



**HAL**  
open science

# Évaluation de l'adhérence aux recommandations concernant le dépistage systématique des comorbidités associées aux rhumatismes inflammatoires chroniques dans la pratique quotidienne : les patients fumeurs suivent moins bien les préconisations

Sally Dereymez

## ► To cite this version:

Sally Dereymez. Évaluation de l'adhérence aux recommandations concernant le dépistage systématique des comorbidités associées aux rhumatismes inflammatoires chroniques dans la pratique quotidienne : les patients fumeurs suivent moins bien les préconisations. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02572286

**HAL Id: dumas-02572286**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02572286>**

Submitted on 13 May 2020

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4  
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2020

EVALUATION DE L'ADHÉRENCE AUX RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE  
DEPISTAGE SYSTEMATIQUE DES COMORBIDITES ASSOCIEES AUX  
RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DANS LA PRATIQUE  
QUOTIDIENNE : LES PATIENTS FUMEURS SUIVENT MOINS BIEN LES  
PRECONISATIONS

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

Sally DEREYMEZ

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE  
GRENOBLE

Le : 04/05/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Philippe GAUDIN

Membres :

M. le Professeur Athan BAILLET (directeur de thèse)

M. le Professeur Julie CHARLES

M. le Docteur Romain GASTALDI

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2019-2020

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

**PU-PH** : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers  
**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale  
**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale  
**PR Ass.MG** : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale  
**MCF Ass.MG** : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

## Remerciements :

Dans un premier temps, je tiens à remercier chaleureusement :

- Le président du jury, le **Professeur Philippe GAUDIN** pour avoir accepté de présider ce jury, pour m'avoir accueilli dans son service avec bienveillance, fait confiance et soutenu dans mes projets personnels et professionnels.
- Mon directeur de thèse, le **Professeur Athan BAILLET** pour son implication dans la formation des internes, pour m'avoir aiguillé tout au long de mon parcours de thèse et pour ses relectures attentives.
- Le **Docteur Romain GASTALDI**, pour sa participation, et pour son soutien dans ce travail de thèse, ainsi que pour avoir accepté de juger ce travail.
- Le **Professeur Julie CHARLES**, pour avoir accepté de juger ce travail, et pour sa gentillesse et son accompagnement lors de mon semestre en dermatologie.

Dans un second temps, je remercie l'ensemble **des équipes médicales et paramédicales (Infirmières, aides-soignantes, ASH, kinésithérapeutes, secrétaires, diététiciennes, ...)** qui ont accompagné mon parcours et facilité mon internat.

Je remercie tout particulièrement :

- Le **Docteur Marine CLAY**, pour sa gentillesse, son soutien, son aide, et d'avoir été un exemple dans la prise en charge médicale et humaine des patients.
- Le **Docteur Claire DOUILARD**, pour sa gentillesse et son soutien, avec qui j'ai aimé travailler.
- Le **Docteur Mélanie GILSON**, pour son accompagnement et son soutien.
- Le **Docteur Laurent GRANGE**, pour son humour et sa bonne humeur.
- L'équipe médicale et paramédicale de **Rhumatologie d'Annecy**, et plus particulièrement le **Dr Irène MONTEIRO**, le **Dr Julien HILLION**, le **Dr Quentin BREHIER**, le **Dr Ewa BARTOLINI**, pour leur extrême gentillesse, pour leurs conseils et leur soutien. J'ai été ravie de travailler avec eux.
- L'équipe médicale et paramédicale d'**Infectiologie de Chambéry**, et plus particulièrement, le **Dr Alexie BOSCH** pour son implication dans mon travail de thèse et pour sa bonne humeur, le **Dr Anne Laure DESTREM** pour son soutien, le **Dr Margaux ISNARD**, le **Dr Emmanuel FORESTIER**, le **Dr Audrey Gorse**. Merci pour leur merveilleux travail d'équipe dans ce contexte épidémique unique.
- L'équipe médicale et paramédicales de **Rhumatologie d'Aix les bains**, et plus particulièrement le **Dr Olivier GOURMELEN**, le **Dr Maxime CHEVREAU**, le **Dr Céline LORIN**, le **Dr Claire VIDON**, le **Dr Myriam RENARD** pour leur soutien et leur gentillesse.
- L'équipe médicale et paramédicale de la **Médecine interne de la Clinique mutualiste**, pour leur soutien lors de mon premier semestre, pour m'avoir guidé dans les premiers pas du travail d'interne.



- L'équipe médicale et paramédicale du **service de Dermatologie du CHU**, pour m'avoir permis de faire un semestre parmi eux.
- L'équipe médicale et paramédicale du **service de Rhumatologie du CHU**, avec qui j'ai eu plaisir à travailler et qui m'ont beaucoup appris.
- Tous les internes de rhumatologie : **Marie Charlotte, Guillaume, Chloé, Margot**, et tous les autres même si je les connais moins pour tous ces bons moments passés en stage, en cours ou en congrès.
- Mes co internes et amis : **Fred, Noémie**, et tous les co internes de la mut pour nos sorties à Ici Grenoble, et leur aide dans mon début d'internat. **Loic**, pour les bons moments passés lors de nos marches digestives. **Claire** et **David** pour nos soirées d'été au coucher de soleil. **Céline** pour nos soirées rocks endiablées. **Cédric et Juliette**, pour vos petits repas improvisés. **Mathou, Adrien, Baptou, Quentin** pour les farces, les fous rires, et pour notre cohésion.
- Mes amies de longues dates sur qui je sais que je pourrai toujours compter : **Rose, Coline, Morgane, Mathilde, Anne Charlotte**.
- Mes supers potes d'aventure : **William**, merci d'avoir pris le temps de m'aider dans mes problèmes d'ordinateur, de m'avoir soutenu tout le long, pour ta bonne humeur et tes idées farfelues, **Eléa, Camille, Stève, Guillaume** mon co équipier de danse préféré.
- Mes anciens colocs de Grenoble que j'adore, **Aurèlie, Loic et Sarah, Eric, Laura, Margot**, qui ont toujours été là pour me soutenir à chaque moment et mes colocs de Chambéry avec qui j'ai été confiné pour cette rédaction finale : **Aristide, Elodie**, et les déserteurs **Jo, Coralie**.
- **Mes parents**, ma sœur **Carole** et mon frère **Olivier**, qui ont toujours été là pour moi, qui ont su m'accompagner tout au long de ce parcours, sachant me soutenir et me rassurer quand il le fallait.
- **Le reste de ma famille** qui a été là pour me soutenir.

## Table des matières

ABREVIATIONS .....	9
PARTIE I : INTRODUCTION .....	10
I. La polyarthrite rhumatoïde .....	11
1. Définition et épidémiologie.....	11
2. Physiopathologie .....	11
3. Diagnostic .....	12
a. Diagnostic clinique.....	13
b. Diagnostic biologique.....	14
c. Diagnostic radiologique .....	15
4. Prise en charge thérapeutique.....	18
5. Pronostic.....	21
II. Les spondyloarthrites.....	22
1. Définition et épidémiologie.....	22
2. Rôle génétique important .....	22
3. Diagnostic .....	23
4. Imagerie dans la spondyloarthrite .....	25
5. Prise en charge thérapeutique.....	25
6. Pronostic.....	27
III. Les comorbidités associées aux rhumatismes inflammatoires chroniques.....	28
1. Le risque cardiovasculaire.....	28
a. Epidémiologie .....	28
b. Recommandations .....	30
2. Le risque infectieux.....	31
a. Epidémiologie .....	31
b. Recommandations .....	34
3. Le risque néoplasique.....	35
a. Epidémiologie .....	35
b. Recommandations .....	36
4. Le risque ostéoporotique.....	37
a. Epidémiologie .....	37
b. Recommandations .....	38
IV. Evaluation de l'adhérence aux recommandations en pratique quotidienne : .....	39
PARTIE II : MATERIEL ET METHODES .....	41
1. La sélection des patients : .....	41
2. La collection des données : .....	41
3. L'analyse statistique : .....	42
PARTIE III : ARTICLE ORIGINAL - RESULTATS .....	43
PARTIE IV : DISCUSSION.....	54
CONCLUSION.....	58
BIBLIOGRAPHIE .....	60

# ABBREVIATIONS

ACPA : anticorps anti-protéines citrullinées

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien

ASDAS : ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

BASDAI : bath ankylosing spondylitis disease activity index

BASFI : bath ankylosing spondylitis functional index

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CRP : protéine C réactive

bDMARD : biologic disease-modifying antirheumatic drugs

csDMARD : conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs

EULAR : European League Against Rheumatism

FR : facteur rhumatoïde

IC : intervalle de confiance

IDM : infarctus du myocarde

LT : lymphocytes T

PR : polyarthrite rhumatoïde

RIC : rhumatisme inflammatoire chronique

RR : risque relatif

SPA : spondyloarthropathie

SFR : société française de rhumatologie

STIR : Short Tau Inversion Recovery

# **PARTIE I : INTRODUCTION**

La polyarthrite rhumatoïde (PR) et la spondyloarthropathie (SPA) correspondent aux deux types de rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) majeurs associés à de nombreuses comorbidités qui nécessitent une prise en charge de la part des rhumatologues. Toutefois, des études récentes ont mis en évidence que l'adhésion thérapeutique globale est généralement sous-optimale, d'autant plus lorsqu'il y a un nombre élevé de comorbidités. Il semble donc nécessaire d'évaluer l'adhérence aux recommandations dans un programme de collection des comorbidités dans les RIC.

Ce travail s'attache donc, dans un premier temps, à rappeler brièvement les données connues concernant la PR et la SPA. Dans un deuxième temps, les principales comorbidités associées à ces deux types de RIC, à savoir : les maladies cardiovasculaires, le risque infectieux, le risque néoplasiques et le risque ostéoporotique, seront détaillés et accompagnés des recommandations françaises spécifiques. Ces dernières sont adaptées à partir des recommandations de l'EULAR pour la prise en charge des facteurs de risque et des comorbidités du point de vue des rhumatologues. Devant le peu de données permettant l'évaluation de la mise en application des recommandations relatives à la prise en charge des comorbidités, ce travail permettra d'évaluer l'intérêt d'un programme de dépistage et de prévention des comorbidités dans la pratique quotidienne.

# **I. La polyarthrite rhumatoïde**

## **1. Définition et épidémiologie**

La PR est le plus fréquent des RIC. La prévalence est estimée entre 0,3 et 0,8 % de la population adulte. L'âge moyen du début est de 50 ans [1–3]. La PR est trois fois plus fréquente chez la femme avant soixante ans, mais ce déséquilibre du sex-ratio s'atténue progressivement au-delà de cet âge. C'est une maladie multifactorielle, de cause inconnue, impliquant des facteurs intrinsèques (génétique, immunologique, hormonaux) et extrinsèques environnementaux (tabagisme, troubles psychologiques, microbiote buccal, microbiote intestinal, agents infectieux, etc.). Ceux-ci contribuent à une réponse immunitaire innée et adaptative incontrôlée, se traduisant par la production d'autoanticorps au premier rang desquels le facteur rhumatoïde (FR) et les autoanticorps anti-protéines citrullinées (ACPA), ainsi que par une réaction inflammatoire concernant en premier lieu la membrane synoviale, dénommée synovite, à l'origine des destructions articulaires, associant des érosions osseuses et un pincement de l'interligne articulaire [1, 4, 5].

## **2. Physiopathologie**

La synovite inflammatoire est la lésion élémentaire responsable de la destruction articulaire. Elle est liée à des anomalies de l'immunité à médiation cellulaire, avec activation des lymphocytes T (LT) [6]. Plusieurs phases caractérisent l'évolution de la synovite rhumatoïde : (i) l'initiation, déclenchée par un processus pathologique restant inconnu, avec une réponse inflammatoire non spécifique et une accumulation locale de monocytes/macrophages qui produisent des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, le TNF $\alpha$  et l'IL-6 ; (ii) le recrutement cellulaire et l'inflammation initiés par les macrophages qui contribuent ensuite au recrutement non spécifique des LT et polynucléaires sanguins, et l'activation spécifique des lymphocytes CD4+ responsables d'activations cellulaires en cascade, de la production accrue

de cytokines et de molécules effectrices, amplifiant l'inflammation locale et provoquant des destructions tissulaires ; (iii) la prolifération synoviale avec création d'une néovascularisation et enfin (iv) la destruction du cartilage et de l'os par le tissu synovial inflammatoire et les enzymes qu'il libère [1, 6].

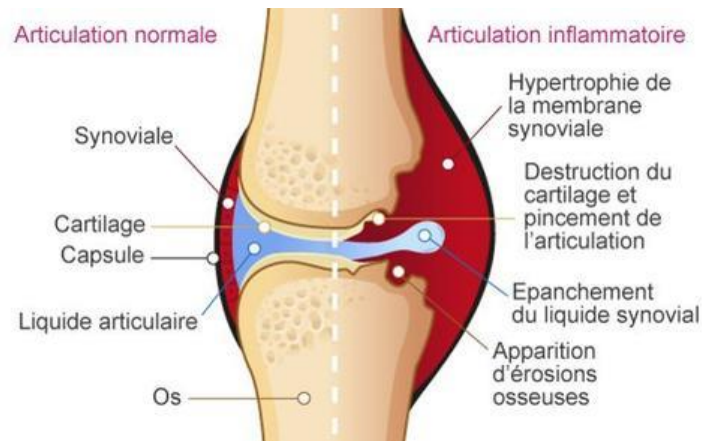


Figure 1 - Représentation schématique d'une articulation inflammatoire dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde. Source : Société française de rhumatologie.

### 3. Diagnostic

#### ➤ La phase initiale

Le diagnostic de PR débutante repose sur les données issues de l'examen clinique et d'examens biologiques et radiographiques. Le diagnostic précoce de PR est fondamental. Il est recommandé de confier le patient à un rhumatologue s'il y a présence d'au moins un des signes suivants : au moins trois articulations gonflées, une douleur à la compression latérale des métatarso-phalangiennes ou des métacarpo-phalangiennes, une raideur matinale de plus de 30 minutes [1]. Les principaux éléments du diagnostic positif d'une PR débutante sont résumés dans le Tableau 1.

### *a. Diagnostic clinique*

Dans 70 à 80 % des cas, le tableau est celui d'une polyarthrite acromélique, bilatérale et globalement symétrique, sans manifestation extra-articulaire ou systémique (polyarthrite dite « nue »), évoluant sur un mode chronique (> 6 semaines), caractérisée par des douleurs articulaires inflammatoires (réveil en fin de nuit et raideur matinale > 30 minutes). Les localisations des douleurs sont fréquemment aux poignets, aux articulations métacarpophalangiennes et aux articulations interphalangiennes proximales, mais aussi aux chevilles et aux articulations métatarsophalangiennes, bien que les autres articulations puissent être concernées également. Les articulations spontanément douloureuses sont le plus souvent douloureuses à la pression, inconstamment le siège d'un gonflement articulaire et souvent responsables d'une limitation de la mobilité articulaire. Des téno-synovites peuvent être observées autour des tendons extenseurs ou fléchisseurs des doigts, de l'extenseur ulnaire du carpe ou des tendons fibulaires [1, 7].

D'autres formes cliniques sont possibles dans 20 à 30% des cas comme une polyarthrite aiguë fébrile ou une atteinte rhizomélique inaugurale concernant les épaules et les hanches. D'autres modes d'entrée dans la maladie existent mais sont beaucoup plus rares telle une monoarthrite, une forme arthralgique sans gonflement articulaire ou un début biologique pur qui se caractérise par la présence de FR dans le sang sans signe articulaire et qui multiplierait par 40 le risque de développer une PR chez un sujet sain. La phase de début peut durer de quelques mois à quelques années [1, 7].

## ***b. Diagnostic biologique***

### **Le syndrome inflammatoire non spécifique**

Il existe une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et/ou de la protéine C réactive (CRP) chez la majorité des patients, cependant la présence d'un syndrome inflammatoire biologique n'est pas spécifique de la PR et son absence n'élimine pas le diagnostic.

L'hémogramme peut montrer une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une thrombocytose ou une anémie inflammatoire légère à modérée, s'intégrant dans le cadre de l'inflammation chronique [1, 8].

### **Le facteur rhumatoïde**

Le FR est une immunoglobuline le plus souvent de classe IgM, ayant une activité anticorps dirigée contre des immunoglobulines animales ou humaines de classe IgG. Les anciens tests historiques (réaction de Waaler-Rose, test au latex) ont été remplacés par de nouvelles techniques ayant une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité : néphélobimétrie laser ou test ELISA. La sensibilité du FR est de l'ordre de 60 à 80 %. La spécificité du FR est de l'ordre de 65 à 85 % [1, 8].

### **Les anticorps anti-protéines citrullinées**

Les ACPA, ou anticorps anti-protéines citrullinées, sont dirigés contre des protéines déiminées, dont des résidus d'arginine ont été transformés en citrulline sous l'action de peptidylarginine déiminase. Ils sont actuellement détectés avec des tests ELISA. La sensibilité des ACPA au cours de la PR est de l'ordre de 60 à 75 %. Leur spécificité est plus élevée que celle des facteurs rhumatoïdes, de l'ordre de 90 à 95 %. Les ACPA apparaissent plus



précocement que les FR lors d'une PR, ces deux anticorps peuvent être décelés dans de nombreuses autres maladies [1, 8, 9].

Les cohortes de rhumatismes inflammatoires débutants ont montré que le FR ou les ACPA sont habituellement présents dès les premiers signes cliniques de la maladie. La positivité du FR ou des ACPA peut précéder l'apparition des signes cliniques de plusieurs mois à plusieurs années. Ils ne se positivent au cours des premières années d'évolution de la PR que chez une faible proportion de patients (< 10 %) chez qui ils étaient initialement négatifs [1, 8, 9].

### *c. Diagnostic radiologique*

Les radiographies standards à demander systématiquement dans le cadre d'une PR débutante sont celles des mains, des poignets de face et des pieds de face et de trois-quarts. Elles sont complétées par des clichés comparatifs des autres articulations inflammatoires de face et de profil. Elles sont le plus souvent normales dans la PR débutante et servent d'examen de référence. Elles peuvent montrer de façon précoce des lésions structurales à type d'érosions osseuses ou des pincements des interlignes articulaires, notamment sur les carpes, les articulations métacarpophalangiennes et les articulations interphalangiennes proximales des doigts et les articulations métatarsophalangiennes, en particulier en regard des têtes des 5<sup>e</sup> métatarsiens (Figure 1, Figure 4). Dans le cadre d'une PR débutante, il est utile de répéter les radiographies des mains, des pieds et des autres articulations inflammatoires, tous les 6 mois au cours de la première année, puis tous les ans ou tous les deux ans selon les cas [10, 11].

En cas de doute sur la présence d'une synovite ou d'une ténosynovite, le rhumatologue peut compléter l'examen clinique par la réalisation d'une IRM articulaire, mais surtout d'une échographie articulaire, permettant de visualiser l'épaississement synovial, associé ou non à un épanchement liquidien intra-articulaire, avec une hyperhémie synoviale en mode Doppler

signant le caractère actif de la synovite. L'échographie peut également détecter des érosions osseuses infraradiographiques, une chondrolyse, une ténosynovite ou documenter la nature rhumatoïde d'un nodule sous-cutané [11, 12].



Figure 2 - Gonflements des articulations métacarpophalangiennes et des articulations interphalangiennes proximales de l'index et du majeur (aspect en fuseau) dans le cadre d'une polyarthrite débutante. COFER.



Figure 3 - Gonflements articulaires du poignet, des articulations métacarpophalangiennes et des articulations interphalangiennes proximales avec déviation ulnaire des doigts en « coup de vent », déformation en « boutonnière » du majeur, déformation des pouces en « Z » dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde à la phase d'état. COFER.



Figure 4 - Radiographie du poignet et de la main montrant des pincements des interlignes radiocarpien, carpo-métacarpien et métacarpophalangien (flèche), des érosions du bord radial des têtes des métacarpiens et des os du carpe (têtes de flèches) et une déviation des doigts (coup de vent ulnaire) (astérisque). Wiki-sides.

<b>Population cible:</b> patients avec – au moins 1 articulation atteinte de synovite clinique (tuméfaction) – avec une synovite qui n'est pas expliquée par une autre maladie	<b>Score</b>
<b>A. Atteinte articulaire (articulation sensible/tuméfiée)</b>	
• 1 grande articulation	0
• 2-10 grandes articulations	1
• 1-3 petite(s) articulation(s)	2
• 4-10 petites articulations	3
• > 10 articulations (au moins 1 petite)	4
<b>B. Sérologie</b>	
• Facteur rhumatoïde (FR)/anticorps anti-peptides citrullinés cycliques (anti-CCP) négatifs	0
• FR/anti-CCP faiblement positif	2
• FR/anti-CCP fortement positif	3
<b>C. Réactif de phase aiguë</b>	
• CRP et vitesse de sédimentation dans la norme	0
• CRP/vitesse de sédimentation élevée(s)	1
<b>D. Durée des symptômes</b>	
• < 6 semaines	0
• > 6 semaines	1
Polyarthrite rhumatoïde définie: score $\geq 6/10$ . Grosses articulations: épaules, coudes, hanches, genoux, chevilles. Petites articulations: articulations métacarpo-phalangiennes, interphalangiennes proximales, métatarso-phalangiennes II à V, interphalangiennes du pouce, poignets.	

Tableau 1 - Critères de classification ACR/EULAR de la polyarthrite rhumatoïde (2010)

### ➤ La phase d'état

La PR, une fois installée, tend à s'aggraver et à s'étendre. Cette extension se fait le plus souvent à l'occasion de poussées évolutives au cours desquelles les articulations, jusqu'alors indemnes, sont atteintes. Ces poussées sont classiquement entrecoupées d'accalmies relatives, voire de rémissions vraies. Les dommages structuraux sont les plus rapides au cours des deux premières années (Figure 2, Figure 3, Figure 4). Le handicap va s'aggraver de façon progressive tout au long de l'évolution de la PR non traitée : 50 % des malades ont un

handicap fonctionnel important à 10 ans d'évolution, nécessitant l'arrêt de leur activité professionnelle [1, 7].

Les manifestations extra-articulaires de la PR traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde. Les atteintes peuvent être cutanée, cardiaque, rénale, pulmonaire, oculaire, hématologique [1, 7].

#### **4. Prise en charge thérapeutique**

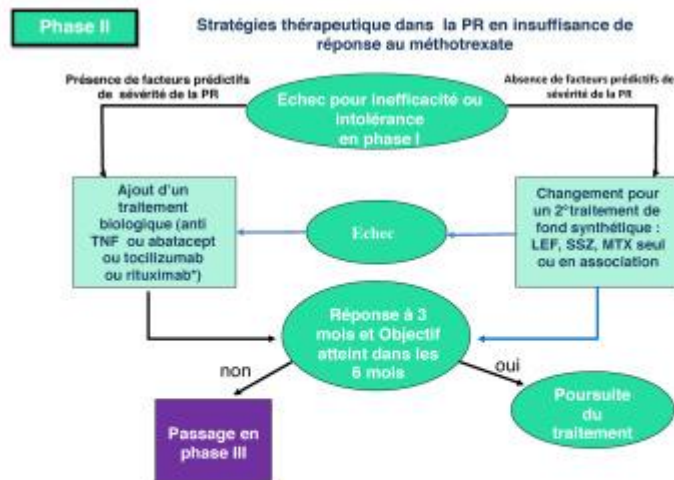
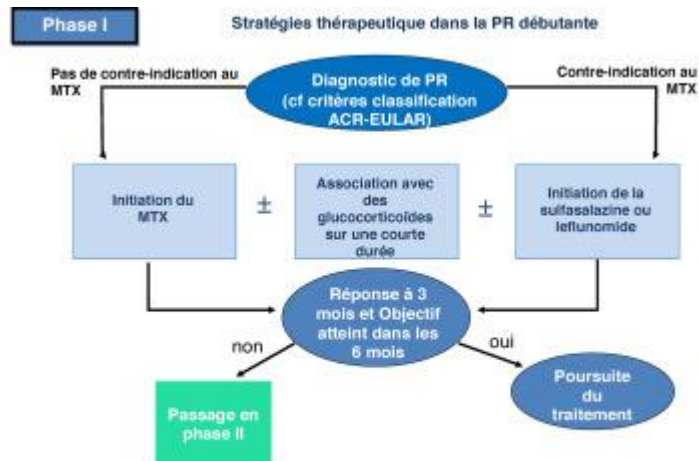
Le traitement de la PR a trois objectifs principaux : soulager les douleurs, stopper l'évolution de la maladie, afin de prévenir le handicap.

Pour soulager les douleurs, le rhumatologue a à sa disposition des antalgiques de palier I et II (III exceptionnellement), des anti-inflammatoires non stéroïdiens et corticoïdes justifiant d'une surveillance étroite. Les thérapies non médicamenteuses ont toutes leur place dans la prise en charge avec la confection d'orthèse et la pratique de la rééducation douce.

Réduire l'évolution de la maladie impose la réduction voire la disparition des poussées (fréquence, durée, intensité), et vise l'arrêt de la progression des érosions et des destructions radiologiques. Les stratégies thérapeutiques actuelles, visant la rémission, faisant appel à des combinaisons de csDMARD (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs) (notamment le méthotrexate, léflunomide, sulfazalazine) et de bDMARD (biologic disease-modifying antirheumatic drugs) (notamment les anti-TNF) [1, 13, 14].

En première intention, en l'absence de contre-indication et en tenant compte des mises en garde spécifiques et précautions d'emploi, il est recommandé d'initier un traitement de fond par méthotrexate, qui est le csDMARD de référence dans la PR (Figure 5). D'autres

traitements de fond, ayant fait la preuve de leur efficacité sur le contrôle de l'activité de la maladie et la réduction de la progression des lésions structurales dans la PR, peuvent être proposés en alternative au méthotrexate, en cas de contre-indication, de précaution d'emploi ou d'intolérance précoce au méthotrexate, le léflunomide ou la sulfasalazine (Figure 5). Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate, en l'absence de facteurs de mauvais pronostic (atteinte ou progression structurale, activité clinique et/ou biologique élevée, taux élevés de FR et ACPA), une combinaison de csDMARD (méthotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou bien une rotation pour un autre csDMARD (léflunomide, sulfasalazine) peut être proposée. En cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication, un bDMARD doit être envisagé. En présence de facteurs de mauvais pronostic (atteinte ou progression structurale, activité clinique et/ou biologique élevée, taux élevé des FR et ACPA), l'addition d'un bDMARD ou d'un anti-JAK peut être proposée (Figure 5) [1, 15–17]. Dans les recommandations de 2014 de la Société française de rhumatologie (SFR) [17], les auteurs notent que l'habitude actuelle est le plus souvent de débiter par un anti-TNF en raison de l'expérience clinique de 15 ans et de l'excellente efficacité structurale de cette classe thérapeutique. L'utilisation des bDMARD doit se faire préférentiellement en association avec le méthotrexate.



**Facteurs prédictifs de sévérité** : atteinte ou progression structurale, activité clinique et /ou biologique élevée, taux élevé des auto-anticorps FR/ACPA.

**Rituximab\*** : antécédent personnel de lymphome, tuberculose latente avec impossibilité de chimioprophylaxie, risque élevé de tuberculose, antécédent personnel de sclérose en plaque, antécédent personnel de cancer de moins de 5 ans

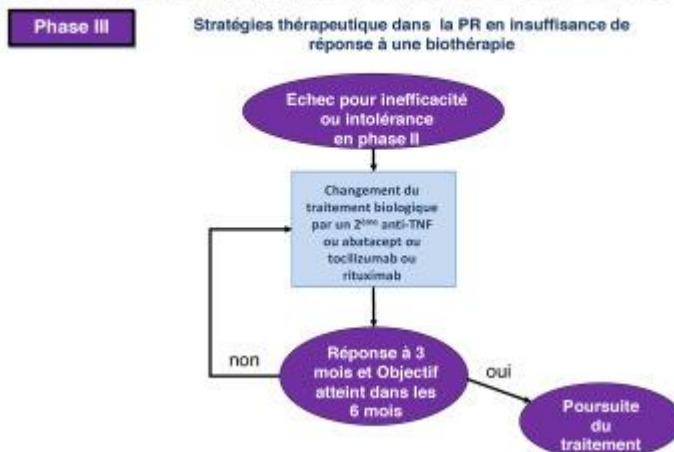


Figure 5 - Algorithme de prise en charge de la PR en 2014 selon les recommandations de la SFR.

## 5. Pronostic

Les résultats de l'étude de Dadoun et al. [18] concernant l'évolution de la mortalité des patients atteints de PR indiquent que la mortalité des patients atteints de PR a diminué au cours des 50 dernières années, mais reste supérieure à celle de la population générale. Alors que les raisons de la diminution du taux de mortalité parmi les patients atteints de PR peuvent être les mêmes que celles qui s'appliquent à la population générale, les améliorations de la prise en charge en rhumatologie et les nouvelles thérapeutiques comme le méthotrexate et plus tard les biothérapies peuvent également avoir eu un impact sur la mortalité dans la PR. L'espérance de vie des patients atteints de PR serait en moyenne de 5 à 10 ans inférieure à la population générale. Les comorbidités associées aux RIC ont un rôle majeur dans la diminution de l'espérance de vie des patients atteints de PR. Les causes de mortalité dans la PR sont d'abord les causes cardiovasculaires puis les causes infectieuses, les affections néoplasiques avec une fréquence augmentée des lymphomes malins non hodgkiniens, les causes iatrogènes (mortalité secondaire aux complications des AINS, de la corticothérapie ou des traitements de fond) et derrière les causes spécifiques, en particulier la vascularite rhumatoïde, l'amylose AA, les atteintes neurologiques avec l'atteinte cervicale C1-C2 [1, 18–21].

## **II. Les spondyloarthrites**

### **1. Définition et épidémiologie**

Le concept de SPA regroupe des RIC qui partagent certaines de leurs manifestations cliniques ainsi qu'un terrain génétique commun. En font partie la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les arthrites associées aux entérocolopathies inflammatoires et les SPA indifférenciées. La prévalence globale de l'ensemble des SPA est de 0,35 % en France, le sex-ratio étant de 1,5 (hommes/femmes). La majorité des cas débute chez l'adulte jeune (avant 35 ans) [1, 22].

### **2. Rôle génétique important**

Une agrégation familiale des SPA chez 20 à 30 % des patients est observée, avec une forte association avec l'uvéïte, les entérocolopathies, le psoriasis, et la présence du HLA-B27, indiquant des facteurs de prédisposition communs aux différentes formes de SPA [1, 23].

Le HLA-B27, qui est un allèle normal du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), est très fortement associé à la spondylarthrite ankylosante (il s'agit de l'une des plus fortes associations actuellement connues entre un antigène du système HLA et une maladie, avec un risque relatif supérieur à 200). La prévalence du HLA-B27 dans la population générale caucasienne est de 6 à 8 %. La prévalence du HLA-B27 parmi les malades atteints de spondylarthrite ankylosante est supérieure à 90 %, de 63 à 75 % parmi les malades souffrant d'arthrite réactionnelle ou de syndrome de Reiter, de 50 à 70 % pour le rhumatisme psoriasique et les rhumatismes associés aux entérocolopathies inflammatoires [1, 24].



### 3. Diagnostic

La présentation clinique des SPA combine de façon variable des atteintes rachidiennes, des sacro-iliaques, des arthrites et enthésites périphériques et des manifestations extra-articulaires comme l'uvéite, le psoriasis et les maladies inflammatoires chroniques intestinales [1, 25, 26].

Une des formes cliniques se caractérise par le syndrome pelvi rachidien. Il s'agit du syndrome axial traduisant l'inflammation des enthèses du rachis et des sacro-iliaques. Les patients décrivent des dorso-lombalgies débutant habituellement au niveau de la charnière thoraco-lombaire et des pygalgies d'horaire inflammatoire (présence de réveils nocturnes, raideurs matinales supérieures à 30 minutes, douleurs s'améliorant avec l'activité et aggravées par le repos) entraînant une raideur rachidienne. L'inflammation rachidienne provoque la formation progressive de ponts osseux, appelés syndesmophytes, entraînant une ankylose progressive responsable d'une perte de mobilité. L'atteinte des articulations sternoclaviculaires et manubriosternale peut accompagner les manifestations axiales de la maladie [1, 25, 26].

Une autre forme isolée ou associée se caractérise par un syndrome articulaire périphérique. Il s'agit d'une oligoarthritis des membres inférieurs touchant volontiers les grosses articulations (par ordre de fréquence le genou puis la cheville). L'atteinte coxo-fémorale est fréquente et redoutable. Des arthrites des interphalangiennes distales (dans le rhumatisme psoriasique en particulier) ou des dactylites (atteinte inflammatoire de l'ensemble d'un doigt ou d'un orteil) sont également observées [1, 25, 26].

Et enfin, l'atteinte enthésopathique périphérique : toutes les enthèses peuvent être atteintes, mais les enthésites siègent de façon préférentielle aux membres inférieurs. L'atteinte la plus fréquente et la plus caractéristique est la talalgie.

La talalgie est d'horaire inflammatoire, survenant le matin au lever lors du premier pas, elle s'améliore au cours de la journée. Elle est très évocatrice lorsque, survenant chez un sujet jeune, elle est bilatérale ou à bascule. [1, 25, 26].

Ces différentes manifestations ont été utilisées pour établir des critères de classification des spondyloarthrites : les critères de Bernard Amor et ceux de l'ESSG (European Spondylarthropathy Study Group), ayant une sensibilité respective de 85 % et de 87 %, et une spécificité de 90 % et de 87 %, et plus récemment les critères de classification de l'ASAS permettant d'inclure la notion d'œdème inflammatoire osseux visualisé en imagerie par IRM au niveau des articulations des sacro-iliaques (sacro-iliite magnétique) avec une sensibilité de 82,9 %, et une spécificité de 84,4 % (Tableau 2) [1, 27, 28].

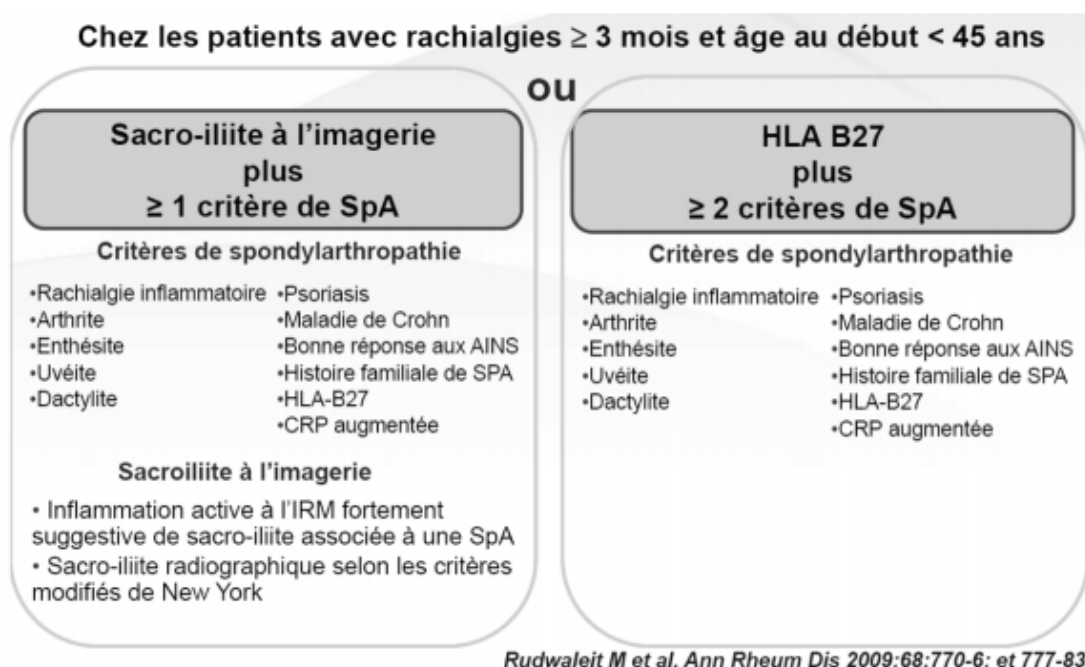


Tableau 2 - Critères de classification ASAS 2009 de spondyloarthrite axiale

#### **4. Imagerie dans la spondyloarthrite**

L'imagerie, et notamment l'IRM, est indispensable pour poser le diagnostic de SPA. Le diagnostic repose sur l'existence d'un œdème de la moelle osseuse au niveau des articulations sacro-iliaques définissant la sacro-iliite. L'IRM met surtout en évidence trois types de lésions: l'œdème inflammatoire caractérisé par un hypersignal en séquence Short Tau Inversion Recovery (STIR), les plages de transformation graisseuses véritables séquelles des précédentes poussées inflammatoires, et la sclérose osseuse. Cependant, l'IRM reste moins performante pour mettre en évidence les lésions structurales, comme les érosions, au niveau des sacro-iliaques. Les radiographies standards restent le gold standard pour l'évaluation des lésions structurales rachidiennes, le scanner pour les lésions structurales des sacro-iliaques et l'IRM pour la mise en évidence des poussées inflammatoires à ces deux sites [29, 30].

#### **5. Prise en charge thérapeutique**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont la pierre angulaire du traitement des SPA : les AINS sont efficaces dans plus de 70 % des cas sur la lombalgie inflammatoire au début de la maladie. Les AINS sont habituellement rapidement efficaces et si l'AINS est arrêté, une rechute douloureuse est observée en moins de 48 heures. Un geste local peut être réalisé en cas d'arthrite (infiltration corticoïde, synoviorthèse isotopique) ou d'enthésopathie (infiltration cortisonique) rebelle au traitement général. La physiothérapie, l'ergothérapie et les techniques d'appareillage peuvent également être utilisées en fonction des atteintes et de leur évolution sous l'effet du traitement AINS [1, 30].

Les traitements de fond s'adressent aux patients ne répondant pas, ou répondant partiellement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et aux gestes locaux et se basent sur des combinaisons de csDMARD (notamment la sulfasalazine, méthotrexate, leflunomide) et les

bDMARD (notamment les anti TNF). Les csDMARD ont une action démontrée sur la forme périphérique et sont sans effet sur la forme axiale. Les bDMARD ont une bonne efficacité rapidement. La Figure 6 résume les recommandations de proposition de traitement anti-TNF en fonction de la présentation clinique (phénotypique : axiale, articulaire périphérique ou enthésitique périphérique) du patient, en cas d'échec ou de réponse insuffisante au traitement classique avec des signes persistants d'activité de la maladie et la présence d'éléments objectifs d'inflammation. En l'absence de ces derniers, c'est l'avis des experts qui est pris en compte. L'existence et l'évolutivité de manifestations extra-articulaires seront également prises en considération. À côté du cadre général, les indications peuvent être modulées en tenant compte de certains éléments, en particulier la consommation d'AINS nécessaire au quotidien, et en tenant compte de la balance bénéfiques/risques de chaque option thérapeutique [1, 30–32].

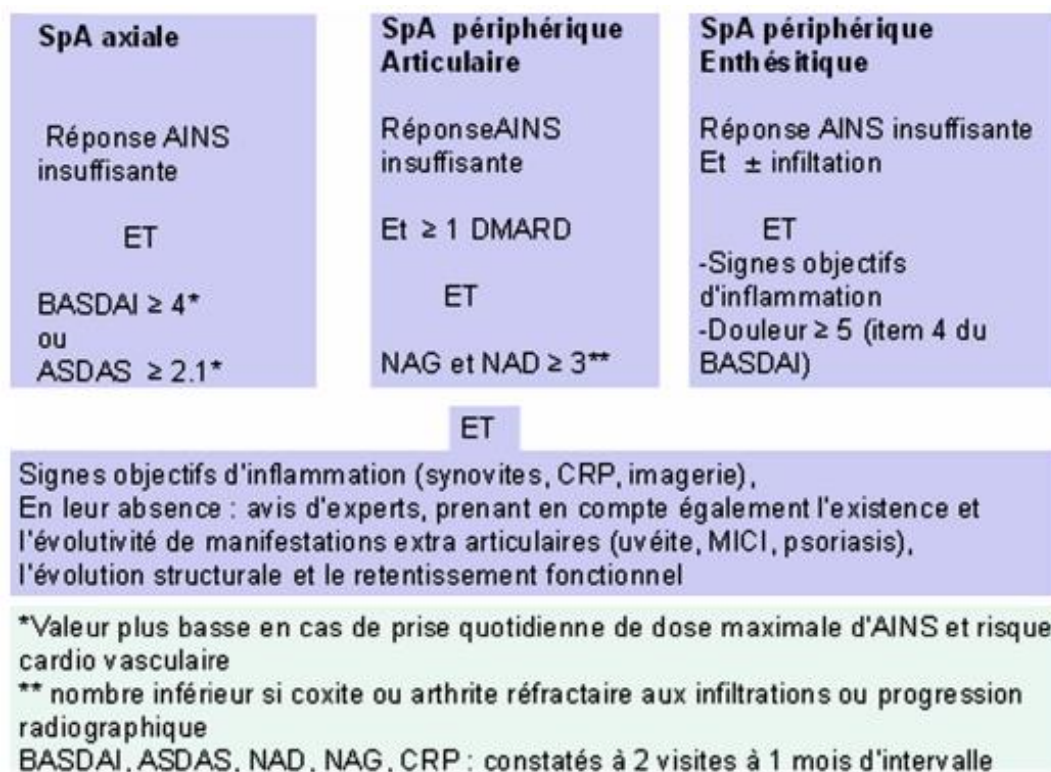


Figure 6 - Stratégie thérapeutique dans la spondyloarthrite. Recommandations ASAS/EULAR (2010)

## 6. Pronostic

Les complications sont marquées par l'amylose AA, une des complications inflammatoires classiques des SPA non traitées pouvant entraîner une insuffisance rénale ou une insuffisance cardiaque hypertrophique. L'évolution structurale avec ankylose rachidienne peut entraîner des insuffisances respiratoires chroniques avec atteinte pulmonaire restrictive. En plus de son tropisme articulaire et oculaire (uvéite), le cœur représente un organe cible des pathologies auto immunes associées au HLA, notamment la SPA, dont la lésion la plus connue est l'insuffisance aortique. Des troubles du rythme ou de conduction ont également été rapportés [1, 33, 34].

Les patients atteints de SPA présentent une prévalence plus élevée d'ostéoporose et un risque fracturaire plus élevé que la population générale. Le risque est surtout important sur une «colonne dite bambou», enraidie avec ponts osseux intervertébraux favorisant des fractures transcorporeales et transdiscales souvent instables pouvant entraîner des complications neurologiques [1, 35].

### **III. Les comorbidités associées aux rhumatismes inflammatoires chroniques**

Le pronostic à long terme de la PR et des SPA s'est considérablement amélioré depuis le développement de traitements efficaces, tels que le Méthotrexate et les biothérapies [36], ainsi que la mise en place d'une surveillance étroite et d'un ajustement régulier des thérapeutiques avec pour cible une rémission de la maladie ou la plus faible activité possible décelée. Cependant, les comorbidités associées à la maladie peuvent raccourcir la durée de vie des patients atteints de PR et de SPA [19–21]. Dougados et al. [37] et Molto et al. [38], respectivement les études COMORA et COMOSPA, retrouvaient une augmentation de la prévalence des maladies cardiovasculaires, d'infections et de développement de certaines tumeurs malignes chez les patients atteints de PR et de SPA [39–44]. De plus, les fractures ostéoporotiques sont plus fréquemment observées chez les patients atteints de PR et SPA et peuvent significativement altérer le pronostic fonctionnel [45, 46].

#### **1. Le risque cardiovasculaire**

##### ***a. Epidémiologie***

La mortalité est augmentée dans la PR par rapport à la population générale [19]. Dadoun et al. [18] retrouvaient un taux de mortalité standardisé de 1,47 (IC 95% (1,19-1,83)) chez les patients atteints de PR par rapport à la population générale inclus de 1955 à 1995. Les pathologies cardiovasculaires représentent 50% de l'augmentation de la mortalité de la PR [39]. En effet, par rapport à la population générale, Del Rincon et al. [44] montraient que l'incidence d'évènements cardiovasculaires au cours de la PR était 3 fois plus élevée, avec un RR = 3,17 (IC 95% (1,33-6,36)), ceci ajusté à l'âge, au genre, au tabagisme, au diabète, à la dyslipidémie, et à la pression artérielle systémique. La PR apparait comme un facteur de

risque indépendant de maladies cardiovasculaires, au même titre que le diabète [40]. En effet, Lindhardsen et al. [40] retrouvaient un RR d'IDM dans la PR à 1,7 (IC 95% (1.8-19)) identique aux patients diabetiques.

Une augmentation de la mortalité cardiovasculaire a également été observée chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante par rapport à la population générale [47–49] bien que les données soient parfois contradictoires. Mathieu et al. [50] montraient dans leur méta-analyse de 8 études prospectives une augmentation du risque d'IDM avec un RR = 1,88, (IC95% (0,83-4,28)) mais pas à un niveau significatif. Bremander et al. [51] retrouvaient une augmentation du taux de morbidité par cardiopathies ischémiques de 2.2 (IC 95% (1.77-2.70)). Les données concernant la prévalence de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints de rhumatismes psoriasiques est similaire à celles de la PR avec un risque accru d'IDM, d'angors, d'AVC [47].

L'augmentation du risque cardiovasculaire dans les RIC est multifactorielle. D'une part, il est observé que les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels sont plus fréquents au cours de la PR, similaires au cours de la spondylarthrite ankylosante, et augmentés dans le rhumatisme psoriasique avec une augmentation de la prévalence du syndrome dysmétabolique (40 à 50% des rhumatismes psoriasique) [37, 38, 52].

D'autre part, l'inflammation systémique semble l'élément déterminant qui explique l'augmentation du risque cardiovasculaire dans les RIC. Elle potentialise l'effet des facteurs de risque traditionnels. Elle joue un rôle dans le développement de l'athérome avec un profil lipidique pro athérogène : diminution du HDL cholestérol, rôle pro athérogène des cytokines pro inflammatoire (IL1, IL6, TNF $\alpha$ , IL 17), insulino-résistance dans laquelle l'IL6 est

impliquée. Il a été montré que la CRP était significativement associée au risque coronarien indépendamment des autres risques cardiovasculaires avec un RR de 2 (IC 95% (1.6-2.15)) [53–55]. D'autres résultats ont également confirmé la relation entre l'activité de la PR et l'intensité de l'inflammation systémique, et le risque cardiovasculaire [56]. Plusieurs études récentes ont retrouvé la présence d'athérome infra clinique dans le PR et dans le rhumatisme psoriasique avec augmentation de l'épaisseur intima-média carotidienne dans les premières années de la maladie avec une différence significative par rapport à la population générale [57–59]. Certaines études ont également montré cette association avec la spondylarthrite ankylosante [60, 61].

Et enfin, le traitement des rhumatismes lui-même a un rôle sur le risque cardiovasculaire notamment la corticothérapie et les AINS. Dans une cohorte de 779 atteints de PR avec et sans corticothérapie inclus entre 1996 et 2001 avec un suivi longitudinal de 7 203 patients-années (9,2 année/patient), Del Rincon et al. [44] relevaient 237 décès, dont 120 d'origine cardiovasculaire. L'étude par modèle de Cox de la mortalité selon la dose de corticoïde reçue retrouvait un taux de décès de causes cardiovasculaires plus élevé chez les patients atteints de PR traités par cortisone par rapport à l'absence de corticothérapie, avec un RR = 1,89 (IC 95% (1,30-2,79)). L'utilisation des AINS dans le traitement de la SPA pourrait contribuer à un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires [62].

### ***b. Recommandations***

Les recommandations françaises, adaptées à partir des recommandations EULAR, préconisent une mesure de la pression artérielle par le rhumatologue au moins une fois par an. Chez un patient non diabétique connu, un dépistage glycémique est recommandé tous les 1 à 3 ans, considérant le patient atteint d'un RIC comme « à risque ». La fréquence exacte dépendra de la présence de certains facteurs de risque (indice de masse corporelle élevé, tour de taille



élevé, hyperglycémie passée, antécédents familiaux de diabète, corticothérapie). En cas de diabète connu, il est recommandé une mesure de l'HbA1c tous les 3 à 6 mois. L'évaluation de la dyslipidémie est recommandée au moins tous les 5 ans et à la suite d'un changement majeur dans le traitement anti rhumatismal. L'indice de masse corporel et le statut tabagique doivent également être recueillis lors de la consultation. Avec ces données, un score global, le HEART SCORE®, permettant d'évaluer le risque de décès par cause cardiovasculaire à 10 ans, doit être calculé au moins tous les 5 ans en appliquant un facteur correctif additionnel dans le cas de la PR. Si le HEART SCORE® est élevé (> 1), l'orientation du patient vers un cardiologue doit être envisagé [63–65].

## **2. Le risque infectieux**

### ***a. Epidémiologie***

En ce qui concerne la fréquence des infections au cours de la PR, la cohorte longitudinale rétrospective de Rochester [66] a comparé la fréquence des infections chez les patients atteints de PR diagnostiquée entre 1955 et 1994 par rapport à un groupe de patients non atteints de PR. Elle avait montré une augmentation significative de l'incidence des infections dans le groupe PR avec un RR = 1,7 (IC 95% (1.42-2.03)) ainsi qu'une augmentation de l'incidence des infections sévères nécessitant une hospitalisation dans le même groupe avec un RR = 1.83 (IC 95% (1.52-2.21)). Les sites d'infection présentant les ratios de risque les plus élevés étaient les os, les articulations, la peau, les tissus mous et les voies respiratoires [41, 42, 66].

Le risque d'infection dans la PR est en lien avec différents facteurs de risques endogènes et exogènes, la PR elle-même en tant que maladie chronique avec dysfonction immunologique,

l'impact des comorbidités (bronchite chronique obstructive, diabète), l'état clinique, le mode de vie, et l'utilisation des traitements immunosuppresseurs [41].

La fréquence accrue des infections au cours de la PR est expliquée d'une part par les désordres immunologiques et inflammatoires de la maladie elle-même, notamment par la présence de lymphocytes B anormaux et de lymphocytes T déficients, et d'autre part par les mécanismes d'action des thérapeutiques utilisées qui augmentent considérablement ce risque en diminuant les défenses de l'organisme [18].

Il n'existe que des preuves limitées concernant l'impact de l'activité de la maladie sur la sensibilité aux infections, probablement en raison de l'association étroite de l'activité de la PR et de la posologie du traitement immunosuppresseur. Au *et al.* [67] ont trouvé des taux plus élevés de patients atteints d'infections nécessitant une hospitalisation chez les patients atteints de PR présentant une activité modérée ou élevée par rapport à ceux présentant une faible activité de la maladie. Pour 0,6 U dans le DAS28, ils ont observé une augmentation significative de 1,3 fois du risque d'infection grave. Comme dans la population générale, les limitations fonctionnelles des patients atteints de PR sont associées à un risque accru d'infections [68].

Dixon *et al.* [69] ont constaté un risque significativement augmenté d'infections graves chez les patients traités par corticoïdes, qui était également dose-dépendant. Pour les patients recevant une dose <5 mg / jour, les auteurs ont estimé un RR de 1,4 (IC 95% (1,2-1,6)), pour 5 à 10 mg / jour, un RR de 1,9 (IC 95% (1,7, 2,2)) et pour 10 à 20 mg / jour, un RR de 3,0 (IC 95% (1,9, 4,7)). L'étude de Saag *et al.* [70] retrouvaient même un odds ratio = 8 (IC 95% (1-

64)) en comparant un groupe de patients atteints de PR traités par corticothérapie, toutes posologies confondues, à un groupe de patients atteints de PR non traité avec des corticoïdes.

Le TNF- $\alpha$  joue un rôle crucial dans la défense de l'hôte contre les invasions bactériennes et virales. Il intervient dans le recrutement et l'activation des macrophages et initie ainsi les réponses du système immunitaire inné aux sites d'infection. Cette fonction immunologique centrale du TNF- $\alpha$  dans la défense de l'hôte a soulevé des inquiétudes concernant un risque accru d'infections graves chez les patients traités avec des agents inhibiteurs du TNF- $\alpha$ . Galloway et al. [71] mettaient en évidence que le traitement anti-TNF est associé à un risque accru d'infections graves chez les patients atteints de PR, en particulier au cours des 6 premiers mois de traitement avec un RR ajusté = 1,8 (IC 95% (1,3, 2,6)). Le risque diminuait avec le temps, le risque le plus faible étant observé entre 24 et 36 mois avec un RR ajusté = 0,9 (IC 95% (0,6,-1,3)). Des résultats similaires ont été trouvés pour l'abatacept, le rituximab [72] et le tocilizumab [73].

Un risque faible d'infections graves a été décrit chez les patients atteints de SPA non exposés aux anti-TNF- $\alpha$ , tandis que le risque d'infections graves chez les patients atteints de SPA était également plus élevé chez ceux traités avec des inhibiteurs du TNF- $\alpha$  [74]. Par rapport à la PR, ces patients sont plus jeunes, ont moins de comorbidités et ne sont généralement pas traités par corticoïdes. Par conséquent, leur risque de fond d'infections graves est nettement plus faible. Fouque-Aubert et al. [74], dans leur méta-analyse des études avec des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, ont observé un RR = 1,9 d'infection grave dans les bras anti-TNF par rapport aux bras placebo.

### ***b. Recommandations***

Selon les recommandations françaises adaptées à partir des recommandations de l'EULAR, il n'existe pas de directive spécifique concernant les informations à recueillir concernant les antécédents infectieux, à l'exception de la tuberculose pour laquelle les facteurs de risque doivent être systématiquement recherchés et qui doit être facilement dépistée. Il est préconisé d'utiliser des posologies de glucocorticoïdes les plus faibles possibles étant donné le lien avec le risque infectieux [63, 64].

Afin de rechercher les facteurs prédisposant aux infections, une visite chez le dentiste est recommandée annuellement, compte tenu du risque infectieux représenté par une mauvaise hygiène bucco-dentaire. Il est également recommandé de rechercher la présence de signes cliniques pouvant orienter vers le diagnostic de bronchite chronique, c'est à dire la présence d'une toux quotidienne avec production d'expectoration, durant au moins 3 mois par ans, depuis 2 ans et orienter le patient vers un pneumologue si nécessaire [63, 64].

Concernant la prévention vaccinale, la vaccination contre la Grippe saisonnière est recommandée annuellement chez les patients sous immunomodulateurs ou de plus de 65 ans. Le vaccin anti-pneumocoque est recommandé, avec deux injections initiales à 8 semaines d'intervalle, chez les patients sous immunomodulateurs. Un rappel contre la Diphtérie Tétanos Polio est recommandé de manière plus rapprochée que dans la population générale, tous les 10 ans pour les patients sous bDMARD. Les vaccinations contre l'hépatite B et l'herpès-zona sont suggérées sans être formellement recommandées. A noter que le vaccin contre l'herpès-zona est un vaccin vivant et est contre indiqué chez les patients traités par immunosuppresseurs [63, 64].

### **3. Le risque néoplasique**

#### ***a. Epidémiologie***

Une augmentation du risque de lymphome a été signalée au cours de la PR, indépendamment des traitements immunosuppresseurs, avec un risque qui augmente avec l'activité de la maladie. Le RR de lymphome est estimé à 2 (3,06 pour la maladie de Hodgkin et 1,89 pour les lymphomes non Hodgkiniens) [75]. Il faut remarquer que ce RR est resté relativement constant au cours des deux dernières décennies malgré l'introduction des traitements immunosuppresseurs [75].

L'inhibition du TNF, qui est capable de détruire les tumeurs transplantées chez la souris, a fait soulever l'hypothèse qu'elle pourrait conduire à un excès d'incidence des tumeurs malignes en diminuant l'immunosurveillance et en accélérant la croissance de tumeurs déjà existantes. Les patients ayant des antécédents de cancers solides de moins de cinq ans ont été exclus des études de phases 2 et 3. Il n'y a pas ou peu d'augmentation de fréquence des cancers solides chez les malades atteints de PR, qu'il s'agisse de patients naïfs de biothérapies comme ceux déjà traités par agents anti-TNF. Néanmoins, il a été mis en évidence une augmentation de fréquence des cancers cutanés (autres que les mélanomes) et des cancers pulmonaires chez les sujets atteints de PR et fumeurs [43, 76]. Askling et al. [76], dans une étude de population basée sur trois cohortes (53 067 patients atteints de PR hospitalisés de 1990 à 2003, 3 703 patients atteints de PR incidentes entre 1995 et 2003 et 4 160 patients traités par anti-TNF entre 1999 et 2003), rapportent une minime augmentation de la fréquence des cancers solides, une augmentation de 20 à 50 % de cancers liés au tabac et de 70 % des cancers cutanés autres que mélanome.

### ***b. Recommandations***

Selon les recommandations françaises, le rôle du rhumatologue comprend l'examen clinique et la prescription des tests de dépistage. En cas d'anomalies il orientera le patient de manière adaptée [63, 64].

Comme dans la population générale, chez les femmes entre 50 et 74 ans, une mammographie est recommandée tous les 2 ans et chez les femmes entre 25 et 65 ans un frottis cervico vaginal est recommandé tous les 3 ans. Chez les hommes, il n'est pas recommandé de dépistage systématique du cancer de la prostate. Pour les hommes de plus de 45 ans, s'il existe un antécédent familial, ou si le patient est d'origine afro-antillaise, un dépistage prostatique par toucher rectal et dosage de PSA est recommandé. D'autre part, entre 50 et 74 ans, il faut faire un test de dépistage du cancer colorectal avec la recherche de sang dans les selles tous les 2 ans ; si celui-ci est positif, une coloscopie est recommandée. En cas d'antécédent familial de cancer colorectal, il est nécessaire de réaliser une coloscopie à 45 ans [63, 64].

Pour dépister un cancer de la peau, dans la population générale, il est recommandé une consultation en dermatologie au moins une fois dans la vie puis à une fréquence déterminée par le dermatologue. Un patient sous biothérapie doit voir un dermatologue une fois par an [63, 64].

## 4. Le risque ostéoporotique

### *a. Epidémiologie*

Dans les RIC tels que la PR et la SPA, une augmentation de l'incidence de l'ostéoporose et des fractures ostéoporotiques est observée [77].

L'inflammation et la corticothérapie au long cours ont un rôle majeur chez les patients atteints de PR. Des études prospectives ont montré que le contrôle optimal de l'inflammation au cours de la PR était associé à une diminution de la perte osseuse [45, 46]. Contrairement à la SPA où elle est plus rarement utilisée, la corticothérapie a un rôle important dans la physiopathologie de l'ostéoporose dans la PR. Van Staa et al [78] retrouvaient un taux relatif de fracture augmenté chez les patients atteints de PR traités par corticothérapie par rapport à ceux sans corticothérapie, avec un RR de fracture de hanche de 1,61 (IC 95% (1,47-1,76)), un RR de fracture du poignet de 1,09 (IC 95% (1,01-1,17)), et un RR de fracture vertébrale de 2,60 (IC 95% (2,31-2,92)), avec un risque dose dépendant, qui augmentait avec la posologie journalière de corticoïde.

Dans la SPA, Van der Weijden et al. [79] ont montré une prévalence totale élevée de 51 à 54% de diminution de la DMO et de 13 à 16% d'ostéoporose. L'étude de Gratacos et al [80], selon laquelle la perte de densité minérale osseuse dans la SPA n'était observée que lors d'une maladie active persistante, suggère fortement que l'activité inflammatoire de la maladie elle-même joue un rôle majeur dans la physiopathologie des premiers troubles minéraux des os observés chez ces patients. En plus du rôle de l'inflammation, l'immobilisation et la non-utilisation de la colonne vertébrale en raison de la douleur vertébrale et / ou de la restriction des mouvements pourraient être un des facteurs responsables du développement de l'ostéoporose [81]. Plusieurs auteurs ont montré que les patients atteints de spondylarthrite

ankylosante présentait un risque de fracture quadruple au cours de leur vie par rapport aux individus non affectés [82, 83] avec notamment des fractures transdiscales sur rachis ankylosé. La méta-analyse de Westervald et al. [35] rapporte les complications post fracturaires des SPA : la mortalité globale dans les 3 mois après la fracture était de 17,7% dans la SPA. Cette revue de la littérature suggère que les fractures sur rachis précédemment ankylosé sont considérablement plus sévères. Les fractures étaient associées à plus de complications neurologiques que les fractures vertébrales dans la population générale. Les traitements anti-inflammatoires ont un effet osseux bénéfique, et il existe une augmentation significative de la densité osseuse chez les patients atteints de SPA recevant des anti-TNF [84].

### ***b. Recommandations***

Les recommandations françaises préconisent un interrogatoire rigoureux concernant l'historique des fractures ostéoporotiques sévères et non graves. Etant donné le nombre important de fractures vertébrales ostéoporotiques asymptomatiques, il est recommandé de rechercher des fractures vertébrales par imagerie pour les patients présentant une perte de hauteur de 4 centimètres ou plus par rapport à leur taille à 20 ans. Une ostéodensitométrie osseuse doit être réalisée tel que recommandé pour les patients à risque d'ostéoporose, et également au moins une fois chez les patients atteints de RIC. Le calcul d'un score de risque de fracture ostéoporotique à 10 ans, le FRAX, doit être calculé en l'absence d'indication thérapeutique évidente chez les patients atteints de RIC, si le patient est âgé de plus de 40 ans avec un T-score de plus de 3 écarts types, en cas de fractures non graves ou d'autres facteurs de risque d'ostéoporose. La mise en place d'un traitement anti ostéoporotique rejoint la prise en charge conventionnelle lors d'une ostéoporose densitométrique, fracturaire ou de facteurs de risques [63, 64].



#### **IV. Evaluation de l'adhérence aux recommandations en pratique quotidienne :**

Un programme a démontré l'efficacité à court terme sur la gestion des comorbidités de la PR avec une seule visite réalisée par des infirmières [85]. L'European League Against Rheumatism (EULAR) a récemment publié les points à prendre en compte afin de collecter plus efficacement les comorbidités, sans indiquer comment prendre en charge les comorbidités ou les facteurs de risques, du fait de la divergence des recommandations nationales dans les pays européens [63]. En utilisant une approche fondée sur les preuves suivie d'un consensus d'experts, des recommandations françaises spécifiques ont été adaptées à partir des recommandations de l'EULAR, afin d'obtenir des recommandations de prise en charge des comorbidités et des facteurs de risque sélectionnés, du point de vue des rhumatologues [86].

Plusieurs études récentes ont étudié la prévalence des comorbidités ainsi que leur préventions et leur prises en charge [37, 38, 87]. Bien que les programmes de dépistage aient été évalués dans le cadre d'études internationales transversales, il existe peu de données permettant d'évaluer la mise en application des recommandations relatives à la prise en charge des comorbidités [37, 38].

Nous avons cherché à évaluer si un programme de prévention des comorbidités selon les recommandations EULAR, avec sélection, recueil des comorbidités et consignes concernant quel spécialiste consulter, avait un impact sur la bonne prise en charge en pratique des comorbidités. Ce programme a été réalisé à l'initiation d'une biothérapie lors d'une journée en hôpital de jour. Les informations relatives aux respects de la réalisation des recommandations émises lors de ce programme ont été évaluées douze à dix-huit mois après. Nous avons également cherché à évaluer s'il existe un profil type de patient moins à même de

suivre les recommandations et pour lequel il faudrait être plus vigilant.

La littérature met globalement en évidence une adhésion thérapeutique sous-optimale et une persistance qui diminue au cours du temps [88, 89]. De plus, un nombre élevé de comorbidités semble rendre l'adhésion plus difficile à maintenir [90, 91]. L'adhérence aux recommandations semble donc intéressante à évaluer dans un programme de collection des comorbidités dans les RIC.

Notre objectif était d'analyser l'adhérence aux recommandations nationales en vigueur concernant la prise en charge des comorbidités dans la pratique quotidienne, douze à dix-huit mois après un programme de dépistage et de collection des comorbidités, approuvées par l'EULAR. Notre objectif secondaire était d'évaluer s'il existe un profil de patients susceptibles d'avoir une moins bonne adhésion thérapeutique.

# **PARTIE II : MATERIEL ET METHODES**

## **1. La sélection des patients :**

Un total de 100 patients a été inclus dans l'étude. Les patients ont été sélectionnés selon les critères d'inclusion : i) patient adulte ii) PR et/ou SPA diagnostiquées par un rhumatologue iii) ayant participé à un programme de dépistage et prévention des comorbidités selon les recommandations EULAR, d'une demi-journée, il y a 12 à 18 mois, lors de l'initiation d'une nouvelle biothérapie, avec une consultation avec un rhumatologue, une infirmière spécialisée et un pharmacien hospitalier.

## **2. La collection des données :**

Les données ont été recueillies entre 12 et 18 mois après le programme de dépistage et prévention en Hôpital de jour, dans les dossiers médicaux pour la majorité ou bien par téléphone lorsque les informations dans les dossiers étaient manquantes.

Les données collectées concernaient :

- Les caractéristiques démographiques : le sexe, l'âge et le mode de recrutement.
- Les caractéristiques liées à la maladie à l'initiation de la biothérapie : la durée de la maladie, le statut immunologique (FR et ACPA) ou génétique (HLA B27), le score d'activité de la maladie ou le score d'indice fonctionnel (Disease activity score 28 (DAS28), Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI)), le score de douleur (échelle visuelle analogique (EVA)), les données d'imageries (radiographie, imagerie par résonance magnétique), les atteintes extra articulaires, la CRP.
- Les traitements : csDMARD, bDMARD, nombre de lignes de traitements biologiques.

- Les recommandations émises aux patients en accord avec les recommandations EULAR et explicitées dans une lettre standardisée envoyée au médecin généraliste et au rhumatologue traitant à la fin de la demi-journée de consultations multidisciplinaires en Hôpital de jour. Concernant le risque cardiovasculaire : prendre rendez-vous chez le cardiologue, prendre rendez-vous chez l'angiologue. Concernant le risque infectieux : réaliser la vaccination contre le diphtérie-tétanos-poliomyélite, réaliser la vaccination contre la grippe, réaliser la vaccination contre le pneumocoque, prendre rendez-vous chez le dentiste. Concernant le dépistage des cancers : prendre rendez-vous chez le dermatologue, prendre rendez-vous chez le gastroentérologue, faire réaliser une mammographie, faire réaliser un frottis cervico-vaginal, faire réaliser un examen clinique de la prostate et dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA).
- La réalisation ou pas, par le patient de chaque recommandation préconisée lors du programme de dépistage et prévention en Hôpital de Jour.

### **3. L'analyse statistique :**

Nous avons réalisé une analyse descriptive, incluant les caractéristiques démographiques, les caractéristiques de la maladie, les traitements et les recommandations émises lors du programme de dépistage et de préventions des comorbidités des patients inclus puis une analyse descriptive concernant le respect de ces recommandations émises lors du programme de dépistage et prévention des comorbidités. Puis, nous avons comparé nos populations en réalisant des statistiques selon les différentes caractéristiques (ex. durée d'évolution de la maladie supérieure à 10 ans ou inférieure à 10 ans) par le test du khi 2.

# **PARTIE III : ARTICLE ORIGINAL - RESULTATS**

**Title: Implementation by smokers of the recommendations made during the systematic screening of comorbidities associated with chronic inflammatory diseases in daily practice**

Lettre à l'éditeur publiée dans le Journal *Joint Bone Spine* (article disponible en ligne depuis le 17 janvier 2020)

Authors: Dereymez Sally a c / Gastaldi Romain a / Gaudin Philippe a b / Baillet Athan a b

a. Department of Rheumatology Grenoble Alpes University, Hôpital Sud, avenue de Kimberley, 38130 Echirolles, France. Tel 04 76 76 75 75. Fax 04 76 76 58 10

b. GREPI - UGA EA 7408, Domaine de la Merci, 38700 La Tronche, France

c. sdereymez@chu-grenoble.fr

Keywords: Rheumatoid arthritis, Spondyloarthritis, comorbidity

## **Abstract :**

**Background :** In chronic inflammatory rheumatic diseases (CIRDs), comorbidities are more frequently observed than in general population and are sub optimally screened and managed. We aimed at assessing the implementation of recommendations 12 to 18 months after the systematic screening of comorbidities according to EULAR points to consider. We also aimed at characterizing predictive factors of non-compliance to the recommendations.

**Methods :** We included a panel of 100 patients with rheumatoid arthritis (RA) or spondyloarthritis (SpA), initiating a biologic Disease-modifying anti-rheumatic drug (bDMARD). Data regarding compliance to recommendations were collected in medical charts or by phone interview, if any information was missing, 12 and 18 months after the standardized screening in hospital day care.

**Results :** A total of 242 recommendations were made; 95.8% patients had at least one recommendation. 12 to 18 months after the standardized screening, 34.3 % of the recommendations remained unsatisfied and 58.7% patients didn't follow all the recommendations made; 20.0% did not follow recommendation regarding infection prevention, 25.5% regarding cardiovascular prevention, and 34.4% for cancer screening. Surprisingly, our results show that recommendations of commencing bisphosphonate have not been followed 12 to 18 months after the comorbidity standardized screening. We found no difference in the overall number of recommendations made according to disease, age, gender, bDMARD line, disease duration, disease activity, pain, global health assessment, rheumatologist setting. Smokers were less likely to followed recommendations (Odds ratio 3.4 95% confidence interval (1.8;6.3)).

**Conclusion :** These data suggest good implementation of recommendation made upon a systematic screening of comorbidities in RA and SpA. Recommendation for smoking cessation was not often followed and smokers were less likely to follow recommendation.

Dear Editor,

Rheumatoid arthritis (RA), and spondyloarthritis (SpA) are two chronic inflammatory rheumatic diseases (CIRDs) associated with an increased prevalence of certain comorbidities [1] such as infections, osteoporosis and cardiovascular diseases [1, 2, 3, 4] which may impact on treatment strategies and disease outcomes. European League Against Rheumatism (EULAR) has proposed points to consider in order to efficiently screen for comorbidities [1]. Using an evidence-based approach followed by expert consensus, French specific guidelines were adapted from EULAR points to consider in order to develop management recommendations for selected comorbidities and risk factors from a rheumatologist perspective [2, 5, 6]. A randomized control trial demonstrated the short-term benefit of a nurse-led program on RA comorbidity management [3] Unfortunately, limited data are available to evaluate the implementation of recommendations for management of comorbidities in daily practice [7, 8, 9, 10].

We aimed at assessing the implementation of recommendations 12 to 18 months after the systematic screening of comorbidities according to EULAR points to consider. Anticipating that implementations of recommendations in daily practice would be lower in daily practice than in the COMEDRA randomized controlled trial [8], we also aimed at characterizing predictive factors of non-compliance to the recommendations. Study ethics approval was obtained on 03 April 2019 (CECIC Rhône-Alpes-Auvergne, Clermont-Ferrand, IRB 5891).

We included a panel of 100 patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis, initiating a biologic Disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD). Data regarding baseline demographics, disease outcomes and comorbidities were collected as previously described

[2]. Data regarding compliance to recommendations (*e.g.* smoking cessation, vaccination against influenza, mammography...) were collected in medical charts or by phone interview, if any information was missing, 12 and 18 months after the standardized screening in hospital day care. A total of 97 patients out of the 100 were included in the analysis. Three patients withdrew their consent. Data were collected with a standardized questionnaire [2]. Demographics, disease characteristics and treatments are summarized **in supplementary table 1**.

A total of 242 recommendations were made; 95.8% (93/97) patients had at least one recommendation. Twelve to eighteen months after the standardized screening, 34.3 % (83/242) of the recommendations remained unsatisfied (**table 1**) and 58.7% (57/97) patients didn't follow all the recommendations made; 20.0% didn't follow recommendation regarding infection prevention, 25.5% regarding cardiovascular prevention, and 34.4% for cancer screening. Surprisingly, our results show that recommendations of commencing bisphosphonate have not been followed 12 to 18 months after the comorbidity standardized screening (0/5 patients).

We found no difference in the overall number of recommendations made according to disease (RA or SpA), age, gender (**supplementary table 2**), bDMARD line (first bDMARD or  $\geq 2^{\text{nd}}$  bDMARDs, **supplementary table 3**), disease duration, disease activity (assessed by Disease Activity Score (DAS)28 and Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI)), pain (visual analogic scale (VAS)), global health assessment. We found no difference according to the rheumatologist setting (private/public clinic) who referred the patient to the comorbidities screening. Smokers were less likely to followed recommendations (Odds ratio 3.4 95% confidence interval (1.8;6.3) **table 2**).



To our best knowledge, we report here the first evaluation of the implementation of the EULAR-endorsed program of comorbidities screening in daily practice. The only predictive factor for the lack of implementation of recommendations was smoking.

These data suggest good implementation of recommendation made upon a systematic screening of comorbidities in RA and SpA. First the cross-sectional analysis showed that a recommendation was made for almost every patient a baseline. Second the longitudinal analysis showed that the non-compliance to recommendation made was low 12 to 18 months after. However, recommendation for smoking cessation was not often followed and smokers were less likely to follow recommendation. Surprisingly, recommendation of bisphosphonate treatment was followed in none of the patients. Concerns have been raised for rheumatologists being in charge of the screening of comorbidities such as comorbidities, infections and cardiovascular diseases [11]. Huge endeavor have been made by rheumatologist to disseminate and implement systematic screening in RA patients and appropriately refer to other specialists for optimal comorbidity management. Rheumatologist might not forget to implement bisphosphonate treatment when necessary.

**Table 1 - Unfulfilled recommendations twelve to eighteen months after the standardized screening**

Data expressed as number of patients who did not follow recommendations / number of patients for whom a recommendation was made (percentage N: number)

Comorbidities *	Whole population N=97	Rheumatoid arthritis N=41	Spondyloarthritis N=56	P value
Cardiovascular disease	11/43 (25.5)	5/23 (21.7)	6/20 (30.0)	0.983
Infection disease	19/95 (20.0)	9/40 (22.5)	10/55 (18.2)	0.991
Cancer screening	22/64 (34.4)	8/26 (30.7)	14/38 (36.8)	0.992
Bisphosphonate initiation	5/5 (100.0)	4/4 (100.0)	1/1 (100.0)	1.000
Tobacco smoking	13/15 (86.6)	10/11 (90.9)	3/4 (75.0)	0.958

\* Cardiovascular disease = appointment to the cardiologist to be scheduled, appointment to angiologist to be scheduled; Infection disease = diphtheria Tetanus Poliomyelitis vaccination, influenza vaccination, pneumococcal vaccination, appointment to the dentist to be scheduled ; Cancer screening = appointment to the dermatologist to be scheduled, appointment to the gastroenterologist to be scheduled, mammography, cervical smear, prostate examination/Prostate Specific Antigen

**Table 2 - Predictive factors of non-compliance to recommendation after systematic screening of comorbidity according to EULAR points to consider**

Data expressed as number of patients who did not follow recommendations /number of patients for whom a recommendation was made (percentage).

	<b>Non-compliance to recommendation</b>	<b>P-value</b>
<b>Gender</b>		<b>0.998</b>
Female	44/132 (33.3)	
Male	39/110 (35.5)	
<b>Tobacco status</b>		<b>0.004</b>
Smokers	30/53 (56.6)	
No smokers	53/189 (28.0)	
<b>bDMARD</b>		<b>0.981</b>
First bDMARD	34/106 (32.0)	
Second or more bDMARD	49/136 (36.0)	
<b>sDMARD</b>		<b>0.912</b>
bDMARD monotherapy	33/86 (38.4)	
bDMARD and sDMARD combo	50/156 (32.0)	
<b>Disease duration</b>		<b>0.999</b>
<10 years	54/158 (34.1)	
≥10 years	29/84 (34.5)	
<b>Age</b>		<b>0.955</b>
<49 years	32/102 (31.4)	
≥49 years	51/140 (36.4)	
<b>Disease activity *</b>		<b>0.987</b>
1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> quartiles	49/139 (35.2)	
2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> quartiles	34/103 (33.0)	
<b>Pain</b>		<b>0.483</b>
VAS<30mm	25/56 (44.6)	
VAS≥30mm	58/186 (31.2)	
<b>Pain</b>		<b>0.873</b>
VAS<50mm	32/82 (39.0)	
VAS≥50mm	51/160 (31.8)	
<b>Patient global health assessment</b>		<b>0.936</b>
VAS<50mm	20/67 (29.9)	
VAS≥50mm	63/175 (36.0)	
<b>Setting</b>		<b>0.999</b>
Private clinic	29/85 (34.1)	
Public clinic/both	54/157 (34.4)	

\* Baseline disease activity was assessed by Disease Activity Score (DAS)28 and Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI). Patients were divided into patients with low disease activity (1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> quartile) and high disease activity (3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> quartile).

bDMARD: biological disease modifying anti rheumatic drugs, sDMARD: synthetic disease modifying anti rheumatic drugs, VAS: visual analogic scale.

**Supplementary table 1 - Demographics, disease characteristics and treatments at baseline**

Data are expressed as mean (+/-Standard Deviation) or number (%) where appropriate.

	Whole population N=97	Rheumatoid arthritis N=41	Spondyloarthritis N=56
Age, years	49.5 +/-11.9	57.0 +/-11.2	41.9 +/-10.3
Private practice/hospital/both settings	39/43/15	14/20/7	25/23/8
Female gender	56 (57.7)	29 (70.7)	27 (48.2)
Disease duration, years	10.1 +/-8.1	11.6 +/-9.3	8.89 +/-6.8
Erosive RA	N/A	25 (61)	N/A
Positive RF or ACPA	N/A	33 (80.5)	N/A
DAS28 score	N/A	4.3 +/-1.0	N/A
Positive HLA B27	N/A	N/A	26 (46.4)
Sacroiliitis (MRI or X-Ray)	N/A	N/A	33 (58.9)
Axial Spondyloarthritis	N/A	N/A	14 (25.0)
Axial and peripheral Spondyloarthritis	N/A	N/A	34 (60.7)
Mainly peripheral Spondyloarthritis	N/A	N/A	8 (14.2)
Extra articular involvement	N/A	N/A	19 (33.9)
Uveitis	N/A	N/A	9 (16.0)
Psoriasis	N/A	N/A	7 (12.5)
Inflammatory bowel disease	N/A	N/A	6 (10.7)
BASDAI	N/A	N/A	5.7 (1.2)
BASFI	N/A	N/A	40.12 (18.6)
Current sDMARDs	39 (40.2)	25 (60.9)	13 (23.2)
Number of biologics received	2.3 (1.2)	2.3 (1.4)	2.4 (1.1)
Non-compliance to recommendation *			
Cardiovascular disease	43 (17.8)	23 (9.5)	20 (8.3)
Infection disease	95 (39.2)	40 (16.5)	55 (22.7)
Cancer screening	64 (26.4)	26 (10.7)	38 (15.7)
Bisphosphonate initiation	5 (2.0)	4 (1.6)	1 (0.0)

N/A: not applicable, N: number, RF: rheumatoid factor, ACPA: anti citrullinated protein antibody, HLA: human leucocyte antigen, sDMARDs: synthetic disease modifying anti rheumatic drugs, BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index, MRI : magnetic resonance imaging, DAS : Disease Activity Score

\* Cardiovascular = appointment to the cardiologist to be scheduled, appointment to angiologist to be scheduled; Infection disease = diphtheria Tetanus Poliomyelitis vaccination, influenza vaccination, pneumococcal vaccination, appointment to the dentist to be scheduled ; Cancer screening = appointment to the dermatologist to be scheduled, appointment to the gastroenterologist to be scheduled, mammography, cervical smear, prostate examination/Prostate Specific Antigen.

***Supplementary table 2 - Number of patients who did not follow the recommendations according to the number of bDMARD***

Data expressed as number of patients who did not follow recommendations /number of patients for whom a specific recommendation was made (percentage).

Comorbidities*	First bDMARD	Second or more bDMARD	P value
Cardiovascular disease	6/18 (33.3)	5/25 (20.0)	0.913
Infection disease	14/55 (25.4)	20/83 (24.1)	0.999
Cancer screening	7/25 (28.0)	15/39 (38.4)	0.946
Tabaco smoking	6/7 (85.7)	7/8 (87.5)	0.999

bDMARD: biological disease modifying anti rheumatic drugs,

\*Cardiovascular disease = go to the cardiologist, go to angiologist ; Infection disease = diphtheria Tetanus Poliomyelitis vaccination, influenza vaccination, pneumococcal vaccination, go to the dentist ; Cancer screening = go to the dermatologist, go to the gastroenterologist, mammography, cervical smear, prostate examination/ Prostate Specific Antigen.

***Supplementary table 3 - Number of patients who did not follow the recommendations according to gender***

Data expressed as number of patients who did not follow recommendations /number of patients for whom a specific recommendation was made (percentage).

Comorbidities*	Women	Man	P value
Cardiovascular disease	6/20 (30.0)	5/23 (21.7)	0.983
Infection disease	9/50 (18.0)	10/45(22.2)	0.992
Cancer screening	11/39 (28.2)	11/25 (44.0)	0.793
Tabaco smocking	6/7 (85.7)	7/8 (87.5)	0.999

\*Cardiovascular disease = go to the cardiologist, go to angiologist ; Infection disease = diphtheria Tetanus Poliomyelitis vaccination, influenza vaccination, pneumococcal vaccination, go to the dentist ; Cancer screening = go to the dermatologist, go to the gastroenterologist, mammography, cervical smear, prostate examination/ Prostate Specific Antigen.

## Références :

- [1] A. Baillet, L. Gossec, L. Carmona, et al., Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative, *Ann Rheum Dis* 75, 2016, 965–973.
- [2] L. Gossec, A. Baillet, S. Dadoun, et al., Collection and management of selected comorbidities and their risk factors in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice in France, *Joint Bone Spine* 83, 2016, 501–509.
- [3] C. Roubille, V. Richer, T. Starnino, et al., Evidence-based recommendations for the management of comorbidities in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: expert opinion of the canadian dermatologyrheumatology comorbidity initiative, *J Rheumatol* 42, 2015, 1767–1780.
- [4] C. Daien, C. Hua, C. Gaujoux-Viala, et al., Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis, *Joint Bone Spine* 86, 2019, 135–150.
- [5] M. Dougados, et al., Comorbidities in rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 28, 2016, 282–288.
- [6] M. Van Onna and A. Boonen, The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities, *BMC Musculoskelet Disord* 17, 2016, 184.
- [7] M. Dougados, M. Soubrier, A. Antunez, et al., Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA), *Ann Rheum Dis* 73, 2014, 62–68.
- [8] M. Dougados, M. Soubrier, E. Perrodeau, et al., Impact of a nurse-led programme on comorbidity management and impact of a patient self-assessment of disease activity on the management of rheumatoid arthritis: results of a prospective, multicentre, randomised, controlled trial (COMEDRA), *Ann Rheum Dis* 74, 2015, 1725–1733.
- [9] A. Moltó, A. Etcheto, D. van der Heijde, et al., Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study, *Ann Rheum Dis*. 75, 2016, 1016–1023.
- [10] L. Gossec, M. Soubrier, F. Foissac, et al., Screening for and management of comorbidities after a nurse-led program: results of a 3-year longitudinal study in 769 established rheumatoid arthritis patients, *RMD Open* 5, 2019, 000914.
- [11] M. Soubrier and E. Bruckert, Should rheumatologists prescribe statins?, *Joint Bone Spine* 77, 2010, 93–95.

## **PARTIE IV : DISCUSSION**

Nous rapportons pour la première fois les résultats de l'évaluation de l'adhésion à un programme de collection et de prise en charge systématique des comorbidités selon les recommandations de l'EULAR adaptées aux recommandations nationales dans les RIC [24].

Les résultats obtenus en analysant le recueil des informations dans des dossiers médicaux, ou par entretiens téléphoniques entre 12 et 18 mois après le programme de prévention en Hôpital de jour, montrent une adhérence aux recommandations relativement bonne avec uniquement 34.3% de recommandations non réalisées. En regardant plus précisément, 20% des recommandations sont non suivies concernent la prévention du risque infectieux, 25.5% concernent la prévention cardiovasculaire et 34.4% concernent la prévention des cancers. Il est probable qu'une meilleure adhérence pour la prise en charge infectieuse soit retrouvée car les recommandations portent essentiellement sur la vaccination qui est plus simple de réalisation qu'une consultation chez le spécialiste. Cependant, la totalité des recommandations sur l'ostéoporose n'a pas été suivie. Une meilleure prise en charge de l'ostéoporose aurait dû être observée d'autant plus que les courriers d'hospitalisation de jour sont également envoyés au rhumatologue traitant.

Les études ont essentiellement évalué l'efficacité de l'éducation thérapeutique dans les RIC concernant l'adhérence thérapeutique [92–94] mais peu concernant l'adhérence à des recommandations. L'adhérence thérapeutique non optimale chez les patients atteints de RIC a été plusieurs fois mise en évidence dans des études récentes [88, 89, 95]. Salaffi et al. [90] montraient qu'un nombre élevé de comorbidités était significativement associé à une probabilité accrue de non-adhérence. Betegnien et al. [89] retrouvaient cinq facteurs prédictifs à l'arrêt d'un traitement par le patient, à savoir, une faible évaluation de la douleur par le



patient, plus d'une ligne de traitements biologiques essayées, l'auto-injection de sa biothérapie, des croyances négatives concernant la prise en charge thérapeutique et un manque de soutien médical. Dans notre étude, permettant d'obtenir des données concernant la non-adhérence aux recommandations dans les RIC, nous n'avons trouvé aucune différence concernant le suivi des recommandations, que les patients débutent leur première ligne de bDMARD ou qu'ils soient à leur deuxième ligne thérapeutique ou plus. Nous aurions pu imaginer que, plus le patient a reçu de lignes de bDMARD, plus il a déjà fait l'objet de recommandations pour les dépistages, et que s'il n'avait pas suivi les recommandations avant, il continuerait à ne pas les suivre. Ceci d'autant que plusieurs études suggèrent que l'adhérence thérapeutique au traitement lui-même diminue avec le temps [88, 95]. Il convient également de noter que les patients atteints d'un RIC depuis plus de 10 ans ne suivent pas moins les recommandations que ceux diagnostiqués il y a moins de 10 ans et que les patients plus âgés ne sont pas moins adhérents que les patients plus jeunes. Cela nous amène à penser que ce dépistage systématique est nécessaire de façon régulière dans le suivi des patients atteints de RIC. D'autre part, l'activité de la maladie ou l'intensité de la douleur n'a pas modifié de manière significative l'adhérence aux recommandations alors qu'on aurait pu imaginer qu'un patient avec une maladie très active ou très douloureuse ne mette pas le suivi de ces comorbidités au premier plan. Cela ne remet donc pas en cause la mise en place de ce programme de dépistage lors de l'initiation d'une biothérapie, le plus souvent au moment d'un moins bon contrôle de la maladie. Il est possible que la prise en charge multidisciplinaire dans un réseau de soin avec une séance d'éducation thérapeutique par le pharmacien, le rhumatologue et l'infirmière, permettant au patient de se sentir soutenu par le corps médical, impliqué dans la prise en charge, et d'être bien informé sur son RIC et les risques associés, ait joué un rôle favorable dans la bonne adhérence aux recommandations préconisées [96–99].

Le seul facteur de mauvaise adhérence retrouvé dans notre étude est le tabagisme. Les fumeurs n'arrêtent pas de fumer et ils semblent moins à même de suivre les recommandations en vigueur. D'autres études mettent également en évidence le manque d'adhésion thérapeutique au traitement par les fumeurs. Ainsi, Undermer et al. [100] retrouvaient une association positive entre le tabagisme et le manque d'adhésion au traitement antituberculeux.

La force de cette étude réside dans le dépistage systématique effectué conformément aux recommandations récentes avec un recrutement hospitalier et libéral et surtout la preuve de son impact favorable dans la prise en considération des comorbidités par les patients dans la pratique courante. Nos résultats sont en accord avec l'étude de Gossec et al. [86], correspondant, à notre connaissance, à une des seules études ayant une méthodologie comparable, qui retrouve une amélioration du dépistage des comorbidités 3 ans après un programme dirigé par des infirmières visant à vérifier systématiquement le dépistage des comorbidités et à donner des conseils aux patients [86]. Un score a été développé pour quantifier le dépistage et la gestion de la comorbidité (de 0 à 100) : des scores proches de 0 indiquent un meilleur dépistage et une meilleure gestion. Au départ, le score moyen de dépistage des comorbidités était de 36,6 ( $\pm$  19,9) et il s'est amélioré à 3 ans à 24,3 ( $\pm$  17,8) ( $p < 0,0001$ ) retrouvant alors une amélioration relative du score de 33% lors de la consultation de suivi à 3 ans du programme de dépistage. Le fait d'avoir trouvé un taux d'adhérence plus élevé dans notre étude est un argument positif pour favoriser le travail conjoint entre secteur médical et paramédical.

Notre étude présente quelques limites. Premièrement, tous nos patients étaient traités avec des bDMARD, ce qui entrave la validité externe de ce travail, avec une population de patients ayant potentiellement un RIC plus sévère que la population générale. Deuxièmement, notre étude est mono-centrique mais semble représentative de la pratique quotidienne française du fait du recrutement des patients à la fois à l'hôpital et en libéral. Troisièmement, il peut exister

un biais de mémoire, qui limite la validité interne de l'étude. En effet, 37.2% (90/242) des informations non recueillies dans les dossiers, ont été recueillies par entretien téléphonique. Quatrièmement, nous avons des données manquantes chez trois patients avec 2.1% (5/242) d'informations manquantes concernant le respect des recommandations, qui ont alors été considérées comme n'ayant pas été réalisées. Ce taux de « perdus de vue » est plutôt faible en comparaison à l'étude de Gossec et al. [86] qui était de 20% à 3 ans. Ces deux derniers points pourraient être en lien avec une sous-estimation de l'adhésion aux recommandations. D'autre part, les facteurs de risques de dépression et la dépression elle-même, comorbidité très intriquée dans les RIC, n'ont pas été collectées car l'efficacité d'un dépistage n'est pas certaine. Enfin, notre étude s'est attelée à évaluer la bonne adhérence aux directives proposées lors du programme de dépistage des facteurs de risque de comorbidités mais elle n'évalue pas le bénéfice des interventions effectuées sur les patients atteints d'un RIC par les autres spécialistes. Une étude future pourrait évaluer l'impact de l'adhésion aux recommandations données en Hôpital de jour sur le taux de mortalité dû aux comorbidités.

# CONCLUSION

La prise en charge des comorbidités dans les RIC selon les recommandations nationales en vigueur est insuffisante en pratique quotidienne. En effet, après la journée de dépistage et de prévention des comorbidités en hôpital de jour, 95,8 % des patients avait reçu des recommandations d'optimisation de la prise en charge de leurs comorbidités. Notre étude est basée sur l'analyse du recueil des données sur l'adhésion aux recommandations entre 12 et 18 mois après le programme de dépistage et prévention en Hôpital de jour. Elle a permis de montrer qu'un programme de dépistage et de prise en charge systématisée multidisciplinaire dans le cadre d'un réseau de soins hospitaliers permet une meilleure adhésion du patient pour réaliser le suivi de ses comorbidités.

Douze à dix-huit mois après, deux tiers des patients, c'est-à-dire la majorité, ont suivi les recommandations émises lors de la journée d'évaluation des comorbidités dans les RIC.

Les recommandations concernant l'arrêt du tabac n'ont souvent pas été suivies et les fumeurs semblent moins à même de suivre les recommandations en vigueur.

Aucune des recommandations concernant l'ostéoporose et l'initiation d'un biphosphonate n'a été suivie. Les rhumatologues ont réalisé d'importants efforts pour mettre en œuvre un dépistage systématique chez les patients atteints de PR afin de se référer de façon appropriée à d'autres spécialistes pour une gestion optimale des comorbidités. La gestion du risque ostéoporotique ne devrait pas être oubliée quand cela est nécessaire.

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Sally DEREYMEZ

**TITRE :**

**EVALUATION DE L'ADHERENCE AUX RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE  
DEPISTAGE SYSTEMATIQUE DES COMORBIDITES ASSOCIEES AUX RHUMATISMES  
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DANS LA PRATIQUE QUOTIDIENNE : LES PATIENTS  
FUMEURS SUIVENT MOINS BIEN LES PRECONISATIONS**

**CONCLUSION :**

**Objectifs :** Les rhumatismes inflammatoires chroniques sont associées à une prévalence accrue de certaines comorbidités, dépistées et prises en charge de manière sous optimale. Nous avons cherché à évaluer si un programme de prévention des comorbidités selon les recommandations EULAR, avait un impact sur la bonne prise en charge en pratique quotidienne 12 à 18 mois après. Nous avons également cherché à caractériser les facteurs prédictifs de non-compliance.

**Méthodes :** 100 patients avec une polyarthrite rhumatoïde ou une spondyloarthrite initiant une biothérapie ont été inclus. Les données ont été recueillies dans des dossiers médicaux, ou entretiens téléphoniques, entre 12 et 18 mois après le programme de prévention en Hôpital de Jour.

**Résultats :** Au total, 242 recommandations ont été formulées. 95,8% ont reçu au moins une recommandation d'optimisation de la prise en charge des comorbidités. 12 à 18 mois après le dépistage standardisé, 34,3% des recommandations n'ont pas été réalisées et 58,7% des patients n'ont pas suivi toutes les recommandations formulées ; 20,0% concernant la prévention des infections, 25,5% concernant la prévention cardiovasculaire et 34,4% concernant le dépistage des cancers. De manière surprenante, aucune des recommandations concernant l'initiation d'un traitement par biphosphonate n'a été réalisées. Aucune différence n'a été mise en évidence sur le nombre total de recommandations réalisées en fonction de la maladie, de l'âge, du sexe, de la ligne de biothérapie, de la durée d'évolution de la maladie, de l'activité de la maladie, de la douleur, du score de santé globale, ou des modalités de suivi. Les fumeurs étaient moins susceptibles de suivre les recommandations (Odds Ratio 3,4 intervalle de confiance 95% (1,8;6,3)).

**Conclusion :** Ces données suggèrent une bonne observance des recommandations faites lors du programme de dépistage systématique des comorbidités 12 à 18 mois après. Le seul facteur prédictif de non-compliance aux recommandations était le tabagisme.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 10/04/2020

**LE DOYEN**



**Pr. Patrice MORAND**

Le Doyen de l'UFR de Médecine

Pr. Patrice MORAND

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**

Clinique Universitaire de Rhumatologie  
CHU Grenoble - Hôpital Sud

Pr Philippe GAUDIN  
10003870143

**Pr. Philippe GAUDIN**

# BIBLIOGRAPHIE

1. COFER : Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. (n.d.). Retrieved February 1, 2020, from [http://umvf.omsk-osma.ru/rhumatologie/2eme\\_cycle/items/item\\_121.htm](http://umvf.omsk-osma.ru/rhumatologie/2eme_cycle/items/item_121.htm)
2. Isomäki, H. (1994). Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nordisk medicin*, 109(8–9), 215–217.
3. Guillemin, F., Saraux, A., Guggenbuhl, P., Roux, C. H., Fardellone, P., Le Bihan, E., ... Coste, J. (2005, October). Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Annals of the Rheumatic Diseases*. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.029199>
4. Derksen, V. F. A. M., Huizinga, T. W. J., & van der Woude, D. (2017, June 1). The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunopathology*. Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0627-z>
5. Tong, Y., Zheng, L., Qing, P., Zhao, H., Li, Y., Su, L., ... Liu, Y. (2020). Oral Microbiota Perturbations Are Linked to High Risk for Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 475. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00475>
6. Pedrosa, M., Gomes, J., Laranjeira, P., Duarte, C., Pedreiro, S., Antunes, B., ... Paiva, A. (2020). Immunomodulatory effect of human bone marrow-derived mesenchymal stromal/stem cells on peripheral blood T cells from rheumatoid arthritis patients. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 14(1), 16–28. <https://doi.org/10.1002/term.2958>
7. Combe, B. (2007). *Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic*. [https://doi.org/10.1016/S0246-0521\(07\)43710-X](https://doi.org/10.1016/S0246-0521(07)43710-X)
8. *Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française*. (2010).
9. Sebbag, M., Chapuy-Regaud, S., Auger, I., Petit-Teixeira, E., Clavel, C., Nogueira, L., ... Serre, G. (2004). Clinical and pathophysiological significance of the autoimmune response to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. In *Joint Bone Spine* (Vol. 71, pp. 493–502). <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.07.004>
10. Devauchelle-Pensec, V., Saraux, A., Alapetite, S., Colin, D., & Le Goff, P. (2002, October 1). Les radiographies des mains et des pieds sont-elles un bon critère de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde débutante? *Revue du Rhumatisme (Edition*

- Francaise*). Elsevier Masson SAS. [https://doi.org/10.1016/S1169-8330\(02\)00393-9](https://doi.org/10.1016/S1169-8330(02)00393-9)
11. Guermezi, A., Taouli, B., Lynch, J. A., & Peterfy, C. G. (2004, December 10). Imaging of bone erosion in rheumatoid arthritis. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*. Copyright © 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001 USA. <https://doi.org/10.1055/s-2004-861575>
  12. Magnani, M., Salizzoni, E., Mulè, R., Fusconi, M., Meliconi, R., & Galletti, S. (n.d.). Ultrasonography detection of early bone erosions in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 22(6), 743–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15638049>
  13. Verdon, A., & Lauper, K. (2020). [Small molecules treatment in rheumatoid arthritis]. *Revue medicale suisse*, 16(685), 477–480. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167248>
  14. Daien, C., Hua, C., Gaujoux-Viala, C., Cantagrel, A., Dubremetz, M., Dougados, M., ... Combe, B. (2019). Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 86(2), 135–150. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.10.002>
  15. Nam, J. L., Ramiro, S., Gaujoux-Viala, C., Takase, K., Leon-Garcia, M., Emery, P., ... Buch, M. H. (2014). Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(3), 516–528. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204577>
  16. Smolen, J. S., Landewé, R., Breedveld, F. C., Buch, M., Burmester, G., Dougados, M., ... Van Der Heijde, D. (2014). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(3), 492–509. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>
  17. Gaujoux-Viala, C., Gossec, L., Cantagrel, A., Dougados, M., Fautrel, B., Mariette, X., ... Combe, B. (2014). Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme (Edition Francaise)*, 81(4), 303–312. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2014.04.009>
  18. Dadoun, S., Zeboulon-Ktorza, N., Combescure, C., Elhai, M., Rozenberg, S., Gossec, L., & Fautrel, B. (2013). Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 80(1), 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.02.005>

19. Wolfe, F., Mitchell, D. M., Sibley, J. T., Fries, J. F., Bloch, D. A., Williams, C. A., ... Cathey, M. A. (1994). The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 37(4), 481–494. <https://doi.org/10.1002/art.1780370408>
20. Gabriel, S. E. (2008). Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Annals of the rheumatic diseases*, 67 Suppl 3, iii30-4. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.098038>
21. Gabriel, S. E., & Michaud, K. (2009, May 19). Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Research and Therapy*. <https://doi.org/10.1186/ar2669>
22. Claudepierre, P., Wendling, D., Breban, M., Goupille, P., & Dougados, M. (2012, December 1). Ankylosing spondylitis, spondyloarthropathy, spondyloarthritis, or spondylarthritis: What's in a name? *Joint Bone Spine*. Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.06.003>
23. Parameswaran, P., & Lucke, M. (2019). *HLA B27 Syndromes*. *StatPearls*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31855367>
24. Schlosstein, L., Terasaki, P. I., Bluestone, R., & Pearson, C. M. (1973). High Association of an HL-A Antigen, W27, with Ankylosing Spondylitis. *New England Journal of Medicine*, 288(14), 704–706. <https://doi.org/10.1056/NEJM197304052881403>
25. Gran, J. T. (1985). An epidemiological survey of the signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology*, 4(2), 161–169. <https://doi.org/10.1007/BF02032287>
26. Breban, M. (2018). [Diagnosis of spondyloarthritis: when to think about it?]. *La Revue du praticien*, 68(7), 733–736. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30869320>
27. Rudwaleit, M., Van Der Heijde, D., Landewé, R., Listing, J., Akkoc, N., Brandt, J., ... Sieper, J. (2009). The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(6), 777–783. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.108233>
28. Linden, S. Van Der, Valkenburg, H. A., & Cats, A. (1984). Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*, 27(4), 361–368. <https://doi.org/10.1002/art.1780270401>
29. Rudwaleit, M., Jurik, A. G., Hermann, K. G. A., Landewé, R., Van Der Heijde, D.,



- Baraliakos, X., ... Sieper, J. (2009). Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: A consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(10), 1520–1527. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.110767>
30. Wendling, D., Lukas, C., Paccou, J., Claudepierre, P., Carton, L., Combe, B., ... Dougados, M. (2013). Recommendations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite. *Revue du rhumatisme*. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.12.002>
31. Braun, J., Van Den Berg, R., Baraliakos, X., Boehm, H., Burgos-Vargas, R., Collantes-Estevez, E., ... Van Der Heijde, D. (2011). 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(6), 896–904. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.151027>
32. Van Der Heijde, D., Sieper, J., Maksymowych, W. P., Dougados, M., Burgos-Vargas, R., Landewé, R., ... Braun, J. (2011). 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(6), 905–908. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.151563>
33. Les troubles du rythme au cours de la spondylarthrite ankylosante. (n.d.). Retrieved March 15, 2020, from <http://www.rhumatologie.asso.fr/Data/ModuleProgramme/PageSite/2009-1/Resume/4310.asp>
34. Balčiūnaitė, A., Budrikis, A., Rumbinaitė, E., Sabaliauskienė, J., Patamsytė, V., & Lesauskaitė, V. (2020). Ankylosing Spondyloarthritis Resulting Severe Aortic Insufficiency and Aortitis: Exacerbation of Ankylosing Spondyloarthritis and Stenosis of the Main Left Coronary Artery after Mechanical Aortic Valve Implantation with Cardiopulmonary Bypass. *Case reports in rheumatology*, 2020, 9538527. <https://doi.org/10.1155/2020/9538527>
35. Westerveld, L. A., Verlaan, J. J., & Oner, F. C. (2009, February). Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: A systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. *European Spine Journal*. Springer. <https://doi.org/10.1007/s00586-008-0764-0>
36. Salliot, C., & Van Der Heijde, D. (2009). Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature research. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(7), 1100–1104.

<https://doi.org/10.1136/ard.2008.093690>

37. Dougados, M., Soubrier, M., Antunez, A., Balint, P., Balsa, A., Buch, M. H., ... Kay, J. (2014). Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: Results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(1), 62–68. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204223>
38. Moltó, A., Etcheto, A., Van Der Heijde, D., Landewé, R., Van Den Bosch, F., Bautista Molano, W., ... Dougados, M. (2016). Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: Results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(6), 1016–1023. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208174>
39. Aviña-Zubieta, J. A., Choi, H. K., Sadatsafavi, M., Etminan, M., Esdaile, J. M., & Lacaille, D. (2008). Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care and Research*, 59(12), 1690–1697. <https://doi.org/10.1002/art.24092>
40. Lindhardsen, J., Ahlehoff, O., Gislason, G. H., Madsen, O. R., Olesen, J. B., Torp-Pedersen, C., & Hansen, P. R. (2011). The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(6), 929–34. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.143396>
41. Listing, J., Gerhold, K., & Zink, A. (2013). The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford, England)*, 52(1), 53–61. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes305>
42. Wotton, C. J., & Goldacre, M. J. (2012). Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *Journal of epidemiology and community health*, 66(12), 1177–81. <https://doi.org/10.1136/jech-2011-200168>
43. Turesson, C., & Matteson, E. L. (2013, January). Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. *Rheumatology (United Kingdom)*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes189>
44. Del Rincón, I., Williams, K., Stern, M. P., Freeman, G. L., & Escalante, A. (2001). High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis and Rheumatism*, 44(12), 2737–2745. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200112\)44:12<2737::AID-ART460>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12<2737::AID-ART460>3.0.CO;2-#)
45. Haugeberg, G., Uhlig, T., Falch, J. A., Halse, J. I., & Kvien, T. K. (2000). Bone

- mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis and rheumatism*, 43(3), 522–30. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y)
46. Coulson, K. A., Reed, G., Gilliam, B. E., Kremer, J. M., & Pepmueller, P. H. (2009). Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) registry. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*, 15(4), 155–60. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181a5679d>
  47. Gladman, D. D., & Gladman, D. D. (2008). *Mortality in psoriatic arthritis*. *Clin Exp Rheumatol* (Vol. 26).
  48. Prati, C., Claudepierre, P., Pham, T., & Wendling, D. (2011, October 1). Mortality in spondylarthritis. *Joint Bone Spine*. Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.02.012>
  49. McCarey, D., & Sturrock, R. D. (2009). Comparison of cardiovascular risk in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*.
  50. Mathieu, S., Gossec, L., Dougados, M., & Soubrier, M. (2011). Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care & Research*, 63(4), 557–563. <https://doi.org/10.1002/acr.20364>
  51. Bremander, A., Petersson, I. F., Bergman, S., & Englund, M. (2011). Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care & Research*, 63(4), 550–556. <https://doi.org/10.1002/acr.20408>
  52. Jamnitski, A., Symmons, D., Peters, M. J. L., Sattar, N., Mcilnnes, I., & Nurmohamed, M. T. (2013). Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A systematic review. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(2), 211–216. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201194>
  53. Danesh, J., Whincup, P., Walker, M., Lennon, L., Thomson, A., Appleby, P., ... Pepys, M. B. (2000). Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses. *British Medical Journal*, 321(7255), 199–204. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7255.199>
  54. Yousuf, O., Mohanty, B. D., Martin, S. S., Joshi, P. H., Blaha, M. J., Nasir, K., ...

- York, N. (2013). High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease A Resolute Belief or an Elusive Link? *Journal of the American College of Cardiology*, 62, 397–408. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.016>
55. Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). a critical update....pepys and gideon hirshfield. *The Journal of clinical investigation*, 111(12), 1805–12. <https://doi.org/10.1172/JCI18921>
  56. Dixon, W. G., Watson, K. D., Lunt, M., Hyrich, K. L., Silman, A. J., Symmons, D. P. M., ... Sanders, P. (2007). Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis and Rheumatism*, 56(9), 2905–2912. <https://doi.org/10.1002/art.22809>
  57. Dessein, P. H., Norton, G. R., Woodiwiss, A. J., Joffe, B. I., & Wolfe, F. (2007). Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 34(5), 943–51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17444592>
  58. del Rincón, I., Freeman, G. L., Haas, R. W., O’Leary, D. H., & Escalante, A. (2005). Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 52(11), 3413–3423. <https://doi.org/10.1002/art.21397>
  59. Solomon, D. H., Kremer, J., Curtis, J. R., Hochberg, M. C., Reed, G., Tsao, P., ... Greenberg, J. D. (2010). Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: Traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(11), 1920–1925. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.122226>
  60. Peters, M. J. L., Van Eijk, I. C., Smulders, Y. M., Serne, E., Dijkmans, B. A. C., Van Der Horst-Bruinsma, I. E., & Nurmohamed, M. T. (2010). Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology*, 37(1), 161–166. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090667>
  61. Sari, I., Okan, T., Akar, S., Cece, H., Altay, C., Secil, M., ... Akkoc, N. (2006). Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 45(3), 283–6. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei145>
  62. Essers, I., Stolwijk, C., Boonen, A., De Bruin, M. L., Bazelier, M. T., De Vries, F., & Van Tubergen, A. (2016). Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: A population-based cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(1), 203–209.

- <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206147>
63. Baillet, A., Gossec, L., Carmona, L., De Wit, M., Van Eijk-Hustings, Y., Bertheussen, H., ... Dougados, M. (2016). Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: A EULAR initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(6), 965–973. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209233>
  64. Gossec, L., Baillet, A., Dadoun, S., Daien, C., Berenbaum, F., Dernis, E., ... Dougados, M. (2016). Collection and management of selected comorbidities and their risk factors in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice in France. *Joint Bone Spine*, 83(5), 501–509. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.05.012>
  65. *MÉTHODES D'ÉVALUATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE GLOBAL*. (2004).
  66. Doran, M. F., Crowson, C. S., Pond, G. R., O'Fallon, W. M., & Gabriel, S. E. (2002). Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis & Rheumatism*, 46(9), 2287–2293. <https://doi.org/10.1002/art.10524>
  67. Au, K., Reed, G., Curtis, J. R., Kremer, J. M., Greenberg, J. D., Strand, V., & Furst, D. E. (2011). High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(5), 785–791. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.128637>
  68. Strangfeld, A., Eveslage, M., Schneider, M., Bergerhausen, H. J., Klopsch, T., Zink, A., & Listing, J. (2011). Treatment benefit or survival of the fittest: What drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(11), 1914–1920. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.151043>
  69. Dixon, W. G., Watson, K., Lunt, M., Hyrich, K. L., Silman, A. J., & Symmons, D. P. M. (2006). Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis and Rheumatism*, 54(8), 2368–2376. <https://doi.org/10.1002/art.21978>
  70. Saag, K. G., Koehnke, R., Caldwell, J. R., Brasington, R., Burmeister, L. F., Zimmerman, B., ... Furst, D. E. (1994). Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: An analysis of serious adverse events. *The American Journal of Medicine*, 96(2), 115–123. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90131-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90131-7)

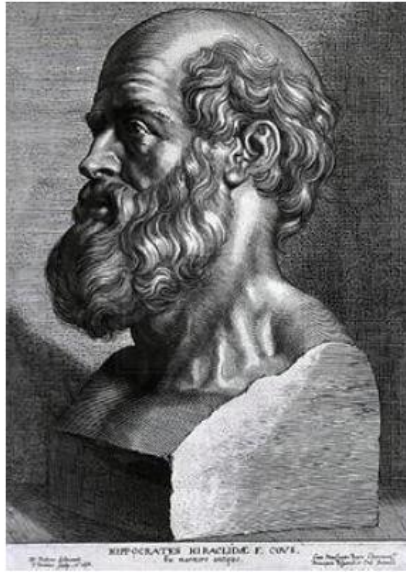
71. Galloway, J. B., Hyrich, K. L., Mercer, L. K., Dixon, W. G., Fu, B., Ustianowski, A. P., ... Symmons, D. P. M. (2011). Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: Updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emph. *Rheumatology*, *50*(1), 124–131.  
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq242>
72. Salliot, C., Dougados, M., & Gossec, L. (2009). Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: Meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *68*(1), 25–32.  
<https://doi.org/10.1136/ard.2007.083188>
73. Campbell, L., Chen, C., Bhagat, S. S., Parker, R. A., & Östör, A. J. K. (2011). Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford, England)*, *50*(3), 552–62.  
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq343>
74. Fouque-Aubert, A., Jette-Paulin, L., Combescure, C., Basch, A., Tebib, J., & Gossec, L. (2010, October). Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group.  
<https://doi.org/10.1136/ard.2008.098822>
75. Lemaire, V. (2008). Oncologic risk of drugs used in rheumatology.  
<https://doi.org/10.1016/j.rhum.2008.01.008>
76. Askling, J., Fored, M., Brandt, L., Baecklund, E., Bertilsson, L., Feltelius, N., ... Klareskog, L. (2005). Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and following treatment with tnf-antagonists. *Ann Rheum Dis*. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15829572](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15829572)
77. Ostéoporose dans les rhumatismes inflammatoires chroniques. (n.d.). Retrieved January 20, 2020, from <https://www.edimark.fr/lettre-rhumatologue/osteoporose-rhumatismes-inflammatoires-chroniques>
78. Van Staa, T. P., Leufkens, H. G. M., Abenhaim, L., Zhang, B., & Cooper, C. (2000). Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*, *15*(6), 993–1000. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.6.993>
79. Van Der Weijden, M. A. C., Claushuis, T. A. M., Nazari, T., Lems, W. F., Dijkmans,

- B. A. C., & Van Der Horst-Bruinsma, I. E. (2012, November). High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: A systematic review. *Clinical Rheumatology*. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2018-0>
80. Gratacós, J., Collado, A., Pons, F., Osaba, M., Sanmartí, R., Roqué, M., ... Muñoz-Gómez, J. (1999). Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: A followup study. *Arthritis & Rheumatism*, 42(11), 2319–2324. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199911\)42:11<2319::AID-ANR9>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199911)42:11<2319::AID-ANR9>3.0.CO;2-G)
  81. Will, R., Bhalla, A. K., Palmer, R., Ring, F., & Calin, A. (1989). OSTEOPOROSIS IN EARLY ANKYLOSING SPONDYLITIS: A PRIMARY PATHOLOGICAL EVENT? *The Lancet*, 334(8678–8679), 1483–1485. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)92932-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92932-2)
  82. Finkelstein, J. A., Chapman, J. R., & Mirza, S. (1999). Occult vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Spinal Cord*, 37(6), 444–447. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3100837>
  83. Young, J. S., Cheshire, D. J. E., Pierce, J. A., & Vivian, J. M. (1977). Cervical ankylosis with acute spinal cord injury. *Paraplegia*, 15(2), 133–146. <https://doi.org/10.1038/sc.1977.19>
  84. Roux, C., & Briot, K. (2015, March 1). Osteoporosis in inflammatory rheumatism. *Revue du Rhumatisme (Edition Francaise)*. Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2014.11.007>
  85. Dougados, M., Soubrier, M., Perrodeau, E., Gossec, L., Fayet, F., Gilson, M., ... Ravaud, P. (2015). Impact of a nurse-led programme on comorbidity management and impact of a patient self-assessment of disease activity on the management of rheumatoid arthritis: results of a prospective, multicentre, randomised, controlled trial (COMEDRA). *Annals of the rheumatic diseases*, 74(9), 1725–33. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204733>
  86. Gossec, L., Soubrier, M., Foissac, F., Molto, A., Richette, P., Beauvais, C., ... Dougados, M. (2019). Screening for and management of comorbidities after a nurse-led program: results of a 3-year longitudinal study in 769 established rheumatoid arthritis patients. *RMD open*, 5(2), e000914. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-000914>
  87. Jiang, Y., Zhang, P., Tu, L., Lv, Q., Qi, J., Lin, Z., ... Gu, J. (2018). Prevalence of comorbidities and evaluation of screening in Chinese patients with spondyloarthritis. *Clinical Rheumatology*, 37(2), 423–428. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3905-1>

88. Blum, M. A., Koo, D., & Doshi, J. A. (2011). Measurement and Rates of Persistence With and Adherence to Biologics for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Clinical Therapeutics*. Excerpta Medica Inc.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.06.001>
89. Betegnie, A. L., Gauchet, A., Lehmann, A., Grange, L., Roustit, M., Baudrant, M., ... Allenet, B. (2016). Why do patients with chronic inflammatory rheumatic diseases discontinue their biologics? An assessment of patients' adherence using a self-report questionnaire. *Journal of Rheumatology*, *43*(4), 724–730.  
<https://doi.org/10.3899/jrheum.150414>
90. Salaffi, F., Carotti, M., Di Carlo, M., Farah, S., & Gutierrez, M. (2015). Adherence to anti-tumor necrosis factor therapy administered subcutaneously and associated factors in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology*, *21*(8), 419–425. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000320>
91. *Rapport sur la Santé dans le Monde*. (n.d.).
92. Joplin, S., van der Zwan, R., Joshua, F., & Wong, P. K. K. (2015). Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: the effect of patient education, health literacy, and musculoskeletal ultrasound. *BioMed research international*, *2015*, 150658. <https://doi.org/10.1155/2015/150658>
93. Song, Y., Reifsnider, E., Zhao, S., Xie, X., & Chen, H. (2020). A randomized controlled trial of the Effects of a telehealth educational intervention on medication adherence and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Journal of Advanced Nursing*. <https://doi.org/10.1111/jan.14319>
94. Taibanguay, N., Chaiamnuay, S., Asavatanabodee, P., & Narongroeknawin, P. (2019). Effect of patient education on medication adherence of patients with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Patient Preference and Adherence*, *13*, 119–129. <https://doi.org/10.2147/PPA.S192008>
95. Koncz, T., Pentek, M., Brodsky, V., Ersek, K., Orlewska, E., & Gulacsi, L. (2010, September). Adherence to biologic DMARD therapies in rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. <https://doi.org/10.1517/14712598.2010.510508>
96. Iversen, M. D., Hammond, A., & Betteridge, N. (2010, June). Self-management of rheumatic diseases: State of the art and future perspectives. *Annals of the Rheumatic Diseases*. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.129270>
97. Van Eijk-Hustings, Y., Van Tubergen, A., Boström, C., Braychenko, E., Buss, B., Felix, J., ... Hill, J. (2012). EULAR recommendations for the role of the nurse in the



- management of chronic inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71(1), 13–19. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200185>
98. Shoor, S., & Lorig, K. R. (2002, April). Self-care and the doctor-patient relationship. *Medical care*. <https://doi.org/10.1097/00005650-200204001-00007>
99. Barlow, J., Wright, C., Sheasby, J., Turner, A., & Hainsworth, J. (2002). Self-management approaches for people with chronic conditions: A review. *Patient Education and Counseling*, 48(2), 177–187. [https://doi.org/10.1016/S0738-3991\(02\)00032-0](https://doi.org/10.1016/S0738-3991(02)00032-0)
100. Underner, M., Perriot, J., Peiffer, G., Meurice, J. C., & Dautzenberg, B. (2016, February 1). Tabagisme et observance du traitement antituberculeux. *Revue des Maladies Respiratoires*. Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2015.08.005>



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

Sally DEREYEMEZ

### **IMPLEMENTATION BY SMOKERS OF THE RECOMMENDATIONS MADE DURING THE SYSTEMATIC SCREENING OF COMORBIDITIES ASSOCIATED WITH CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES IN DAILY PRACTICE**

**Background:** In chronic inflammatory rheumatic diseases, comorbidities are more frequently observed than in general population and are sub optimally screened and managed. We aimed at assessing the implementation of recommendations 12 to 18 months after the systematic screening of comorbidities according to EULAR points to consider. We also aimed at characterizing predictive factors of non-compliance to the recommendations.

**Methods:** We included 100 patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis, initiating a biologic Disease-modifying anti-rheumatic drug. Data regarding compliance to recommendations were collected in medical charts or by phone interview, 12 and 18 months after the standardized screening in hospital day care.

**Results:** 242 recommendations were made; 95.8% patients had at least one recommendation. 12 to 18 months after the standardized screening, 34.3 % of the recommendations remained unsatisfied and 58.7% patients didn't follow all the recommendations made; 20.0% regarding infection prevention, 25.5% regarding cardiovascular prevention, and 34.4% for cancer screening. Surprisingly, our results show that recommendations of commencing bisphosphonate have not been followed. We found no difference in the overall number of recommendations made according to disease, age, gender, bDMARD line, disease duration, disease activity, pain, global health assessment, rheumatologist setting. Smokers were less likely to followed recommendations (OR 3.4 95% CI (1.8-6.3)).

**Conclusion:** These data suggest good implementation of recommendation made upon a systematic screening of comorbidities.

### **EVALUATION DE L'ADHERENCE AUX RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE DEPISTAGE SYSTEMATIQUE DES COMORBIDITES ASSOCIEES AUX RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DANS LA PRATIQUE QUOTIDIENNE : LES PATIENTS FUMEURS SUIVENT MOINS BIEN LES PRECONISATIONS**

**Objectifs:** Les rhumatismes inflammatoires chroniques sont associées à une prévalence accrue de certaines comorbidités, dépistées et prises en charge de manière sous optimale. Nous avons cherché à évaluer si un programme de prévention des comorbidités selon les recommandations EULAR, avait un impact sur la bonne prise en charge en pratique quotidienne. Nous avons également cherché à caractériser les facteurs prédictifs de non-compliance.

**Méthodes:** 100 patients avec une polyarthrite rhumatoïde ou une spondyloarthrite initiant une biothérapie ont été inclus. Les données ont été recueillies dans des dossiers médicaux, ou entretiens téléphoniques, entre 12 et 18 mois après le programme de prévention.

**Résultats:** 242 recommandations ont été formulées. 95,8% ont reçu au moins une recommandation d'optimisation de prise en charge. 12 à 18 mois après le dépistage standardisé, 34,3% des recommandations n'ont pas été réalisées. 58,7% des patients n'ont pas suivi toutes les recommandations formulées ; 20,0% concernant la prévention des infections, 25,5% la prévention cardiovasculaire et 34,4% le dépistage des cancers. Aucune des recommandations concernant l'initiation d'un traitement par biphosphonate n'a été réalisées. Aucune différence mise en évidence sur le nombre total de recommandations réalisées en fonction de la maladie, âge, sexe, ligne de biothérapie, durée d'évolution ou activité de la maladie, douleur, santé globale, et modalité de suivi. Les fumeurs étaient moins susceptibles de suivre les recommandations (OR 3,4 IC95% (1,8-6,3)).

**Conclusion:** Ces données suggèrent une bonne adhérence des recommandations faites lors du dépistage systématique des comorbidités.

**MOTS CLÉS :** polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthrite, comorbidités

**FILIÈRE :** RHUMATOLOGIE