



HAL
open science

La consommation d'alcool prévient l'évolution structurale dans la polyarthrite rhumatoïde : analyse systématique de la littérature et méta analyse

Marie-Charlotte Desmottes

► To cite this version:

Marie-Charlotte Desmottes. La consommation d'alcool prévient l'évolution structurale dans la polyarthrite rhumatoïde : analyse systématique de la littérature et méta analyse. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02978537

HAL Id: dumas-02978537

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02978537>

Submitted on 12 Nov 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.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine
Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2020

LA CONSOMMATION D'ALCOOL PREVIENT L'ÉVOLUTION
STRUCTURALE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :
ANALYSE SYSTEMATIQUE DE LA LITTÉRATURE ET META
ANALYSE.

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

DESMOTTES Marie-Charlotte

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 19/10/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur GAUDIN Philippe

Membres :

M. le Professeur BAILLET Athan (Directeur de Thèse)

M. le Docteur ROUSTIT Matthieu

M. le Docteur GASTALDI Romain

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-PRENO M	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-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVEY 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 Gaétan	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-PRENO	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	KRAJNIK 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-SIBLOT 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	PASSAGLIA 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-PRENO	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	ZAOUI 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

Les membres du Jury :

- Pr Philippe GAUDIN pour avoir présidé ce jury. Merci pour votre accompagnement, votre gentillesse et votre temps passé auprès des internes.
- Pr Athan BAILLET pour ta disponibilité, ton écoute, tes conseils et surtout de ta patience tout au long de ce travail.
- Dr ROUSTIT pour avoir accepté de prendre part à ce jury.
- Dr GASTALDI pour ta bonne humeur et ta disponibilité tant durant les stages que pendant les moments plus festifs à savoir les apéros.
- A Dr. Franck Sageloli et Dr Nissen pour nous avoir permis d'accéder à leurs données et de réaliser cette étude.

Un grand merci à :

- **Ma sœur**, future conSoeur, à qui je souhaite bon courage pour cette année de D4 et à qui je souhaite un internat aussi agréable, festif, sportif et rempli de rencontres que le mien. Merci pour ton soutien sans faille, d'avoir été là tous les jours des ECN, tous les précédents et tous les suivants.
- **Mes parents, GP et GM, Pierre et Delphine**, d'avoir été présents et de m'avoir soutenue pendant ces 9 années. Merci à **Alix, Sacha et Martin** de m'avoir supportée beaucoup de dimanches de mon externat.
- **Manon**, Docteur dans une semaine, après avoir commencé la P1 ensemble (et contre tous) et poncé les chaises du Cha pendant 6 ans. Finalement se cacher au fond des cours d'anglais au Lycée et ne rien écouter ne nous aura pas tant desservies. Merci aux autres Lyonnais **Jeff, Marion, Pauline et Lucile** d'être encore là, merci pour toutes ces années passées à vos cotés, vous me manquez.
- **Eve**, pour avoir été là ces dernières semaines, tout comme depuis la D1. Merci pour ton soutien inconditionnel et ta joie de vivre.

- **Kevin**, pour avoir porté mes skis une fois, on sait pourtant qu'être gentil n'est pas un métier.
(Ça fait une ligne)

- **S. Vienot**, pour les soirées porto/sapinette. Et pour les 120 mg de Solumédrol. Et les vendredis Zophren/Primperan/Corticoides. (Ça fait au moins une demi-ligne)

- **Les Anneiciens du premier semestre**, Kevin, Marie, Chapeau, Vienot, Guillaume, Yohan, Romain, Aude, Alix, Laetitia, Reynier, Nelly, Marion, pour ces soirées qui ont été endiablées et qui le sont encore. Merci d'avoir rendu ces quelques années si mémorables. On se souviendra de la fumée, d'un TC, des fiches de paie de G., d'une thèse en pyjama, d'une fille trempée en tenue du SAMU 74 dans un chalet de Megève, de deux caves, des sessions Catan/rhum après le ski de rando, d'un pantalon en cuir et de tous les bandeaux, des lunettes du Dr Chapeau au WEI, d'une suture d'un breton (galette saucisse) sur une table de salon et d'une sombre histoire de neige/parebrise/tasse de café. Je ne vous remercie pas par contre de m'avoir fait vivre ma plus grande peur en ski de rando.

- **Lisa**, interne spécialiste des biothérapies pour m'avoir donné de nombreux coups de pieds aux fesses pour réaliser cette thèse, pour avoir été mon traducteur officiel, pour m'avoir donné de précieux conseils et surtout avoir ambiencé l'HDJ comme jamais. Une pensée pour Pierre. J'avais Po demandé.

- **Camille** pour ce que tu es, c'est-à-dire complètement imprévisible.

- Mes **anciennes coexternes** Bérénice, Sofia et Gabrielle d'avoir rendu mes stages d'externat bien plus passionnant et amusant. Une grosse pensée pour nos idoles d'internes Jade et Jad, qui nous inspirent encore.

- Mes **cointernes** pour m'avoir laissé écouter ABBA et QUEEN du matin au soir et avoir rendu ces stages aussi agréables (Guillaume +++++, Charlotte, Antoine, Lisa, Marie, Océane, Grégoire, Margot, Kevin, Sally, Jérémy).

- **Margot** pour tes conseils de chef et pour tout le reste.

- **Les externes de folie** Esther, Tamara, Emilie et Clémence qui sont/seront des internes de folie.

- **La fédération internationale des Guy-José-Michel**, même si personne ne se souvient jamais des règles et que ça se termine en CE.

- **Les équipes médicales et paramédicales** des services de rhumatologie du CHU de Grenoble et CH D'Annecy, de maladie infectieuse d'Annecy, d'oncologie de la Clinique mutualiste et de rhumatologie d'Uriage. Merci pour votre bienveillance et tout ce que vous m'avez appris.

TABLE DES MATIERES

Abréviations	10
Partie 1 : Introduction	11
I. La polyarthrite rhumatoïde	11
1) Epidémiologie et facteurs de risque	11
2) Physiopathologie	11
3) Principes de la prise en charge	13
a. Diagnostic et activité du rhumatisme	13
b. Evolution structurale	15
4) Facteurs de mauvais pronostics	19
- Facteurs biologiques	19
- Facteurs radiographique et échographique	20
- Facteurs hormonaux	20
II. L'Alcool	21
1) Epidémiologie	21
2) Alcool et inflammation	21
3) Alcool et polyarthrite rhumatoïde	22
Objectif :	23
Partie 2 : - Méthodologie	24
- Article original	26
Partie 3 : Discussion	34
Conclusion	37
Bibliographie	38
Serment d'Hippocrate	44
Résumé	45

ABREVIATIONS

ACPA : Anti Citrullinated Peptides Antibodies

CDAI : (Clinical Disease Activity Index)

CRP : C-reactive protein

DAS 28 : 28-joints Disease Activity Score

DMARDs : drug modifying the activity of the rheumatic disease

bDMARDs : biologique DMARDs

cDMARDs : conventionnel DMARDs

tsDMARDs : targeted synthetic DMARDs

FR : Facteur rhumatoïde

HAQ : Health Assessment Questionnaire

HLA : human leukocyte antigen

IL-6 : Interleukine 6

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LT : Lymphocytes T

PR : Polyarthrite rhumatoïde

RANKL : Receptor activator of NF- κ B ligand

SDAI: Simplified Disease Activity Index

SMD : Standardized Mean Difference

TNF α : Tumor necrosis factor α

VS : vitesse de sédimentation

PARTIE 1 : INTRODUCTION

I. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

1. Epidémiologie et facteurs de risques

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent dans la population générale avec un pic d'incidence entre 50 et 60 ans. Sa prévalence est estimée entre 0,3 et 0,8 % avec des variations selon les régions, selon un gradient nord-sud (1) . La PR est trois fois plus fréquente chez la femme mais cette différence s'atténue après 70 ans (2).

La PR est une maladie plurifactorielle : génétique et environnementale. L'hérédité est estimée à 60% : 60 % des patients ayant un jumeau atteint de PR développait également la maladie dans des populations britanniques et finlandaises (3) . Les allèles HLA-DRB1 présentant l'épitope partagé sont trouvés chez la plupart des patients (4). Le principal facteur environnemental est le tabagisme. Les patients tabagiques présentent également des formes plus sévères de la maladie (5). Parmi les facteurs environnementaux, la maladie parodontale à *Porphyromonas gingivalis* est également associée à un sur risque de PR (6). L'augmentation de l'incidence de la maladie lors de la ménopause et dans l'année suivant une grossesse est en faveur d'une implication hormonale dans la survenue d'une PR.

La polyarthrite rhumatoïde est apparue au milieu du XIXème siècle (7), de manière concomitante avec l'essor de la consommation du tabac et du sucre.

2. Physiopathologie

La PR se caractérise par une polyarthrite bilatérale et symétrique touchant principalement les petites articulations des mains (métacarpo phalangiennes, inter phalangiennes proximales),

des poignets et des pieds. Une atteinte systémique peut être retrouvée avec des atteintes pulmonaires (pneumopathies interstitielles diffuses, pleurésies), cutanées (nodules rhumatoïdes), cardiaques, ophtalmologiques ainsi que des vascularites. La présence d'anticorps anti peptide- citrullinés (ACPA) est présente dans 60 à 70 % chez les patients avec une PR.

La synovite inflammatoire (épaississement de la membrane synoviale des articulations) est la lésion élémentaire dans la PR. La membrane synoviale est composée par des synoviocytes fibroblastiques et macrophagiques en plus faible quantité.

La perturbation du système immunitaire est responsable d'une activation macrophagique et des lymphocytes T (LT) entraînant une production accrue de cytokines pro-inflammatoires (IL6-IL17-TNF β) et un recrutement de polynucléaires. Ces cytokines contrôlent la production de Vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor favorisant l'angiogenèse et le recrutement de cellules synoviales. Cette néovascularisation et cette prolifération synoviale (pannus inflammatoire) sont responsables d'un épaississement de la membrane synoviale. La perturbation du système immunitaire est responsable d'une activation macrophagique et des lymphocytes T (LT) entraînant une production accrue de cytokines pro-inflammatoires (IL6-IL17-TNF β) et un recrutement de polynucléaires. Ces cytokines contrôlent la production de Vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor favorisant l'angiogenèse et le recrutement de cellules synoviales. Cette néovascularisation et cette prolifération synoviale (pannus inflammatoire) sont responsables d'un épaississement de la membrane synoviale. entraînent la synthèse de métalloprotéases, cathepsines et collagénases induisant la dégradation des principaux composants du cartilage et participent ainsi à la destruction articulaire. De même, le système RANK/RANKL intervient également : les lymphocytes T de la membrane synoviale produisent du RANKL (Receptor activator of NF- κ B ligand) capable d'activer directement les ostéoclastes (Figure 1)

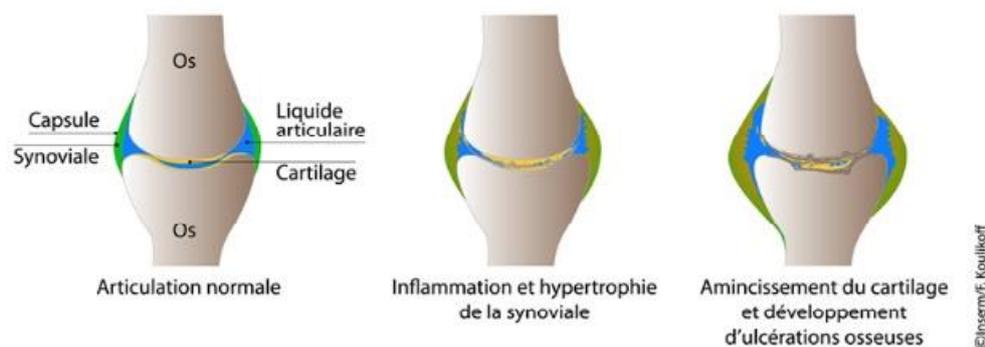


Figure 1 : Synovite et destruction articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde (Source :<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/polyarthrite-rhumatoide>, consulté le 18/05/2020)

3. Principes de la prise en charge

a. Diagnostic et activité du rhumatisme

Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde se fait sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiographiques :

- Sur le plan clinique : le patient présente des synovites le plus souvent des mains et poignets accompagnées de douleurs inflammatoires et d'une raideur matinale supérieure à 30 minutes.
- Sur le plan biologique : on retrouve un syndrome inflammatoire biologique avec une CRP et VS souvent élevées. On recherche la présence des ACPA et facteur rhumatoïde (immunoglobuline IgM le plus souvent). Ce dernier est présent dans 50 à 60% des cas mais non spécifique de la PR. En revanche, les ACPA ont une spécificité supérieure à 95% et sont retrouvés précocement.
- Sur le plan radiographique : les radiographies des mains, poignets, pieds sont le plus souvent normales au moment du diagnostic. On peut cependant retrouver des lésions caractéristiques : érosions péri-articulaires, géodes juxta-articulaires et pincement articulaire, traduisant la destruction du cartilage.

Il n'existe pas de critères diagnostiques pour poser le diagnostic mais le clinicien peut s'aider des critères de classification utilisés dans les études, les critères ACR/EULAR 2010 (Figure 2) ayant une grande sensibilité (8) .

Critères ACR/EULAR 2010

Type d'atteinte articulaire	points
• 1 articulation moyenne ou grande	0
• 2-10 articulations moyennes ou grandes	1
• 1-3 petites articulations	2
• 2-10 petites articulations	3
• > 10 petites articulations	5
Sérologie: autoanticorps (FR et ACPA)*	
• Ni FR, ni d'ACPA	0
• Au moins un test faiblement positif (1 à 3 x la norme)	2
• Au moins un test fortement positif (>3 x la norme)	3
Durée d'évolution des synovites	
• < 6 semaines	0
• > 6 semaines	1
Marqueurs biologiques de l'inflammation (VS et CRP)	
• VS et CRP normales	0
• CRP et/ou VS élevée	1

Un score supérieur ou égal à 6 permet de classer le rhumatisme en polyarthrite rhumatoïde. Le patient doit avoir au moins une synovite clinique, non expliquée par une autre étiologie.

FR: facteur rhumatoïde, ACPA: Anti Citrullinated Peptides Antibodies, VS: vitesse de sédimentation, CRP: protéine-C réactive

Figure 2 : Les critères ACR/EULAR 2010

La PR est une maladie qui évolue par poussées et qui tend à s'aggraver en détruisant progressivement les articulations jusqu'alors indemnes. Le principe de la prise en charge des patients atteints d'une PR est de prévenir l'évolution structurale et le handicap. Le suivi des patients repose sur trois grands principes (9)(10):

- *Fenêtre d'opportunité* : le traitement doit être instauré dès que le diagnostic est établi,
- *T2T Treat to target* : atteindre la rémission clinique ou à défaut un niveau faible d'activité de la maladie rapidement (une réponse clinique dès 3 mois et une rémission à 6 mois),
- *Contrôle serré* : suivi rapproché afin d'adapter le traitement.

L'activité de la maladie est évaluée par plusieurs indices :

- le **DAS 28** (28-joints Disease Activity Score), un indice composite comprenant le nombre d'articulations gonflées, le nombre d'articulations douloureuses, la CRP et l'évaluation analogique de la maladie. Un score < 2,6 signe une rémission, un score < 3,2 une activité faible de la maladie et un score > 5,1 une forte activité du rhumatisme,
- le **SDAI** (Simplified Disease Activity Index) qui prend en compte le nombre d'articulations gonflées et douloureuses (28 articulations) et le CRP avec en plus l'évaluation globale de la maladie par le médecin et le patient (11),
- Le **CDAI** (Clinical Disease Activity Index), comprenant les mêmes items que le SDAI sans la CRP, rendant ce score plus subjectif (12).

Le traitement repose sur des glucocorticoïdes à la phase aigüe ou lors des poussées inflammatoires et sur des DMARDs (drug modifying the activity of the rheumatic disease) : conventionnels (csDMARDs), biologiques (bDMARDs) ou ciblés (tsDMARDs) . Les bDMARDs sont des thérapies ciblant des cytokines inflammatoires telles que le TNF α ou l'IL-6, les lymphocytes T ou les lymphocytes B.

La pierre angulaire du traitement est le méthotrexate (csDMARDs) qui doit être introduit dès le diagnostic posé. Si la rémission n'est pas établie et qu'il n'existe pas de facteur de mauvais pronostic, une association de plusieurs csDMARDs peut être proposée. En présence de facteur de mauvais pronostic, on associera un bDMARDs au csDMARDs.

b. Evolution structurale

Il a été montré qu'un traitement précoce par csDMARDs diminue la progression radiographique par rapport à un traitement tardif (13–16). Afin d'évaluer l'efficacité du traitement, parallèlement à l'examen clinique et au DAS28 , il convient de s'assurer de l'absence d'évolution radiographique par des clichés réguliers. Pour cela, plusieurs scores d'évaluation radiographique ont été mis au point afin de normaliser la quantification des dommages articulaires et de faciliter les études pronostiques et thérapeutiques (17). Certains

étudient l'atteinte globale par articulation (score Larsen), d'autres l'atteinte distincte en terme d'érosion et de pincement sur chaque articulation (score de Sharp).

Le score de Larsen

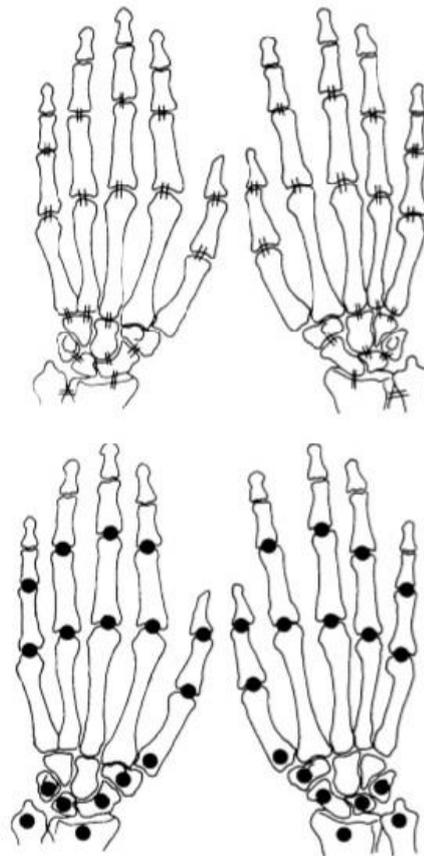
Il s'agit de la première méthode utilisée pour étudier l'atteinte articulaire des patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde. En plus de l'atteinte des interlignes articulaires et des érosions, elle s'intéresse à l'atteinte ostéoporotique. Chaque articulation est cotée de manière indépendante en 5 grades. La dernière modification du score prend en compte 26 articulations des mains et des poignets, le score évolue entre 0 et 160 (18). (Figure 3)

GRADE 0	Normal
GRADE 1	Tuméfaction des parties molles et/ou pincement articulaire minime et/ou déminéralisation épiphysaire
GRADE 2	Erosions entraînant une destruction de la surface articulaire de moins de 25%
GRADE 3	Erosions entraînant une destruction de la surface articulaire de 26 à 50 %
GRADE 4	Erosions entraînant une destruction de la surface articulaire de 51 à 75 %
GRADE 5	Erosions entraînant une destruction de la surface articulaire de plus de 75%

Figure 3 : Calcul du score de Larsen

Le score de Sharp

Le score initial comprenait le décompte des érosions et pincements sur 27 articulations pour chaque main et poignet. Il a été révisé en 1985 : le nombre de sites étudié pour les érosions a été diminué à 17 et à 18 pour les pincements articulaires. (Figure 4). Chaque érosion étant coté de 0 à 5 et les pincements de 0 à 4, le score total est évalué entre 0 et 316. Le principal défaut de ce score est qu'il ne tient pas compte de l'atteinte des pieds ni des subluxations et luxations (19).



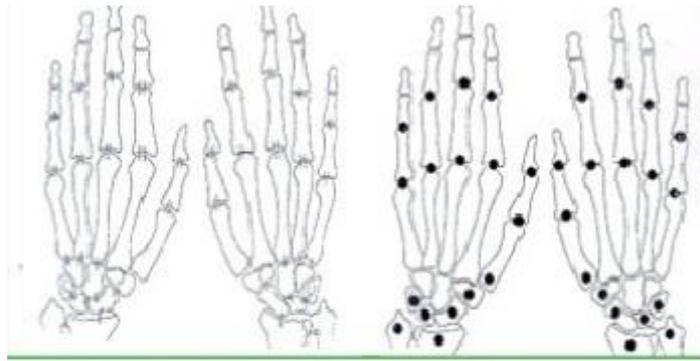
Score de Sharp : 17 sites pour le score d'érosion (●) et 18 sites pour le score de pincement (//)

Figure 4 : Articulations utilisées pour le score de Sharp

(Source : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734491/document>, consultée le 4/2/2020)

Le score de Sharp modifié par Van Der Heijde

Le score de Sharp est modifié en 1989 par Van Der Heijde. Il intègre dans la cotation l'atteinte des pieds. Les érosions sont ainsi cotées entre 0 et 5 selon la taille (16 articulations pour les mains 6 pour les pieds) et les pincements entre 0 et 4 et tient compte des luxations/subluxations (15 articulations pour les mains et 6 pour les pieds) (Figure 5). Ainsi le score évolue entre 0 et 448. Il est actuellement le plus utilisé (20,21). Une modification du score de 5 points a été rapporté comme cliniquement pertinent (22).



Score de Sharp modifié : sites pour le score d'érosion (●), sites pour le score de pincement (//)

Figure 5 : Articulations utilisées pour le calcul sur score de Sharp Modifié (23)

Le score de Ratingen

Il dérive du score de Larsen. Un total de 38 articulations des mains et des pieds est étudié. Il ne prend pas en compte la taille de l'érosion mais la longueur de l'interruption corticale en fonction de la surface articulaire totale. La destruction articulaire est définie en 5 grades, le score maximal total étant 190 (figure 6) (24).

GRADE 1	Destruction <20 % de la surface articulaire totale
GRADE 2	Surface de destruction articulaire de 21-40%
GRADE 3	Surface de destruction articulaire de 41-60%
GRADE 4	Surface de destruction articulaire de 61-80%
GRADE 5	Surface de destruction articulaire >80 %

Figure 6 : Calcul du score de Ratingen

Ces différents scores ont montré un niveau élevé de fiabilité pour permettre une bonne sensibilité au changement et une bonne reproductibilité. Cependant la performance de la méthode repose d'avantage sur la compétence du lecteur que sur la notation elle-même (17).

D'autres scores ont été décrits mais moins utilisés dans la pratique : le RAAD score, la

méthode de Steinbrocker, la méthode de Kellgren , la méthode de Genan ou le SENS (Simplified Erosion Narrowing Score) (25)

Il est difficile de connaître l'évolution naturelle de l'atteinte articulaire des PR , les traitements modifiant en partie cette évolution. Il a été retrouvé que 50 à 70 % des patients développaient des érosions les 3 premières années (26) et que 20 % des patients à 3 mois des premiers symptômes avaient déjà des érosions (27). Certaines études ont montré que la progression radiographique était plus rapide au cours des 2 premières années de la maladie et que 75 % des dommages constatés seraient présents dès les 5 premières années sur une durée d'étude de 10 ans (28). D'autres études seraient en faveur d'une évolution linéaire au cours des 5 premières années (26,29). La destruction articulaire liée à la polyarthrite a un important impact fonctionnel : une augmentation de 10 point de score de Sharp modifierait de 0.03 point le score HAQ après ajustement sur la VS (30). Une modification de ce score de 3 à 5 points par an serait cliniquement pertinente. Cette notion est importante à prendre en compte à l'échelle individuelle du patient pour le changement de traitement (31).

4. Facteurs de mauvais pronostics

Il existe des facteurs de mauvais pronostic dans la PR qui entraînent une destruction articulaire plus importante et plus rapide. L'identification de ces facteurs lors de la découverte de la maladie justifie une escalade thérapeutique plus rapide et l'instauration de traitements plus agressifs tels que les biomédicaments. Il existe des facteurs biologiques, radiographiques et hormonaux.

a. Facteurs biologiques

Sur le plan immunologique, la présence d'un taux important d'ACPA est prédictif d'une progression radiographique (32) (odds ratio 6.7[2.8-16.1]). Ils seraient meilleurs que les facteurs rhumatoïdes (33,34) pour prédire cette progression : les patients ACPA + et FR + ont un moins bon pronostic radiographique que les patients ACPA - et FR + (33). L'étude du

génomique a également montré que les patients présentant l'allèle DRB1-0404 développaient plus d'ACPA (35).

Sur le plan inflammatoire, une CRP élevée et un taux d'IL-6 important au diagnostic seraient de moins bon pronostic (36,37).

b. Facteurs radiographiques et échographiques

La présence d'érosions au début de la maladie témoigne d'une maladie plus agressive (37,38). Ces lésions osseuses sont le plus souvent découvertes sur les radiographies standard. L'échographie peut également être utilisée pour détecter des érosions précoces tout comme l'IRM (39). Cependant, du fait du coût et de l'accessibilité de l'IRM au quotidien, elle ne doit pas être réalisée en pratique courante.

c. Facteurs hormonaux

Avant 40 ans, le sexe ratio de la PR est de 1,5 hommes pour une femme, puis augmente à 1/3 à l'âge de la ménopause pour diminuer à 1/1 vers 60-70 ans. Parallèlement à cela, le FR, les ACPA, l'HLA-DRB1 suivent la même répartition entre les différents sexes mais les femmes expriment plus de gènes associés à la maladie. On pourrait donc envisager que les hormones féminines interagissent avec l'expression du HLA et modifient la pénétrance de la maladie chez les femmes (40). Outre le fait que les hormones pourraient jouer un rôle dans l'apparition de la maladie, certaines études montrent que la pathologie serait de plus mauvais pronostic chez les femmes. En effet, les hommes ont une phase initiale de maladie moins agressive et plus d'hommes sont en rémission après 2 ans de suivi. Les femmes plus âgées auraient de même des maladies plus agressives que les femmes jeunes (41). L'atteinte articulaire est plus importante chez les femmes : elles ont plus recours à la chirurgie (arthrodèse, ténosynovectomie) que les hommes (42).

II. L'ALCOOL

La consommation d'alcool est documentée dans l'histoire de la civilisation dès l'antiquité mais sa découverte date probablement du néolithique. Elle fait partie des traditions et du patrimoine culturel de nombreux pays.

1. Epidémiologie

L'alcool est une substance psychoactive qui engendre ivresse, intoxication et accoutumance. Elle est à l'origine de problèmes sanitaires et sociaux à court et long termes. Deuxième cause de mortalité évitable après le tabac en France, l'alcool est responsable de 40 000 morts par an en France et 3.3 millions dans le monde par maladies cardiovasculaires, cancers, pathologies digestives ou accidents.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit une consommation abusive comme supérieure à 21 verres-standard par semaine pour les hommes, 14 verres standards pour les femmes, maximum 4 verres à chaque occasion et au moins une journée dans la semaine sans consommation. En 2019, Santé Publique France préconise 10 verres maximum par semaines avec 2 verres par occasion sans distinction pour le sexe.

En France, 10% de la population des 18-75 ans déclarent en consommer quotidiennement. La consommation moyenne en 2017 était estimée à 11,7 L par an contre 26 L en 1961, avec une consommation de 2,8 verres par jour pour les hommes et 1,8 verres par les femmes (43).

2. Alcool et inflammation

Bien que l'alcool soit connu pour être à l'origine de pathologies cancéreuses et cardiovasculaires, il pourrait réduire le risque de pathologies auto immunes et diminuer l'inflammation. Ceci est modulé en fonction de la consommation. Il a été montré que les marqueurs de l'inflammation (CRP, fibrinogène) sont plus bas chez les patients ayant une consommation modérée d'alcool par rapport aux personnes abstinentes ou avec une consommation importante (44–47). En effet, la prolifération des lymphocytes T et la fonction des monocytes sont modulées : les cytokines pro inflammatoires diminuent (IL-6, TNF) (48–

52) et les cytokines anti inflammatoires augmentent (IL 10) (53). Des études in vivo ont montré que de fortes doses d'alcool diminuent la synthèse de TNF et de faibles doses l'augmentent (54).

Ainsi, l'alcool modulerait le système immunitaire inné en agissant sur la fonction des lymphocytes T et sur les cellules de Kupffer dans le foie (cellules macrophagiques). Une consommation excessive induirait donc une immunosuppression alors qu'une consommation basse une immunostimulation (55). Une utilisation basse à modérée d'alcool diminuerait l'incidence des pathologies auto immunes (56) tel que le lupus érythémateux disséminé (57).

3. Alcool et polyarthrite rhumatoïde

Alors que le tabagisme est bien connu pour être un facteur de risque de survenue d'une polyarthrite rhumatoïde et un facteur aggravant le pronostic, l'alcool apparaît être comme un facteur protecteur. Il existe une association inverse avec une consommation d'alcool et la survenue d'une PR (58) et a fortiori si la consommation est basse à modérée (59). Cet effet protecteur semble plus important chez le patient ayant des ACPA (60,61) et chez les hommes (58). D'autres auteurs suggèrent qu'une consommation d'alcool chez les femmes diminuerait le HAQ ainsi que l'activité de la maladie (62).

Des études sur animaux montrent que les souris ayant consommé de l'alcool ont moins d'arthrite et moins de destruction articulaire. L'alcool augmente le taux de testostérone et diminuerait l'activité du NF- κ B, acteur centrale dans l'induction des érosions dans la PR (63).

Plusieurs études ont analysé l'atteinte radiographique en fonction de la consommation d'alcool (en critère principal ou secondaire). L'étude de Maxwell *et al.* en 2010 (64) montrait que la fréquence de la consommation d'alcool était inversement associé au score radiographique et ce de manière significative après ajustement sur les DMARDs, la durée de la maladie et les ACPA (64). Nissen *et al.* (65) la même année indiquaient des résultats similaires avec une notion de genre : l'évolution radiographique était moindre chez les patients buvant occasionnellement ou une seule fois par jour à 1 an et en particulier chez les hommes . Davis *et al.* (66) retrouvaient cette notion de quantité consommée inversement corrélée à la progression radiographique . Enfin Sageloli *et al.* en 2018 (67) ont montré qu'être

un homme et boire modérément était protecteur de la progression radiographique après 5 ans d'évolution . Cependant, une autre étude n'avait pas retrouvé de différence significative entre une abstinence ou consommation sur l'atteinte articulaire (58).

OBJECTIF

Devant les résultats contradictoires de ces études, nous avons souhaité étudier l'impact de l'alcool sur l'atteinte structurale des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde en réalisant une analyse systématique de la littérature et une méta-analyse.

PARTIE 2 : METHODOLOGIE

Stratégie de recherche

Une analyse systématique de la littérature a été réalisée dans 3 bases de données, Pubmed, Embase et Cochrane jusqu'au 8 février 2019. La combinaison de mots clés utilisée dans les différentes bases de données était la suivante : ("Alcohol-Related Disorders"[Mesh]) OR (Alcohol-Related Disorders) OR ("Alcohol Drinking"[Mesh]) OR (alcohol drinking) OR (alcohol*) AND ((rheumatoid arthritis) OR ("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh])). Une limite "clinical trial" a été appliquée. Cette recherche a été complétée par une recherche manuelle d'articles via les abstracts des précédents congrès nationaux et internationaux (American College of Rheumatology, Annual congress of the European League Against Rheumatism et la Société Française de Rhumatologie) de 2017 à 2019.

Sélection des articles

Afin d'être inclus, les articles devaient renseigner la consommation d'alcool et les scores radiographiques de patients atteints de PR. Etaient exclus les articles écrits dans une autre langue que l'anglais ou le français.

Extraction des données

Afin de rendre les groupes plus homogènes et comparables, nous avons redéfini les groupes de consommation occasionnelle (< 1 verre par jour), modérée (1/jour) et abusée (>1/jour) selon les groupes de l'étude de verre Nissen et al. Nous n'avons pas pu avoir accès aux données de Maxwell et al. et Davis et al. Nous avons comparé les scores radiographiques à l'inclusion des abstinents versus consommateurs puis les abstinents aux consommateurs occasionnels, modérés et abuseurs. Nous avons fait de même entre les personnes avec une consommation modérée et abusive.

Analyse statistique

L'hétérogénéité a été testée par le test Q de Cochran ; I^2 correspond au pourcentage de variation entre les études et varie entre 0% et 100%. Un I^2 à 25% témoigne d'une hétérogénéité faible, modérée quand il est à 50% et importante lorsqu'à 75%. Un modèle à

effet aléatoire a été utilisé. Le résultat est présenté sous forme différence de moyenne standardisée et de leur intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] .

Le logiciel Review Manager 5.3 (RevMan) a été utilisé pour effectuer les analyses. $p < 0.05$ était considéré comme statistiquement significatif. La moyenne de déviation standard (SMD : Standardized Mean Difference) a été calculée pour des variables discontinues.

Robustesse de la méta-analyse

Une analyse de sensibilité a été conduite pour évaluer la robustesse de la méta-analyse en examinant l'influence de chaque étude sur l'OR total et IC 95 %. Pour ce faire, nous avons étudié l'effet du retrait de chaque étude sur le résultat final. Pour explorer l'hétérogénéité, les études ont été rassemblées en 2 sous-groupes selon le genre. Puis, nous avons examiné l'influence de chaque sous-groupe sur l'hétérogénéité par analyse du diagramme de Forest.

Alcohol consumption prevents structural progression in rheumatoid arthritis : systematic review of the literature and meta analysis.

Desmottes Marie Charlotte^a, Sageloli Frank^b, Athan Baillet^{a,c}

^a Rheumatology Department, Hôpital Sud, Grenoble Teaching Hospital, 38130 Echirolles, France

^b Centre hospitalier rhumatologique d'Uriage, 38410 Saint-Martin-d'Uriage

^c Univ. Grenoble Alpes, GREPI TIMC, UMR 5525, 38100 Grenoble, France

Word count : Rheumatoid arthritis, alcohol, radiography

Dear Editor,

Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory condition targeting the synovial lining of the joints which leads to joint destruction and functional impact. We found genetics factors (shared epitope) and environmental factors (tobacco) leading to RA.

Previous meta-analyses showed that low to moderate alcohol consumption could decrease the risk of developing RA [1], and that the alcohol consumption was inversely associated with Anticitrullinated Peptide Antibody (ACPA) positivity and therefore the disease severity [2]. Furthermore, a moderate use of alcohol in man was in favor of a better radiographic score of joint/articular destruction (3).

We performed a systematic review in three data bases PubMed, Cochrane and Embase on the impact of alcohol consumption on structural damage of RA patients. 1081 articles were screened and 4 articles were included in the meta-analysis [3-6](**figure 1**). Supplementary Table 1 summarizes demographic characteristics of included studies. Patients were categorized according to their alcohol consumption at baseline as previously described [4]. : occasional consumption < 1 unit per day,

moderate consumption 1 per day, high consumption > 1 per day. We compared each group of consumers (occasional, moderate, high) to the abstinent patients, and the moderate consumers to the excessive consumers. Then, sub groups analyses according to gender were made.

No significative difference was found in radiographic scores between abstinent versus alcohol consumers (**figure 2**) nor abstinent and moderate to high consumers (**figure 3**). These results were found in three groups : all gender, among women and among men. However, men with moderate alcohol consumption had less structural damage compared to the abstinent patients (**figure 4**).

In previous in vitro and in vivo studies, alcohol was shown to decrease monocytes producing TNF and increase monocytes producing IL 10, an anti-inflammatory cytokine [7].

Likewise, a low to moderate alcohol consumption decrease the production of IL6, which is the main gene regulator for inflammatory reactants, CRP and WBC [8-9].

Alcohol exposure also modulate monocytes activity regulating the NFkB activity on osteoclasts and delaying articular destruction. The difference between men and women could be explained by the fact that women have more severe RA [10].

Moderate alcohol consumption could decrease articular destruction of men with RA. However, these results must be interpreted with caution. The chronic use of alcohol can cause severe morbi mortality and thus cannot be recommended.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Références

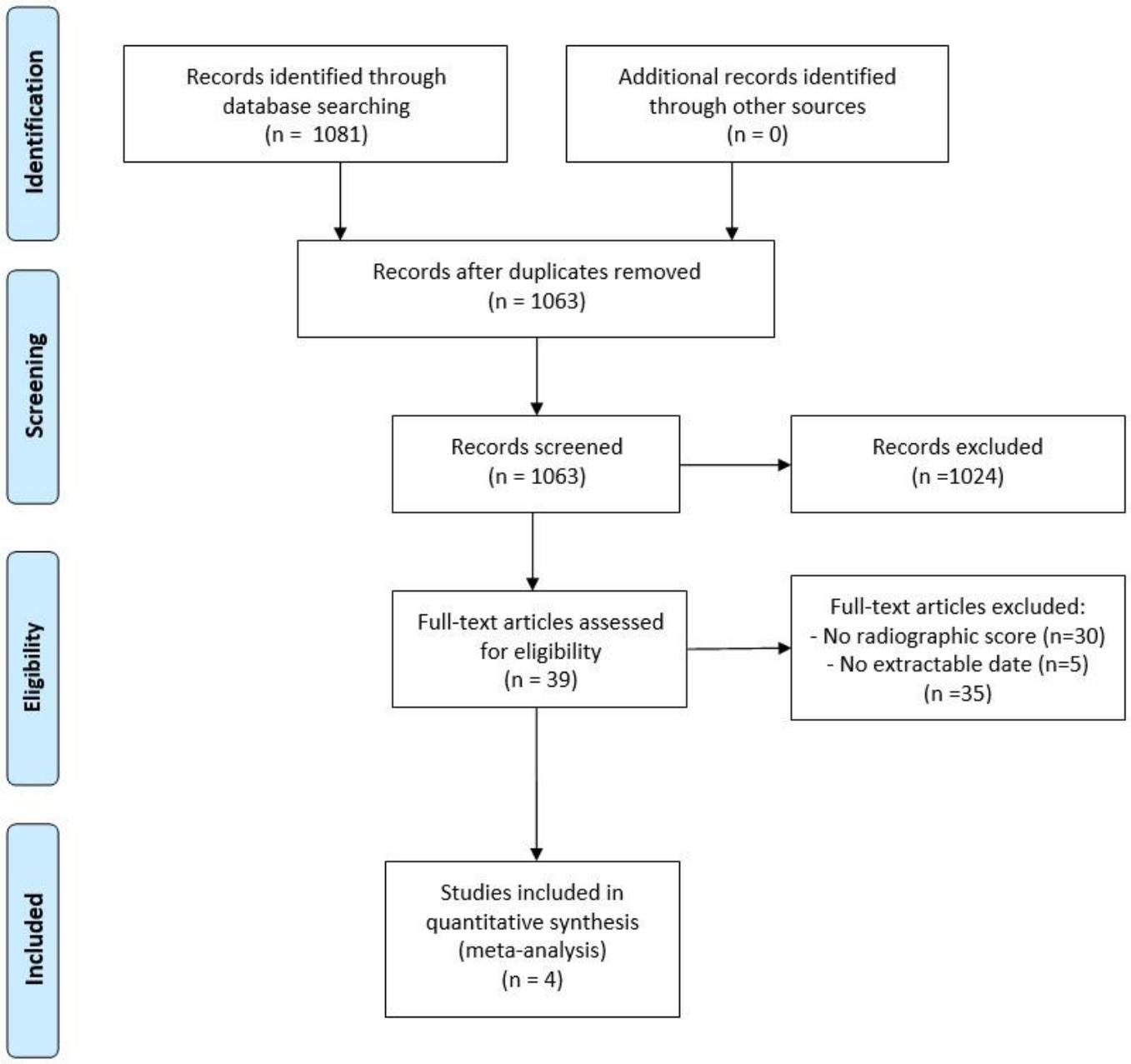
- [1] Jin Z, Xiang C, Cai Q, Wei X, He J. Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1962–7.
- [2] Scott IC, Tan R, Stahl D, Steer S, Lewis CM, Cope AP. The protective effect of alcohol on developing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2013 1;52:856–67.
- [3] Sageloli F, Quesada JL, Fautrel B, Salliot C, Gaudin P, Baillet A. Moderate alcohol consumption is associated with increased radiological progression in women, but not in men, with early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort (Étude et Suivi des Polyarthrites Indifférenciées Récentes). *Scand J Rheumatol*. 2018;47:440–6.
- [4] Nissen MJ, Gabay C, Scherer A, Finckh A, Swiss Clinical Quality Management Project in Rheumatoid Arthritis. The effect of alcohol on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1265–72.
- [5] Maxwell JR, Gowers IR, Moore DJ, Wilson AG. Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2010;49:2140–6.
- [6] Davis MLR, Michaud K, Sayles H, Conn DL, Moreland LW, Bridges SL, et al. Associations of alcohol use with radiographic disease progression in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:1498–504.
- [7] Mendenhall CL, Theus SA, Roselle GA, Grossman CJ, Rouster SD. Biphasic in vivo immune function after low- versus high-dose alcohol consumption. *Alcohol Fayettev N*. 1997;1:255–60.
- [8] Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet Lond Engl*. 2001;357:763–7.
- [9] Mangnus L, van Steenbergen HW, Nieuwenhuis WP, Reijnierse M, van der Helm-van Mil AHM. Moderate use of alcohol is associated with lower levels of C reactive protein but not with less severe joint inflammation: a cross-sectional study in early RA and healthy volunteers. *RMD Open*. 2018;4:e000577.
- [10] Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R7.

Author (year)	Country	Study	Patients, no	Age, mean	Women (%)	FR + (%)	ACPA + (%)	Criteria	DAS 28 baseline	disease duration	X-Ray score
<i>Davis et al. (2014) [6]</i>	USA	Longitudinal, retrospective	166	51	86%	77	68	ACR 1987	NR	<2 years	SHS
<i>Maxwell et al. (2010) [5]</i>	UK	Case Control retrospective	873	61,4	72,2	67	79	ACR 1987	NR	<3 years	Larsen Score
<i>Nissen et al. (2010) [4]</i>	Switzerland	Longitudinal, retrospective	2908	57	75,7	71,8	NR	NR	4,41	NR	Ratingen score
<i>Sageloli et al. (2018) [3]</i>	France	Longitudinal, retrospective	596	49	77,35	48	42,8	ACR 2010	5,23	<6 month	SHS

Supplementary :

Table 1 : Demographic parameters

NR: note reported, RF + : RF-positive patients; ACPA+ : ACPA- positive patients



Supplementary figure 1 : Flowchart of review process

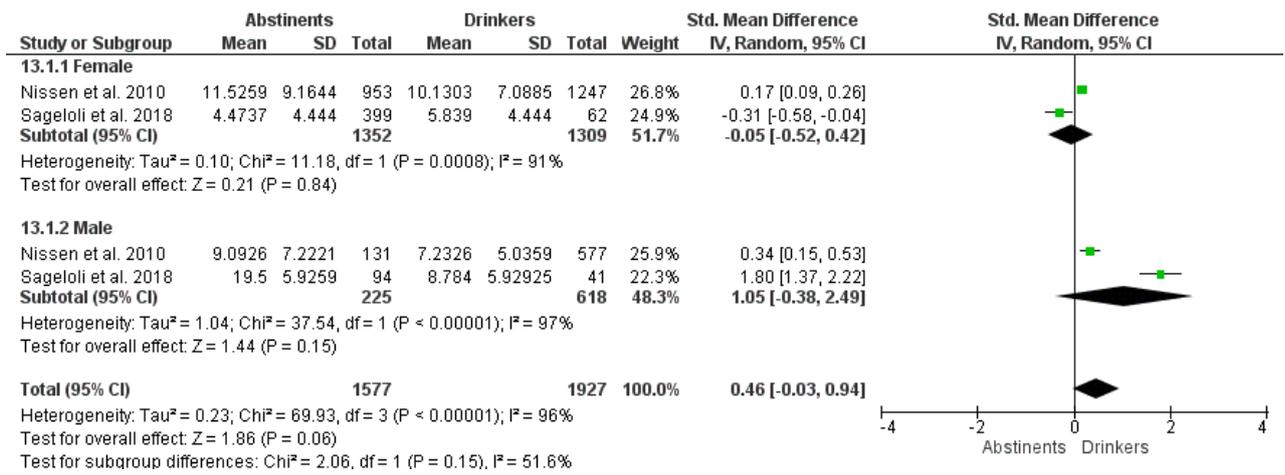


Figure 2 : Forest plot showing X-ray scores of abstinent patients and drinkers, according to gender.

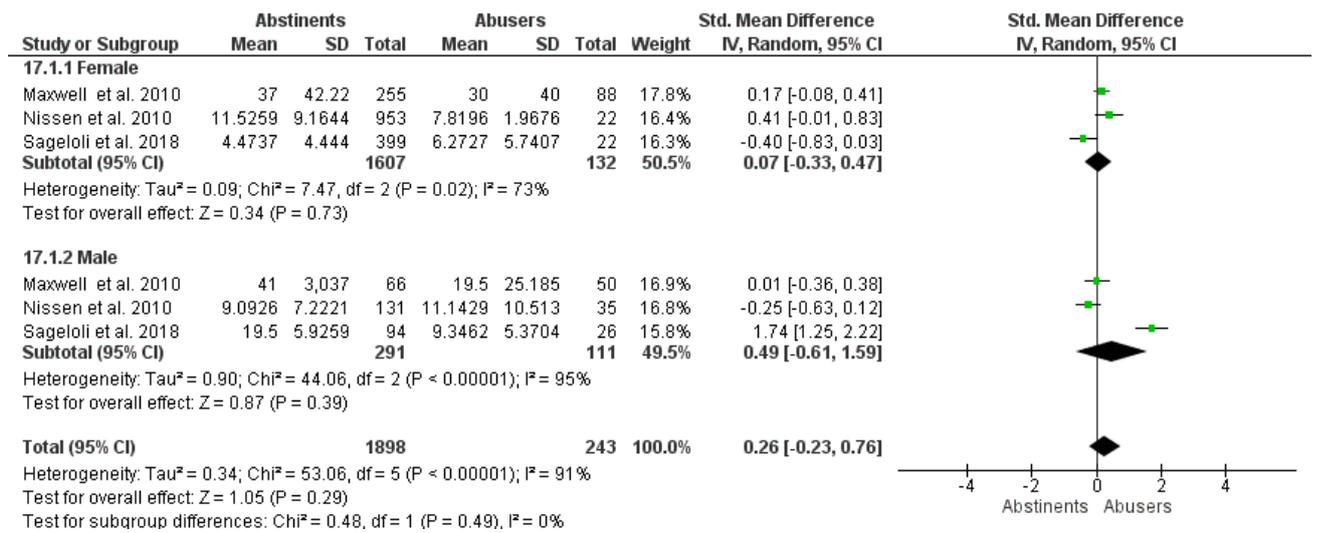


Figure 3 : Forest plot showing X-ray scores of abstinent patients and abusers, according to gender.

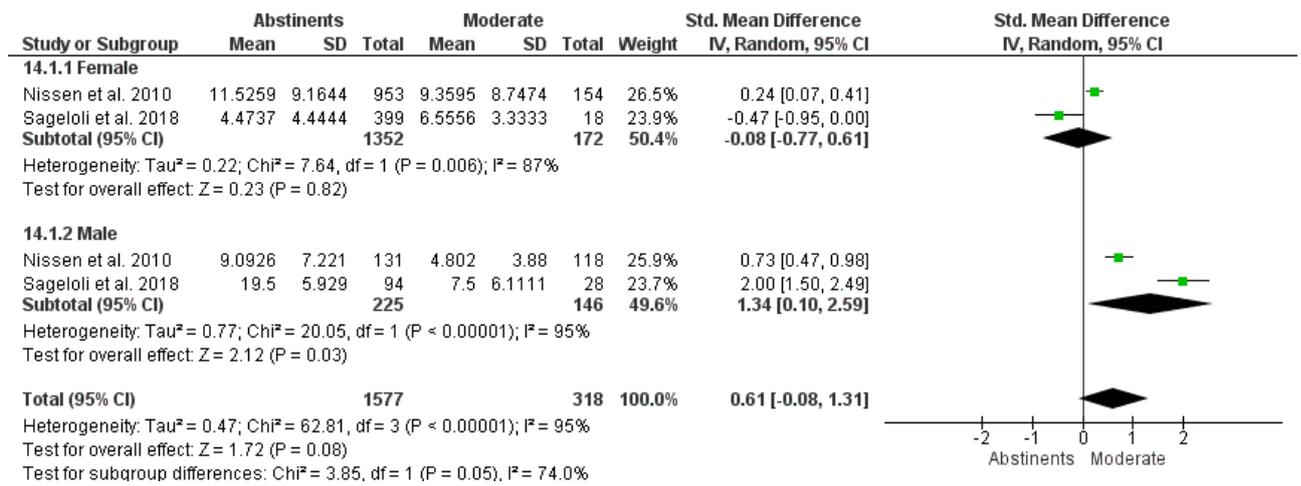


Figure 4 : Forest plot showing X-ray scores of abstinent patients and patients with moderate alcohol consumption, according to gender.

PARTIE 3 : DISCUSSION

Les résultats de cette méta analyse indiquent que les hommes avec une polyarthrite rhumatoïde ayant une consommation modérée d'alcool (1 unité par jour) ont des scores radiographiques plus faibles que les patients abstinents. Plusieurs raisons à ces résultats peuvent être avancées.

Tout d'abord nous avons vu précédemment qu'une consommation basse d'alcool augmenterait les cytokines anti inflammatoires telles que l'IL-10 et diminueraient les cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1, l'IL-6, le TNF (47). Une consommation importante serait quant à elle source d'une activité pro inflammatoire avec des marqueurs de l'inflammation plus élevés (50). L'inflammation systémique et locale serait moindre chez les patients buvant modérément et ainsi la destruction articulaire moins importante. De même, il a été montré chez les souris qu'une exposition à l'alcool engendrait moins de destruction articulaire (63) et qu'une consommation basse à modérée prévenait la survenue d'une polyarthrite rhumatoïde (59) : le risque diminuerait de 17% chez les patients buvant depuis plus de 10 ans (RR : 0.83 ; 95% CI [0.75-0.92]).

Nous avons montré que cette différence d'atteinte articulaire en fonction de la consommation d'alcool n'était retrouvée que chez les patients de sexe masculin. Certaines études suggèrent que les femmes auraient des destructions articulaires plus importantes avec des phénotypes de pathologies plus sévères et des recours à des chirurgies plus souvent (68). Ceci pourrait expliquer que cette différence ne soit pas observée chez les femmes. Cependant cette divergence de scores radiographique entre les sexes ne s'est pas retrouvée dans d'autres études (40,69).

Un parallèle avec les pathologies cardiovasculaires pourrait être fait. Il a été suggéré qu'une consommation modérée d'alcool diminuait les maladies coronariennes (70) par modification entre autre des lipides, par diminution de l'agrégation plaquettaire, du fibrinogène et de certains facteurs de la coagulation (71). La mortalité en fonction de la consommation d'alcool effectuerait une courbe en J (72). Cependant, ces données seraient remises en cause par les biais méthodologiques notamment par manque de patients avec une consommation

importante dans les études. Les bienfaits cardiovasculaires d'une consommation modérée sont contestés par de nombreuses études (73,74) .

Malgré des résultats concluants cette étude a plusieurs limites. L'hétérogénéité I^2 est importante du fait du faible nombre d'études finalement admises lors des analyses. En effet, deux études avaient un certain nombre de données manquantes auxquelles nous n'avons pas pu accéder, nous empêchant de les inclure dans les analyses, notamment pour les analyses en sous-groupes par genre.

Une autre difficulté a été la définition des groupes de consommation abusive ou modérée. En effet, chaque étude utilisait des classifications différentes : une consommation modérée était pour Sageloli et al. inférieure ou égale à 2 verres par jour pour les femmes et 3 verres par jour pour les hommes, inférieure à 15 verres par mois pour Davis *et al.* , 1/jour pour Nissen *et al.* et moins de 10 verres par mois pour Maxwell. *et al.* Il nous alors été nécessaire de reclasser les patients inclus dans l'étude de Sageloli *et al.* en ayant accès à leur base de données afin de rendre les groupes de patients comparables.

Les études différaient également sur les caractéristiques des patients. La durée de la maladie à l'inclusion pour Sageloli et al. était de moins de 6 mois contre 2 et 3 ans pour les études de Davis *et al.* et Maxwell *et al.* Seuls les patients inclus dans l'étude de Sageloli étaient naïfs de traitement à baseline. Entre 67 et 71 % des personnes incluses dans les études de Nissen, Davis et Maxwell avaient un facteur rhumatoïde positif contre 48% chez Sageloli. Le taux de patient ACPA positif était également plus important chez Davis et Maxwell, entre 68 et 79% contre 42% des patients de l'étude de Sageloli (donnée non connue pour Nissen *et al.*).

En raison d'un recueil des données sur l'alcool fait par autodéclaration des patients, un biais de classement au facteur d'exposition n'est pas négligeable. Plusieurs études ont établi que 60% des patients sous déclaraient leur consommation et ce de manière plus aléatoire chez les femmes (75,76).

Le point fort de cette étude est le nombre de patients inclus malgré le nombre important de patients exclus dans chaque étude (1926 par Nissen *et al.* et 114 pour Sageloli. *et al.*) par manque de données radiographiques pour la plupart.

Au vu de l'effet protecteur sur l'atteinte radiologique d'une consommation modérée d'un verre par jour d'alcool chez les hommes, on ne peut évidemment préconiser l'alcool. En 2015, 41 000 morts en France étaient secondaires à l'alcool : 16 000 cas par cancer, 9900 par causes cardiovasculaires et 6800 par pathologies digestives. Les hommes étaient les plus touchés avec 30 000 décès. La France reste un des pays les plus consommateurs de boissons alcoolisées au monde, se situant au sixième rang parmi les 34 pays de l'OCDE (77). En 2019, Santé Publique France a diminué les seuils afin de limiter les risques pour la santé : 10 verres maximum par semaine quel que soit le sexe contrairement aux 14 verres pour les femmes et 21 verres pour les hommes recommandés par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Si notre étude ne modifiera pas les recommandations de tempérance dans la consommation d'alcool en pratique courante, elle permet cependant certaines perspectives. Dans les études sur l'évaluation de la progression radiographique il conviendra de prendre en compte l'alcool comme facteur confondant. Il pourrait être également intéressant d'étudier plus spécifiquement le type d'alcool consommé (vin, liqueur, bière..) et son influence sur l'atteinte radiologique dans la PR.

Thèse soutenue par : DESMOTTES Marie-Charlotte

LA CONSOMMATION D'ALCOOL PREVIENT L'EVOLUTION STRUCTURALE DANS LA
POLYARTHRITE RHUMATOIDE : ANALYSE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE ET
META ANALYSE

CONCLUSION :

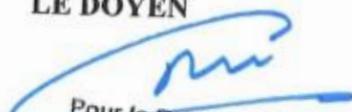
De précédentes méta analyses ont montré qu'une consommation basse à modérée d'alcool diminuait le risque de développer une PR. D'autre part, une utilisation modérée d'alcool chez les hommes serait également en faveur d'un score radiographique de destruction articulaire moins important. Nous avons effectué une revue de la littérature jusqu'en février 2019 dans les trois bases de données PubMed, Cochrane et Embase sur l'incidence de la consommation d'alcool sur les scores radiographiques des patients atteints d'une PR. 1081 articles ont été screenés, 1039 exclus à la lecture des titres et abstracts. Nous avons finalement retenu 4 articles. Il s'agissait d'études rétrospectives sur des cohortes américaine, française, suisse et britannique, utilisant des scores radiographiques différents. Les patients étaient classés selon leur consommation habituelle d'alcool à l'inclusion. Nous avons comparé chaque groupe de consommateurs (occasionnel, modéré, excessif) aux patients abstinentes de même que les patients avec une consommation modérée avec les consommateurs excessifs. Secondairement, des études en sous-groupe selon le sexe ont été réalisées. Il n'a pas été retrouvé de différence significative des scores radiographiques tous sexes confondus, parmi les hommes ou parmi les femmes, entre les patients abstinentes versus les consommateurs d'alcool ni entre les abstinentes et consommateurs occasionnels ou importants. Cependant, les hommes ayant une consommation modérée d'alcool ont un score radiographique statistiquement meilleur et ce de manière significative en comparaison avec les patients abstinentes.

Une consommation modérée d'alcool diminuerait donc la destruction articulaire chez hommes atteints d'une polyarthrite rhumatoïde.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 22/09/20

LE DOYEN


Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE


Clinique Universitaire de Rhumatologie
CHU Grenoble - Hôpital Sud
1
Pr Philippe GAUDIN
10003870143
Pr. Philippe GAUDIN

BIBLIOGRAPHIE

1. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Dec;36(3):182–8.
2. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L, SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatol Oxf Engl*. 2008 Jul;47(7):1088–92.
3. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):30–7.
4. Okada Y, Eyre S, Suzuki A, Kochi Y, Yamamoto K. Genetics of rheumatoid arthritis: 2018 status. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(4):446–53.
5. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):70–81.
6. Scher JU, Bretz WA, Abramson SB. Periodontal disease and subgingival microbiota as contributors for rheumatoid arthritis pathogenesis: modifiable risk factors? *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Jul;26(4):424–9.
7. Pierre L. Thillaud. Paléopathologie , *Annuaire de l'École pratique des hautes études (EPHE), Section des sciences historiques et philologiques*, 140 | 2009, 347-349.
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580–8.
9. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*. 2019 Jan;86(1):8–24.
10. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan 22;
11. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatol Oxf Engl*. 2003 Feb;42(2):244–57.
12. Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796-806.
13. van Aken J, Lard LR, le Cessie S, Hazes JMW, Breedveld FC, Huizinga TWJ. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Mar;63(3):274–9.

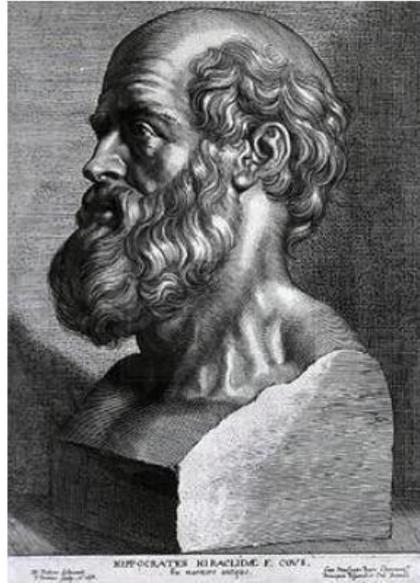
14. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med.* 2001 Oct 15;111(6):446–51.
15. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ, et al. The effectiveness of early treatment with 'second-line' antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996 Apr 15;124(8):699–707.
16. Lukas C, Combe B, Ravaud P, Sibilia J, Landew R, van der Heijde D. Favorable effect of very early disease-modifying antirheumatic drug treatment on radiographic progression in early inflammatory arthritis: Data from the Étude et Suivi des polyarthrites indifférenciées récentes (study and followup of early undifferentiated polyarthritis). *Arthritis Rheum.* 2011 Jul;63(7):1804–11.
17. Guillemin F, Billot L, Boini S, Gerard N, Ødegaard S, Kvien TK. Reproducibility and sensitivity to change of 5 methods for scoring hand radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005 May;32(5):778–86.
18. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1977 Jul;18(4):481–91.
19. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 1985 Dec;28(12):1326–35.
20. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* 2000 Jan;27(1):261–3.
21. Sharp JT. Radiologic assessment as an outcome measure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1989 Feb;32(2):221–9.
22. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Boers M, Saudan A, Peloso P, Paulus H, et al. Determination of the minimal clinically important difference in rheumatoid arthritis joint damage of the Sharp/van der Heijde and Larsen/Scott scoring methods by clinical experts and comparison with the smallest detectable difference. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):913–20.
23. Dougados M. La mesure: méthodes d'évaluation des affections rhumatismales.
24. Rau R, Wassenberg S, Herborn G, Stucki G, Gebler A. A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1998 Nov;25(11):2094–107.
25. Forslind K, BARFOT Study Group. The usefulness of the Simplified Erosion Narrowing Score (SENS) in clinical practice for estimating joint damage in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2011 Nov;40(6):497–8.
26. Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum.* 1998 Sep;41(9):1571–82.
27. Combe B, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daurès J-P, Dougados M, et al. The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France: methodology and baseline characteristics of the 813 included patients. *Joint Bone Spine.* 2007 Oct;74(5):440–5.

28. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Jul;62(7):611–6.
29. Hulsmans HM, Jacobs JW, van der Heijde DM, van Albada-Kuipers GA, Schenk Y, Bijlsma JW. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Sep;43(9):1927–40.
30. Ødegård S, Landewé R, van der Heijde D, Kvien TK, Mowinckel P, Uhlig T. Association of early radiographic damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: a ten-year, longitudinal observational study in 238 patients. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan;54(1):68–75.
31. Devauchelle-Pensec V, Tobron G. Évaluation radiographique dans la polyarthrite rhumatoïde : indices et critères. *Rev Rhum Monogr.* 2010 Feb;77(1):32–5.
32. Vencovský J, Macháček S, Sedová L, Kafková J, Gatterová J, Pesáková V, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003 May;62(5):427–30.
33. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis.* 2003 Feb;62(2):120–6.
34. Meyer O, Nicaise-Roland P, Santos MD, Labarre C, Dougados M, Goupille P, et al. Serial determination of cyclic citrullinated peptide autoantibodies predicted five-year radiological outcomes in a prospective cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(2):R40.
35. van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, Schreuder GM, D’Amaro J, et al. Association of HLA-DR4 with a more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis. Results of a followup study. *Arthritis Rheum.* 1991 Jul;34(7):822–30.
36. Baillet A, Gossec L, Paternotte S, Etcheto A, Combe B, Meyer O, et al. Evaluation of serum interleukin-6 level as a surrogate marker of synovial inflammation and as a factor of structural progression in early rheumatoid arthritis: results from a French national multicenter cohort. *Arthritis Care Res.* 2015 Jul;67(7):905–12.
37. Fautrel B, Granger B, Combe B, Saraux A, Guillemin F, Le Loet X. Matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients from the community treated with methotrexate or leflunomide: results from the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther.* 2012 Nov 19;14(6):R249.
38. Granger B, Combe B, Le Loet X, Saraux A, Guillemin F, Fautrel B. Performance of matrices developed to identify patients with early rheumatoid arthritis with rapid radiographic progression despite methotrexate therapy: an external validation study based on the ESPOIR cohort data. *RMD Open.* 2016;2(1):e000245.
39. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D’Agostino M-A, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):804–14.
40. Gossec L, Baro-Riba J, Bozonnat M-C, Daurès J-P, Sany J, Eliaou J-F, et al. Influence of sex on disease severity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005 Aug;32(8):1448–51.

41. Tengstrand B, Ahlmén M, Hafström I. The influence of sex on rheumatoid arthritis: a prospective study of onset and outcome after 2 years. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):214–22.
42. Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Goronzy JJ. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998 May;41(5):817–22.
43. Richard JB, Andler R, Cogordan C, Spilka S, Nguyen-Thanh V, et le groupe Baromètre de Santé publique France 2017. La consommation d'alcool chez les adultes en France en 2017. *Bull Epidemiol Hebd* 2019;(5-6):89-97 [Internet]. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2019/5-6/2019_5-6_1.html
44. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):443–7.
45. Imhof A, Woodward M, Doering A, Helbecque N, Loewel H, Amouyel P, et al. Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *Eur Heart J*. 2004 Dec;25(23):2092–100.
46. Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet Lond Engl*. 2001 Mar 10;357(9258):763–7.
47. Romeo J, Wärnberg J, Nova E, Díaz LE, González-Gross M, Marcos A. Changes in the immune system after moderate beer consumption. *Ann Nutr Metab*. 2007;51(4):359–66.
48. Szabo G, Mandrekar P, Girouard L, Catalano D. Regulation of human monocyte functions by acute ethanol treatment: decreased tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta and elevated interleukin-10, and transforming growth factor-beta production. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996 Aug;20(5):900–7.
49. Szabo G, Mandrekar P, Catalano D. Inhibition of superantigen-induced T cell proliferation and monocyte IL-1 beta, TNF-alpha, and IL-6 production by acute ethanol treatment. *J Leukoc Biol*. 1995 Sep;58(3):342–50.
50. Volpato S, Pahor M, Ferrucci L, Simonsick EM, Guralnik JM, Kritchevsky SB, et al. Relationship of alcohol intake with inflammatory markers and plasminogen activator inhibitor-1 in well-functioning older adults: the Health, Aging, and Body Composition study. *Circulation*. 2004 Feb 10;109(5):607–12.
51. Nelson S, Bagby GJ, Bainton BG, Summer WR. The effects of acute and chronic alcoholism on tumor necrosis factor and the inflammatory response. *J Infect Dis*. 1989 Sep;160(3):422–9.
52. Kolls JK, Xie J, Lei D, Greenberg S, Summer WR, Nelson S. Differential effects of in vivo ethanol on LPS-induced TNF and nitric oxide production in the lung. *Am J Physiol*. 1995 Jun;268(6 Pt 1):L991-998.
53. Mandrekar P, Catalano D, Girouard L, Szabo G. Human monocyte IL-10 production is increased by acute ethanol treatment. *Cytokine*. 1996 Jul;8(7):567–77.
54. Mendenhall CL, Theus SA, Roselle GA, Grossman CJ, Rouster SD. Biphasic in vivo immune function after low- versus high-dose alcohol consumption. *Alcohol Fayettev N*. 1997 Jun;14(3):255–60.

55. Basista MH, Gavaler J, Stieffenhofer A, Love K, Rosenblum E, Dindzans VJ. Effect of ethanol on Kupffer cell function. *Alcohol Clin Exp Res.* 1993 Jun;17(3):556–60.
56. Díaz LE, Montero A, González-Gross M, Vallejo AI, Romeo J, Marcos A. Influence of alcohol consumption on immunological status: a review. *Eur J Clin Nutr.* 2002 Aug;56 Suppl 3:S50-53.
57. Barbhैया M, Lu B, Sparks JA, Malspeis S, Chang S-C, Karlson EW, et al. Influence of Alcohol Consumption on the Risk of Systemic Lupus Erythematosus Among Women in the Nurses' Health Study Cohorts: Alcohol Consumption and Incident SLE in NHS Cohorts. *Arthritis Care Res.* 2017 Mar;69(3):384–92.
58. Huidekoper AL, van der Woude D, Knevel R, van der Helm-van Mil AHM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, et al. Patients with early arthritis consume less alcohol than controls, regardless of the type of arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2013 Sep;52(9):1701–7.
59. Jin Z, Xiang C, Cai Q, Wei X, He J. Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Rheum Dis.* 2014 Nov;73(11):1962–7.
60. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R133.
61. Scott IC, Tan R, Stahl D, Steer S, Lewis CM, Cope AP. The protective effect of alcohol on developing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2013 May 1;52(5):856–67.
62. Bergman S, Symeonidou S, Andersson ML, Söderlin MK, BARFOT study group. Alcohol consumption is associated with lower self-reported disease activity and better health-related quality of life in female rheumatoid arthritis patients in Sweden: data from BARFOT, a multicenter study on early RA. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013 Jul 24;14:218.
63. Jonsson I-M, Verdrengh M, Brisslert M, Lindblad S, Bokarewa M, Islander U, et al. Ethanol prevents development of destructive arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Jan 2;104(1):258–63.
64. Maxwell JR, Gowers IR, Moore DJ, Wilson AG. Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2010 Nov;49(11):2140–6.
65. Nissen MJ, Gabay C, Scherer A, Finckh A, Swiss Clinical Quality Management Project in Rheumatoid Arthritis. The effect of alcohol on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010 May;62(5):1265–72.
66. Davis MLR, Michaud K, Sayles H, Conn DL, Moreland LW, Bridges SL, et al. Associations of alcohol use with radiographic disease progression in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013 Sep;40(9):1498–504.
67. Sageloli F, Quesada JL, Fautrel B, Salliot C, Gaudin P, Baillet A. Moderate alcohol consumption is associated with increased radiological progression in women, but not in men, with early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort (Étude et Suivi des Polyarthrites Indifférenciées Récentes). *Scand J Rheumatol.* 2018 Nov;47(6):440–6.

68. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):R7.
69. Kavanaugh A, Han C, Bala M. Functional status and radiographic joint damage are associated with health economic outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004 May;31(5):849–55.
70. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet Lond Engl*. 1991 Aug 24;338(8765):464–8.
71. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*. 1999 Dec 11;319(7224):1523–8.
72. Foerster M, Marques-Vidal P, Waeber G, Vollenweider P, Rodondi N. [Association between alcohol consumption and cardiovascular risk factors: a narrative review]. *Rev Med Suisse*. 2010 Mar 10;6(239):505–6, 508–9.
73. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2014 Jul 10;349(jul10 6):g4164–g4164.
74. Semba RD, Ferrucci L, Bartali B, Urpí-Sarda M, Zamora-Ros R, Sun K, et al. Resveratrol levels and all-cause mortality in older community-dwelling adults. *JAMA Intern Med*. 2014 Jul;174(7):1077–84.
75. Sommers MS, Dyehouse JM, Howe SR, Lemmink J, Volz T, Manharth M. Validity of self-reported alcohol consumption in nondependent drinkers with unintentional injuries. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000 Sep;24(9):1406–13.
76. Williams R, Vinson DC. Validation of a single screening question for problem drinking. *J Fam Pract*. 2001 Apr;50(4):307–12.
77. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018.



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.

Auteur : DESMOTTES Marie Charlotte

LA CONSOMMATION D'ALCOOL PREVIENT L'EVOLUTION STRUCTURALE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : ANALYSE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE ET META ANALYSE

De précédentes méta analyses ont montré qu'une consommation basse à modérée d'alcool diminuait le risque de développer une PR . D'autre part, une utilisation modérée d'alcool chez les hommes serait également en faveur d'un score radiographique de destruction articulaire moins important.

Nous avons effectué une revue de la littérature jusqu'en février 2019 dans les trois bases de données PubMed, Cochrane et Embase sur l'incidence de la consommation d'alcool sur les scores radiographiques des patients atteints d'une PR. 1081 articles ont été screenés, 1039 exclus à la lecture des titres et abstracts. Nous avons finalement retenu 4 articles. Il s'agissait d'études rétrospectives sur des cohortes américaine, française, suisse et britannique. Les patients étaient classés selon leur consommation habituelle d'alcool.. Nous avons comparé chaque groupe de consommateurs (occasionnel, modéré, excessif) aux patients abstinentes de même que les patients avec une consommation modérée avec les consommateurs excessifs. Secondairement, des études en sous-groupe selon le sexe ont été réalisées.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative des scores radiographiques tous sexes confondus, parmi les hommes ou parmi les femmes, entre les patients abstinentes versus les consommateurs d'alcool ni entre les abstinentes et consommateurs occasionnels ou importants. Cependant, les hommes ayant une consommation modérée d'alcool ont un score radiographique statistiquement meilleur et ce de manière significative en comparaison avec les patients abstinentes. Une consommation modérée d'alcool diminuerait donc la destruction articulaire chez hommes atteints d'une polyarthrite rhumatoïde.

ALCOHOL CONSUMPTION PREVENTS STRUCTURAL PROGRESSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS : SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE AND META ANALYSIS.

Previous meta-analyses showed that a low to moderate alcohol consumption could decrease the risk of developing rheumatoid arthritis. Moreover, a moderate use of alcohol in man was in favor of a better radiographic score of joint/articular destruction.

We performed a systematic review in three data bases PubMed, Cochrane and Embase on the impact of alcohol consumption on structural damage of RA patients. 1081 articles were screened, 1093 were excluded after reading the titles and abstracts. Finally, 4 articles were included in the meta-analysis. It was retrospective studies on American, swiss, british and French cohorts, using different radiographic scores.

Patients were categorized according to their alcohol consumption at baseline: occasional consumption < 1 unit per day, moderate consumption 1 per day, high consumption > 1 per day. We compared each group of consumers (occasional, moderate, high) to the abstinent patients, and the moderate consumers to the excessive consumers. Then, sub groups analyses according to gender were made.

No significative difference was found in radiographic scores between abstinent versus alcohol consumers nor abstinent and moderate to high consumers. These results were found in three groups: all gender, among women and among men. However, men with moderate alcohol consumption had less structural damage compared to the abstinent patients.

Moderate alcohol consumption could decrease articular destruction of men with RA

MOTS CLEFS : Polyarthrite Rhumatoïde, radiographie, alcool

FILIERE : Médecine