B et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependant humoral responses. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1037-43.
- (50) Keane J, Gershon S et Wise RP. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrotising factor neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
- (51) Soubrier M, Barber-Chamoux N, Tatar Z, Couderc M, Dubost J-J, Mathieu S. Risque cardiovasculaire de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2014;81:281-285.

(52) Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-7.

ANNEXE 1 : Comparaison de la réalisation des sérologies virales entre les trois centres

	CHU AMIENS	CHU de la MEYNARD	Consultations libérales AMIENS	p	
Sérologie VIH				<0.001 (F)	Comparaison des 3 centres
Information disponible, n (%)	53 (98.1%)	42 (57.5%)	15 (83.3%)		
Information non disponible, n (%)	1 (1.9%)	31 (42.5%)	3 (16.7%)		
Sérologie VIH				<0.001 (C)	Comparaison CHU Amiens et CHU de la Meynard
Information disponible, n (%)	53 (98.1%)	42 (57.5%)			
Information non disponible, n (%)	1 (1.9%)	31 (42.5%)			
Sérologie VIH				0.046 (F)	Comparaison CHU Amiens et Consultation libérale AMIENS
Information disponible, n (%)	53 (98.1%)		15 (83.3%)		
Information non disponible, n (%)	1 (1.9%)		3 (16.7%)		
Sérologie VIH				0.043 (C)	Comparaison CHU de la Meynard et Consultation libérale AMIENS
Information disponible, n (%)		42 (57.5%)	15 (83.3%)		
Information non disponible, n (%)		31 (42.5%)	3 (16.7%)		

Sérologie VHC				0.015 (F)	Comparaison des 3 centres
Information disponible, n (%)	54 (100.0%)	70 (95.9%)	15 (83.3%)		
Information non disponible, n (%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)	3 (16.7%)		
Sérologie VHC				0.261 (F)	Comparaison CHU Amiens et CHU de la Meynard
Information disponible, n (%)	54 (100.0%)	70 (95.9%)			
Information non disponible, n (%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)			
Sérologie VHC				0.014 (F)	Comparaison CHU Amiens et Consultation libérale AMIENS
Information disponible, n (%)	54 (100.0%)		15 (83.3%)		
Information non disponible, n (%)	0 (0.0%)		3 (16.7%)		
Sérologie VHC				0.089 (F)	Comparaison CHU de la Meynard et Consultation libérale AMIENS
Information disponible, n (%)		70 (95.9%)	15 (83.3%)		
Information non disponible, n (%)		3 (4.1%)	3 (16.7%)		

(C) Test du Chi-2

(F) Test exact de Fisher

ANNEXE 2 : Comparaison de la mise à jour vaccinale entre les trois centres

	CHU AMIENS	CHU de la MEYNARD	Consultations libérales AMIENS	p	
Vaccin anti-DTP				<0.001 (C)	Comparaison des 3 centres
Information disponible, n (%)	12 (22.2)	47 (64.4)	2 (11.1)		
Information non disponible, n (%)	42 (77.8)	26 (35.6)	16 (88.9)		
Vaccin anti-DTP				<0.001 (C)	Comparaison CHU Amiens et CHU de la Meynard
Information disponible, n (%)	12 (22.2)	47 (64.4)			
Information non disponible, n (%)	42 (77.8)	26 (35.6)			
Vaccin anti-DTP				0.494 (F)	Comparaison CHU Amiens et Consultation libérale AMIENS
Information disponible, n (%)	12 (22.2)		2 (11.1)		
Information non disponible, n (%)	42 (77.8)		16 (88.9)		
Vaccin anti-DTP				<0.001 (C)	Comparaison CHU de la Meynard et Consultation libérale AMIENS
Information disponible, n (%)		47 (64.4)	2 (11.1)		
Information non disponible, n (%)		26 (35.6)	16 (88.9)		

(C) Test du Chi-2

(F) Test exact de Fisher

ABSTRACT

Introduction: The main purpose of this study is to evaluate the pre-therapeutic biologics assessment's completeness against SFR/HAS recommendations in patients with rheumatoid arthritis (RA) and analyze its interest in practice.

Patients and method: Retrospective study of 145 patients in three different centers including two in metropolitan France. The elements collected were those recommended at the clinical level (medical consultation, dermatological, vaccination) and biological (blood count, serum protein electrophoresis test, liver function, serology HIV HBV HCV, antinuclear antibodies, tuberculin test and radiographic). The Chi2 and Fisher tests were used.

Results: Screening for cytopenias mostly in the ultra-marine hospital with anemia (80,8%) and lymphopenia (28,8%). Hepatic cytolysis in 9,8% of cases. The serologies of hepatitis B and HIV were all negative, one case of hepatitis C was detected. At the electrophoresis of plasma proteins 6,6% of hypogammaglobulinemia, a case of MGUS. 24,3% of patients had positive ANA. The chest X-ray has detected a case of tubercular infection. The quantiferon was positive in 9,5% of the cases, indeterminate in 13,1%. Vaccination coverage was incomplete with 60,7% for DTP, 77,5% for pneumococcal and 45,6% for influenza. No skin carcinoma detected.

Conclusion: The pre-biological assessment is performed exhaustively in the majority of the cases. Systematic dermatological consultation has an interest in case of a clinical point of call. There is no interest in performing a tuberculin skin test (TST), nor in assaying the ANAs. The other items keep an interest in the detection of chronic disease. There is a lack of vaccination coverage which remains an important point to improve.

RESUME

Introduction : L'objectif de cette étude est d'évaluer l'exhaustivité « en vrai vie » du bilan pré-thérapeutique par biomédicament par rapport aux recommandations SFR/HAS chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et d'analyser son intérêt en pratique.

Patients et méthode : Etude rétrospective multicentrique de 145 patients dans trois centres différents dont deux en métropolitains. Les items recueillis étaient ceux recommandés tant au niveau clinique (consultation dermatologique, vaccination) que biologique (l'hémogramme, l'électrophorèse des protéines, bilan hépatique, sérologies VHB, VHC, VIH, AAN, tests tuberculiques) et radiographiques (radiographie de thorax). Les tests du Chi2 et de Fisher ont été utilisés.

Résultats : Dépistage de cytopénies en majorité dans le centre hospitalier ultra-marin avec des anémies (80,8%) et lymphopénies (28,8%). Cytolyse hépatique dans 9,8% des cas. Les sérologies de l'hépatite B et VIH étaient toutes négatives, un cas d'hépatite C a été dépisté. A l'électrophorèse des protéines plasmatiques 6,6% d'hypogammaglobuline, un cas de MGUS. 24,3% des patients avaient des AAN positifs. La radiographie thoracique a dépisté un cas de tuberculose maladie. Le quantiféron était positif dans 9,5% des cas, indéterminé dans 13,1%. La couverture vaccinale était incomplète avec 60,7% pour le DTP, 77,5% pour le pneumocoque et 45,6% pour la grippe. Pas de carcinomes cutanés dépistés.

Conclusion : Le bilan pré-biologique est réalisé de façon exhaustive dans la majorité des cas. La consultation dermatologique systématique a un intérêt certain en cas de point d'appel clinique. Il n'y a pas d'intérêt à réaliser une IDR, ni à doser les AAN. Les autres items gardent un intérêt dans le dépistage des maladies chroniques. Il existe un défaut de couverture vaccinale qui reste un point important à améliorer.

Mots clés : bilan pré-biologique, polyarthrite rhumatoïde, biomédicament

Keywords : pré-biological assessment, rheumatoid arthritis, biologics