



HAL
open science

Impact de la polymédication sur l'activité clinique et le handicap fonctionnel dans la polyarthrite rhumatoïde : revue systématique de la littérature et méta-analyse

Hong-Duc Vincent Diep

► To cite this version:

Hong-Duc Vincent Diep. Impact de la polymédication sur l'activité clinique et le handicap fonctionnel dans la polyarthrite rhumatoïde : revue systématique de la littérature et méta-analyse. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03118566

HAL Id: dumas-03118566

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03118566>

Submitted on 22 Jan 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

**UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES**

THÈSE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Hong-Duc Vincent DIEP

Le 18 Novembre 2020

TITRE

Impact de la polymédication sur l'activité clinique et le handicap fonctionnel dans la polyarthrite rhumatoïde : Revue systématique de la littérature et méta-analyse

Directeur de thèse : **Pr Jacques MOREL**

JURY

Président : **Pr Jacques MOREL**

Assesseurs :

Pr Cédric LUKAS

Pr Hubert BLAIN

Dr Charlotte HUA

**UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES**

THÈSE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Hong-Duc Vincent DIEP

Le 18 Novembre 2020

TITRE

Impact de la polymédication sur l'activité clinique et le handicap fonctionnel dans la polyarthrite rhumatoïde : Revue systématique de la littérature et méta-analyse

Directeur de thèse : **Pr Jacques MOREL**

JURY

Président : **Pr Jacques MOREL**

Assesseurs :

Pr Cédric LUKAS

Pr Hubert BLAIN

Dr Charlotte HUA

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean-Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIÉ Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robe	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophthalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire

STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 2^{ème} classe

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
GOUZI Farès	Physiologie

HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury :

Au **Pr Jacques Morel**, merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Je ne peux que saluer votre implication dans ma formation ainsi que vos conseils avisés dans la rédaction de ce travail. Toute ma reconnaissance pour votre disponibilité et votre écoute durant tout mon internat.

Au **Pr Cédric Lukas**, merci d'avoir participé activement aux statistiques de ce travail. Je retiendrai ces séances de bibliographie toujours enrichissantes. Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Au **Pr Hubert Blain**, pour m'avoir reçu avec bienveillance dans votre service. Je vous suis reconnaissant de m'avoir guidé dans mes premiers pas d'interne. Toute ma gratitude pour votre participation à ce jury.

Au **Dr Charlotte Hua**, tu m'as connu en tant qu'interne débutant. J'ai pu grâce à toi faire mes premières gammes de rhumatologie sereinement. Je te remercie pour ta pédagogie, ta bienveillance et ta patience à toute épreuve en tant que cheffe de clinique. Toute ma gratitude pour ta participation à ce jury.

A ma famille :

A mes parents : Des mots ne seront pas suffisants pour vous prouver toute ma gratitude. Merci pour ses vingt-sept années de soutien sans faille. Un tel parcours aurait été impossible sans votre présence quotidienne et votre soutien inconditionnel. Je me souviendrai toujours de l'ensemble de vos sacrifices qui m'ont permis de devenir ce que je suis aujourd'hui.

A mes grands-parents : pour leurs encouragements au cours de mes études et surtout d'avoir veillé à ce que mon estomac soit toujours bien rempli.

A mes cousines **Sandrine** et **Marion** qui m'ont montré le chemin à suivre au sein des études médicales.

A mon cousin **Guillaume L** l'américain, pour qui j'aurai toujours la plus affectueuse des pensées malgré la distance qui nous sépare.

A mes trois petits gnomes de cousins, **Mélanie** qui pose beaucoup trop de questions, **Jacques** le magouilleur et **Louis** l'expert des bons tuyaux.

A mes cousins de la côte ouest **Tu**, **Tien** et **Tan** que je reverrai avec grand plaisir dans les prochaines années.

A mes maîtres de stage:

Au service de rhumatologie du CHU de Montpellier:

Au **Pr Bernard Combe**, je suis honoré d'avoir pu apprendre la rhumatologie à vos côtés. Merci pour votre engagement dans mon apprentissage et à l'attention que vous portez à la transmission de votre expérience. Soyez assuré de mon plus profond respect et permettez-moi de vous souhaiter le meilleur pour la suite.

Au **Pr Claire Daïen** pour ton implication dans la formation des internes, ta patience et tes enseignements de qualité. Je me souviendrai surtout que grâce à toi le bureau médical n'a jamais manqué de gâteaux.

A **Gaël Mouterde** pour tes leçons d'échographie et ton aide quotidienne dans le service. Je n'ai malheureusement pas pu passer en stage avec toi, mais j'ai malgré tout énormément appris à ton contact.

A **Eric Thomas** pour votre sympathie et votre préoccupation quotidienne sur mon état de forme.

Gisèle qui a réussi à me supporter pendant deux semestres entiers. Je garderai de toi cette énergie débordante et tes petits tacles toujours bien placés.

Avoir **Marie** comme CCA c'est l'assurance de passer un agréable semestre. Je retiendrai surtout ta soif des ragots et ton empathie en toute circonstance (#rebelle).

A **Paulina** pour ton efficacité de travail, ta bonne humeur mais surtout le chocolat caché dans ton bureau.

A **Claire R** pour ta rigueur de travail, tout file droit avec toi. Je te prouverai peut être ma reconnaissance avec des bons petits gâteaux qui sait.

A **Guillaume D** pour ton dynamisme et ta curiosité, j'attends avec impatience de pouvoir travailler avec toi.

A **Marlène** et ton franc parlé, toujours soucieuse de transmettre ton savoir, merci pour l'immense quantité de connaissances acquises à ton contact.

Au service de rhumatologie du CHU de Nîmes:

Au **Pr Cécile Gaujoux-Viala** pour m'avoir reçu avec enthousiasme dans son service et de m'avoir accompagné pendant mon début d'internat.

A **Françoise Flaisler**, pour cette bonne humeur et cette classe qui te caractérise tant, merci de m'avoir toujours soutenu dans mes débuts. Je t'exprime toute ma gratitude pour la gentillesse dont tu as toujours fait preuve. J'attends avec impatience cette invitation pour ce petit champagne.

A **Elisabeth Filhol** pour ton précieux soutien durant mon premier semestre de rhumatologie.

A **Armelle** la plus cool des pharmaciennes, je garde de toi ta bonne humeur, ton soutien et surtout tes crêpes cachées dans l'imprimante. La conciliation médicamenteuse c'est la base !

Au service de rhumatologue du CH de Perpignan:

A **Isabelle Roitg** pour ton exigence de travail grâce à toi j'espère avoir acquis cette rigueur qui me manquait parfois.

A **Frédérique Navaux** pour ses fines analyses psychologiques des patients, sache qu'un jour j'arriverai peut être à me poser.

A **Marijke Decrock** pour ses conseils et son humanité, grâce à toi j'ai pu m'investir davantage dans la prise en charge de mes patients.

Au service de gériatrie du centre Antonin Balmès:

Merci à tous de m'avoir accueilli au cours de ce premier semestre et de m'avoir montré la voie de la prise en charge « globale et gériatrique » du patient. Une mention toute particulière :

A **Anne-Laure Godard** pour m'avoir pris sous son aile au cours des premières semaines d'internat.

A **Béatrice Celton** pour son dynamisme et sa vitalité dans le service.

A **Léo Partouche** pour sa discipline de fer mais toujours avec patience et bienveillance.

Au Service de MPR du CHU de Montpellier:

Au **Pr Isabelle Laffont** pour m'avoir accueilli avec amabilité et gentillesse dans le service.

A **Isabel Tavares** qui m'a encore plus motivé à poursuivre le sport

A **François Feuvrier** pour sa pédagogie et ses petites blagues

A **Fanny Pradalier** pour son enseignement et son pragmatisme.

Au **Pr Olivier Fain** et l'équipe de **médecine interne de l'hôpital Saint Antoine** pour m'avoir initié aux maladies inflammatoires.

Une dédicace toute particulière au **SMUR de la Pitié-Salpêtrière** pour toutes ces aventures. Grâce à cette équipe de choc, j'ai réussi à être davantage posé en situation d'urgence et garder mon calme en toutes circonstances. Une pensée toute particulière à des supers smuriste : **Matthieu Delay, Marie-Laurence Fievet** et **Céline Maisondieu**.
Votre Francky vous salue.

A tous mes enseignants :

Je tiens à remercier enfin l'ensemble de mes enseignants, chacun ont su m'orienter et me conseiller tout au long de mon parcours. Grâce à leurs conseils éclairés j'ai pu atteindre les objectifs fixés. Une mention spéciale :

A **Bernard Huet** qui a su canaliser un esprit des plus turbulents et désordonnés.

A **Yves Constantin** pour m'avoir initié à la culture scientifique et participer à ma curiosité des autres régions du monde.

A **Samy Coudert** de m'avoir fait découvrir le côté ludique des sciences.

A mes amis et collègues :

Toute la bande du lycée :

Matthieu ex geek devenu hipster, **Jérémy B** le bonhomme en mousse, **Hélène** la blagueuse, **Nathan** et sa purée mousseline, **Nicolas** et **Grégoire** pour ses trop nombreuses sur perfect world, **Gwenaëlle** que j'ai battu dans le course à la thèse, **Guillaume B** qui a recopié mes devoirs, **Marie-Caroline** et **Pauline**.

Aux compagnons de la P1 :

Nam pour m'avoir réveillé après un excès de lasagne, **Thomas H** pour les soirées à la BNF et ce fameux verre en trop et **Marie G** pour ta bonne humeur, j'attends ton installation dans le sud avec impatience.

Aux camarades d'externat :

Xavier le fidèle de Caroli toujours disponible pour un salade tomate oignon, **Cécile** la fripoulli, **Irène (gadoug, goulette ou poulpy...)** pour ses nombreux surnoms et sa passion du baby-foot, **Yassine** pour son calme et sa sérénité, **Quentin** pour avoir perdu quelques vêtements en soirée, **Mélanie C** qui a toujours ramassé **Quentin** ou l'inverse je ne sais plus trop, **Yannick** pour les heures de geekage et le chromosome en trop, **Emeline** pour sa mauvaise foi au jeu, **Théophile** pour ses sombres histoires, **Félicien** avec qui j'ai refait le monde, **Florian** pour les marmites, **Hugo** le semeur de bière, **Nicolas H** un poète et un philosophe encore incompris , **Elaura** pour avoir cru trop souvent à mes bêtises et **Lisa** et son amour pour Mr Maury.

Aux copains d'internat :

A **Nicolas G** pour ces trois années de découvertes sportives et culinaires, **Arthur** pour ses très nombreuses idées et **Claire** pour canaliser les idées d'Arthur, **Carole-Anne** notre maman à tous, **Victor** et son calme légendaire devant les blues, **Alex R** le chanteur aquatique, **Eric** et sa fameuse « E », **Melissa** et ses randonnées un chouille rapide, **Tim** pour nos très nombreuses heures sur brawlstars, **Pauline B** l'amoureuse du fromage, **Angèle** et **Bertrand** pour avoir perdu le petit (**Bertrand** l'OL n'est pas en ligue des champions cette année) , **Lucile** et ses pulls de Noël, **William** l'hyperactif, **Thaïs** et son petit chat, **Tunde** le fameux danseur, **Charles** le collectionneur de jeux, **Gwen** la sportive, **Patricia** et son amour de la France, **Nicolas L** et **Iliona** pour nos bons délires de soirée, **Jean-Baptiste** un futur grand ministre, **Chloé L** on se ferait une petite raclette ?, **Kévin** pour ses analyses d'avant match jamais pertinente, **Julien** pour les 6-0 au tennis.

A la rhumateam ! :

Yvann toujours présent pour râler un bon coup, **Baptiste C** le plus gentil des co-internes, **Léa** et sa passion du vélo, **Odile** la chanteuse de variété, **Amélie** après tout on aurait pu avoir un ****, **Charlotte T** pour ton organisation, **Aurélie** la force tranquille, **Pauline S** pour nos débuts à Montpellier, **Paola** notre digne représentante, **Manon** pour ta bonne humeur, **Anne-Maud** pour ta douce impertinence, **Mehdi** le rêveur, **Charlotte A** celle qui rate son train, **Guillaume R** et **Léo** les banlieusards exilés, **Camille S** la meilleure des externes devenue ma co-interne.

Mais aussi ceux avec qui je n'ai pas eu la chance de travailler : **Soraya**, **Clémentine**, **Danielle**, **Thérèse** et **Sékolène**.

Aux non rhumatos venu mettre des corticoïdes :

Cédric pour ta plus belle signature, **Aude** la rhumatologue refoulée (#insubordination), **Julie Q** pour les pauses cafés et **Julie B** pour ton humour et ta joie au quotidien.

A la crème de la MPR, midi pétante tous à l'internat :

Aymeric pour l'embuscade, **Maxime** le cycliste de l'extrême toujours habillé en circonstance, **Camille** la monégasque, **Guillaume** el toxinator, **Baptiste S** tu prendras bien un petit kiss cool, **Léa S** pour les galettes, **Roxane** la pâtissière, **Christian** le sportif et **Jérémy G** l'homme à la rétine fracturée.

Enfin à l'ensemble des amis de **l'association générale des étudiants vietnamiens de Paris** qui ont été de véritables sources d'inspirations. Une mention à **Dan** et **Y-Lan** pour les très nombreux restaurants post répétition (vous prendrez bien un petit còm gà đen).

SOMMAIRE

Table des matières

REMERCIEMENTS	17
SOMMAIRE.....	26
Liste des abréviations	30
INTRODUCTION.....	32
1 Introduction.....	33
1.1 La polyarthrite rhumatoïde (PR).....	33
1.1.1 Définition	33
1.1.2 Épidémiologie.....	33
1.1.3 Critères diagnostiques.....	33
1.1.4 La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.....	34
1.2 Les comorbidités de la polyarthrite rhumatoïde.....	38
1.2.1 Les concepts de comorbidité et de multi-morbidité.....	38
1.2.2 Impact des comorbidités sur la survie des patients PR.....	38
1.2.3 Les comorbidités cardiovasculaires.....	39
1.2.4 L'ostéoporose	44
1.2.5 Les infections	46
1.2.6 Les néoplasies.....	47
1.2.7 Les comorbidités pulmonaires	50
1.2.8 Les comorbidités psycho-sociales	51
1.2.9 Autres comorbidités	52
1.3 Les outils de mesure des morbidités.....	53
1.3.1 Le décompte simple des maladies	53

1.3.2	L'index de CHARLSON (CCI)	53
1.3.3	L'ELIXHAUSER comorbidity measure (ECM)	55
1.3.4	Le Functional Comorbidity Index (FCI)	56
1.3.5	Le Rheumatic Disease Comorbidity Index (RDCI)	56
1.3.6	Le multimorbidity index (MMI)	57
1.3.7	Comparaison des différents indices	58
1.4	La polymédication	59
1.4.1	Définition	59
1.4.2	Épidémiologie de la polymédication	63
1.4.3	Facteurs associés à la polymédication en population générale	64
1.4.4	Conséquences cliniques de la polymédication en population générale	66
1.4.5	Médicaments impliqués dans la polymédication en population générale	68
1.5	Polymédication chez les patients PR	69
1.5.1	Comment est définie la polymédication chez les patients PR ?	69
1.5.2	Epidémiologie de la polymédication chez les patients PR	69
1.5.3	Médicaments les plus souvent utilisés au cours de la PR	71
	ÉTUDE PERSONNELLE	74
2	Étude personnelle	75
2.1	Introduction	75
2.2	Stratégie de recherche	76
2.2.1	Recherche bibliographique	76
2.2.2	Critères d'éligibilité	76
2.2.3	Sélection des études	76

2.2.4	Recueil des données.....	77
2.3	Analyse statistique	77
2.4	Résultats	78
2.4.1	Sélection des articles	78
2.4.2	Revue systématique de la littérature et caractéristiques des études.....	79
2.4.3	Méta-analyse	90
2.5	Discussion	93
3	Conclusion	96
	BIBLIOGRAPHIE	98
	Résumé	124

Liste des abréviations

ADL	Activities of daily living
AINS	Anti inflammatoires non stéroïdiens
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
Anti CCP	Anticorps anti-peptides citrullinés
Anti IL6-R	Anticorps anti IL-6 récepteur
Anti-TNF α	Anticorps anti-tumor necrosis factor alpha
ARA2	Antagonistes du récepteur à l'angiotensine II
AVC	Accident vasculaire cérébral
bDMARD	Biological drug modifying the activity of the rheumatic disease
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CCI	CHARLSON comorbidity index
CRP	C-reactive protein
csDMARD	Conventional synthetic drug modifying the activity of the rheumatic disease
DAS 28	Disease activity score 28
DDB	Dilatation des bronches
DRESS	Direction de la recherche, des études de l'évaluation et des statistiques
ECM	Elixhauser comorbidity index
EQ5-D	EuroQol 5 Dimensions
FCI	Functional Comorbidity Index

FDRCV	Facteurs de risque cardiovasculaires
GFI	Groningen frailty indicator
HAQ	Health assessment questionnaire
HTA	Hypertension artérielle
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
INCAVISA	Health-Related Quality of Life Inventory for Latin American Patients
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
IRDES	Institut de recherche et documentation en économie de la santé
JAK	Janus Kinase
LDL-cholestérol	Low density lipoprotein
MAI	Medication appropriateness index
MMI	Multimorbidity index
OMS	Organisation mondiale de la santé
OTC	Over the counter
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
PR	Polyarthrite rhumatoïde
RDCI	Rheumatic disease comorbidity index
SAOS	Syndrome d'apnée obstructif du sommeil
SF-36	The short-form 36
TsDMARD	Targeted synthetic drug modifying the activity of the rheumatic disease

INTRODUCTION

1 Introduction

1.1 La polyarthrite rhumatoïde (PR)

1.1.1 Définition

La PR est un rhumatisme inflammatoire chronique caractérisé par une inflammation systémique et locale prédominant aux tendons et aux articulations (téno-synovites et synovites). La PR a une origine plurifactorielle, regroupant des facteurs immunologiques, génétiques et environnementaux. Cette inflammation peut être responsable de destructions articulaires locales (pincement articulaire et érosion) et d'atteintes générales. Les atteintes générales pulmonaires (fibrose pulmonaire), rénales, hématologiques et cutanées sont devenues rares avec l'apparition des traitements de fond.

1.1.2 Épidémiologie

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques chez l'adulte. L'incidence et la prévalence sont variables en fonction des pays. En France la prévalence de la PR est estimée à 0,31% (1,2). La PR a une prédominance féminine. L'âge de début est fréquemment compris entre 40 et 60 ans.

1.1.3 Critères diagnostiques

Actuellement le diagnostic de PR se fait grâce aux critères ACR-EULAR 2010. Ces critères prennent en compte les articulations gonflées, la recherche d'un syndrome inflammatoire, la durée des symptômes, la recherche de facteurs rhumatoïdes et d'anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP). Le diagnostic est posé si le score ACR-EULAR est supérieur ou égal à 6 ou s'il existe une érosion radiographique typique avec au moins une articulation gonflée.

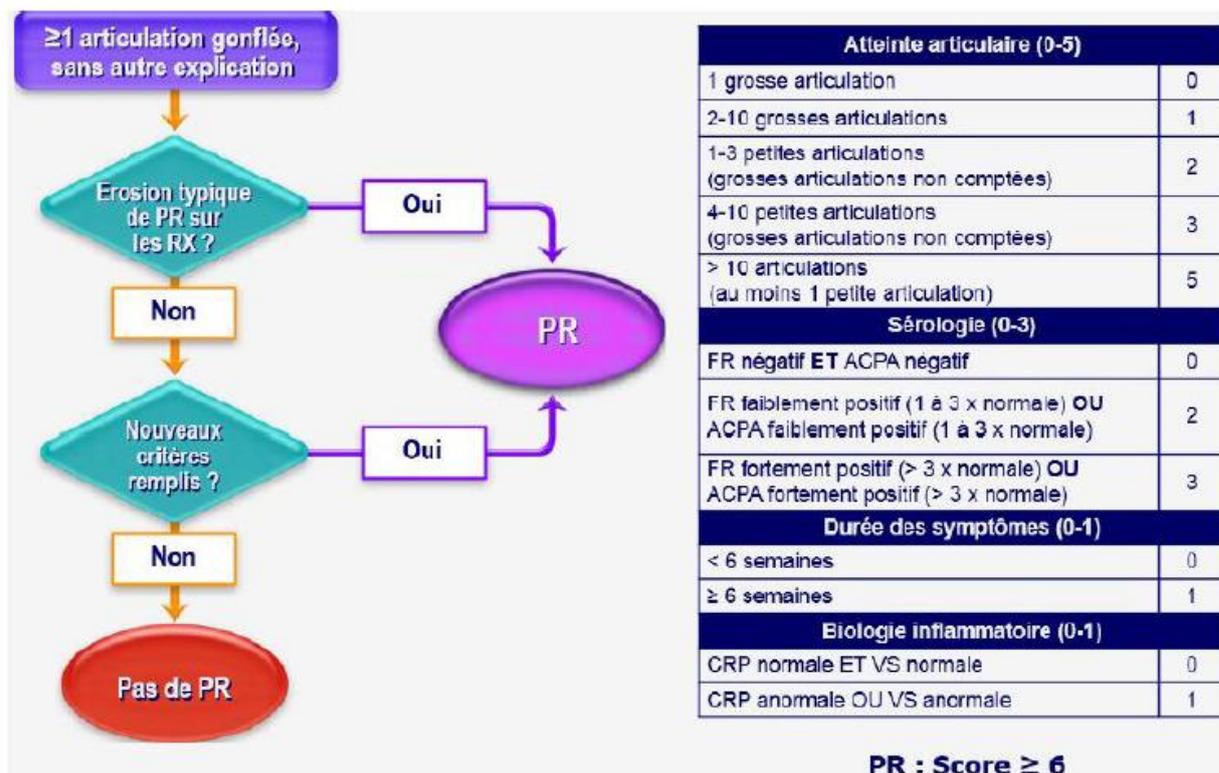


Figure 1 : Critères diagnostiques de la PR ACR/EULAR 2010

1.1.4 La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

La prise en charge de la PR repose sur une thérapie symptomatique lors des crises et un traitement de fond en prévention des nouvelles poussées. Des recommandations émises par des sociétés savantes nationales (recommandations de la société française de rhumatologie 2018 (3)), européennes (recommandations EULAR 2016 (4)) et américaines (recommandations ACR 2015 (5)) permettent une prise en charge consensuelle de la PR. L'objectif est la rémission clinique. Le choix et l'adaptation thérapeutique reposent sur différents critères : la progression structurale, l'activité de la maladie, les comorbidités, la tolérance des traitements, la voie d'abord et le choix du patient.

1.1.4.1 Traitements symptomatiques

Le traitement des poussées repose sur les antalgiques simples, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticoïdes. La corticothérapie à faible dose en association

à un traitement de fond est envisageable au début de la maladie. La corticothérapie devra être diminuée dès que possible sur une durée maximale de 3 mois.

1.1.4.2 Traitements de fond

1.1.4.2.1 Les traitements de fond synthétiques conventionnels (csDMARD)

Les csDMARD sont les traitements de première intention dans la PR. Ce sont des traitements immuno-modulateurs.

Le méthotrexate est un anti métabolique analogue de l'acide folique, il est le csDMARD à privilégier en première intention. En cas d'intolérance ou d'échec au méthotrexate un traitement par léflunomide ou sulfasalazine pourra être envisagé.

1.1.4.2.2 Les traitements de fond ciblés biologiques (bDMARD)

Les bDMARD sont des traitements immunosuppresseurs produits par génie génétique ciblant des protéines de l'inflammation. Ils sont indiqués en seconde intention dans la prise en charge de la PR. On distingue différentes familles, les anti-TNF α (étanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab-pégol, infliximab), les anti IL-6R (tocilizumab, sarilumab), les modulateurs de la costimulation des lymphocytes T (abatacept)

Les anticorps monoclonaux anti-CD-20 (rituximab) sont envisageables en deuxième ligne de bDMARD ou en première ligne de bDMARD dans certaines situations comme un antécédent personnel de cancer solide de moins de 5 ans, de lymphome B, de sclérose en plaque ou de risque de tuberculose.

Tous les biomédicaments sont utilisés de préférence en association à un csDMARD même si certains peuvent être utilisés en monothérapie.

1.1.4.2.3 Les traitements de fond ciblés synthétiques (tsDMARD)

Les tsDMARD sont des immunosuppresseurs utilisables par voie orale. Il s'agit des traitements de fond les plus récemment mis sur le marché. Actuellement trois molécules sont disponibles dans la PR : le tofacitinib, le baractinib et l'upadacitinib. Ces

molécules inhibent la voie des janus kinases (JAK/STAT) qui intervient dans la transduction de signaux intracellulaires activés par de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-23, Interférons alpha et gamma) impliquées dans la polyarthrite rhumatoïde.

1.1.4.2.4 Les traitements non pharmacologiques

Une prise en charge globale doit être proposée aux patients atteints de PR. En plus du traitement médicamenteux, un soutien socio-professionnel et psychologique, une prise en charge rééducative et une gestion des comorbidités doivent être proposés au patient. Dans certains cas des interventions chirurgicales s'avèreront nécessaires.

1.1.4.3 Stratégies thérapeutiques

La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde repose sur plusieurs concepts.

Le concept de « fenêtre d'opportunité » a montré l'importance de l'introduction précoce d'un traitement de fond permettant d'obtenir une rémission clinique plus rapide, une réduction de l'incapacité fonctionnelle et de l'atteinte structurale **(6)**.

Le contrôle serré (ou « tight control ») consiste en une surveillance rapprochée des patients atteints de PR en vue d'une adaptation rapide des traitements de fond. La mise en pratique de cette stratégie a permis une meilleure maîtrise de l'activité de la PR **(7)**.

Le traitement par objectif (ou « treat to target ») est un concept de stratégie thérapeutique visant à atteindre un objectif optimal prédéfini **(8)**. Dans le cas de la PR, la rémission clinique est la cible attendue, si cela n'est pas possible, réussir à réduire la maladie à une faible activité clinique (valeur définie respectivement par un score DAS28-VS strictement inférieur à 2,6 et entre 2,6 et 3,2), à stopper la progression des érosions radiographiques et au maintien d'une meilleure qualité de vie.

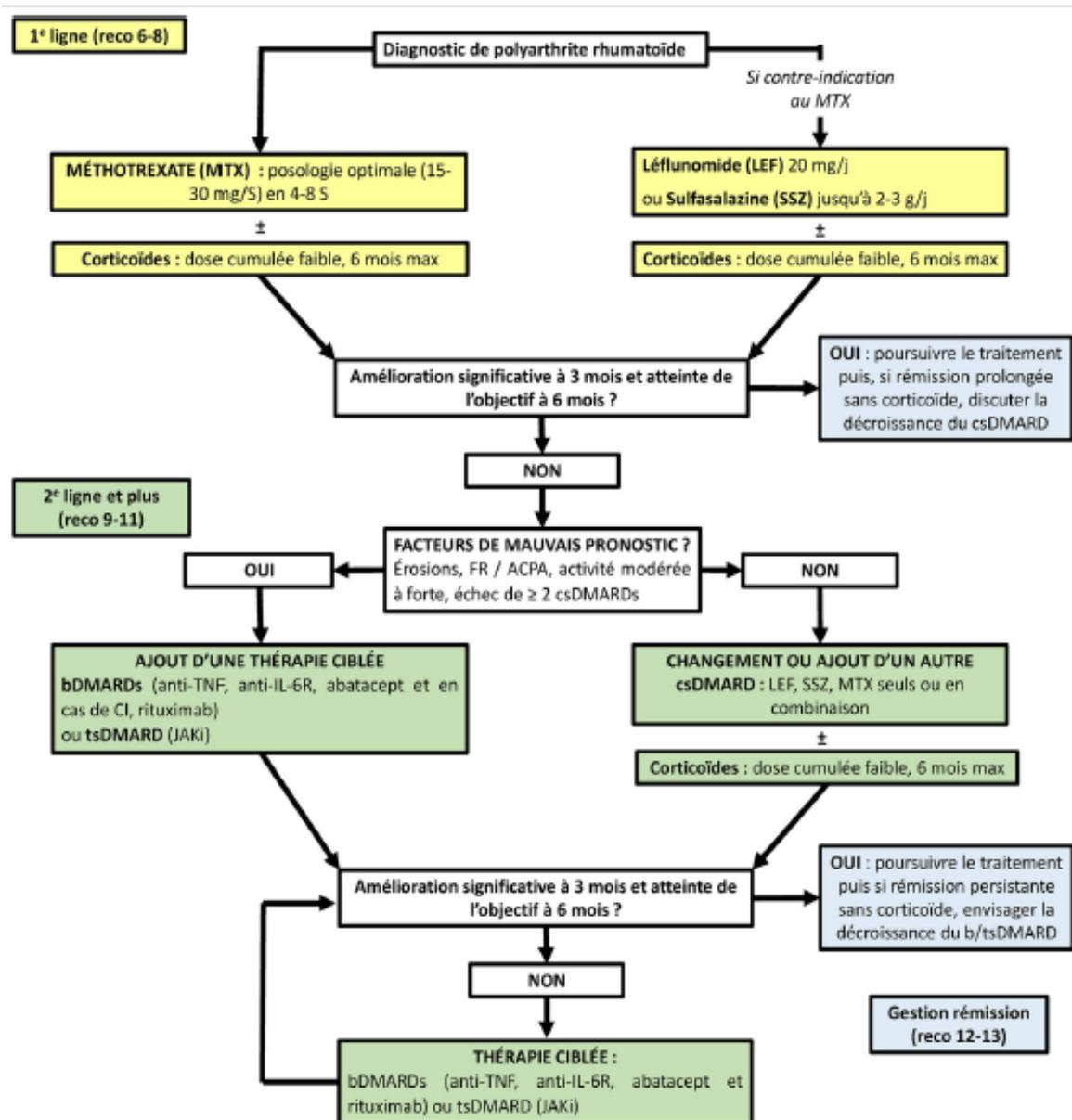


Figure 2 : Stratégie de prise en charge médicamenteuse de la PR : Recommandations de la société française de rhumatologie 2018.

Le traitement de la PR est multidisciplinaire, et repose sur une prise en charge pharmaceutique, rééducative, sociale et psychologique. Les soins par voie médicamenteuse s'articulent autour de deux axes : les traitements symptomatiques (corticoïdes et antalgiques) et les traitements de fond (csDMARD, bDMARD et tsDMARD).

1.2 Les comorbidités de la polyarthrite rhumatoïde

1.2.1 Les concepts de comorbidité et de multi-morbidité

Les concepts de « comorbidité » et de « multi-morbidité » se basent sur un patient ayant deux pathologies ou plus à un moment donné. La comorbidité se définit par la coexistence d'une ou plusieurs affections pathologiques aiguës ou chroniques qui s'ajoutent à une maladie principale dite « primaire » ou index et affectant directement le pronostic. La comorbidité peut être la cause de la maladie index ou une complication de l'affection ou sans rapport une simple coïncidence. L'idée de multi-morbidité ne repose pas uniquement sur la maladie « index » chacune des morbidités est prise en compte avec la même importance. La multi-morbidité se définit donc comme la coexistence de deux comorbidités ou plus chez un même individu sans nécessairement que l'une ou l'autre soit mise au premier plan (9). Elle considère le patient dans sa globalité en prenant en compte les interactions et les liens physio pathologiques entre les différentes maladies.

1.2.2 Impact des comorbidités sur la survie des patients PR

Comme dans de nombreuses maladies chroniques, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont une mortalité accrue par rapport à la population générale. Une méta-analyse (10) publiée en 2013 constatait sur les 50 dernières années une augmentation de la mortalité de 47% chez les patients PR par rapport à la population générale.

Le pronostic fonctionnel de la PR s'est amélioré au fil des années avec l'apparition et le développement des traitements de fond conventionnels ou ciblés. En dépit de ces avancées, la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints de PR ne diminue pas de manière significative et les différentes études montrent des résultats contradictoires. L'étude en 2017 d'une cohorte néerlandaise mettaient en évidence qu'entre 1997 et 2012, les PR ont toujours un sur-risque de mortalité de 54% par rapport à la population générale en dépit de la généralisation des traitements ciblés dans les années 2000 (11). Une autre étude cas-témoin canadienne dénombrait entre

1996 et 2000 un sur-risque de mortalité chez les PR avec un HR égal à 1,40 par rapport à la population générale, mais cet excès de mortalité est réduit à un HR égal à 0,97 (12), dans la période entre 2001 et 2006.

Cette surmortalité chez les PR est principalement due à une atteinte cardiovasculaire. L'enquête réalisée sur la cohorte prospective (13) de la « nurses health study » (NHS) de 2016, confirmait aussi l'augmentation du risque de décès d'origine cardiovasculaire particulièrement chez les patientes PR par rapport à la population générale.

Les comorbidités jouent un rôle important dans la survie des patients atteints de PR. Les dernières recommandations sur la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (14) insistent sur le rôle fondamental du rhumatologue dans le dépistage et sur l'intérêt qu'il doit porter dans la prise en charge des comorbidités.

Les patients atteints de PR présentent toujours une mortalité accrue par rapport à la population générale malgré le développement des nouveaux traitements de fond. Cette mortalité accrue est principalement d'origine cardiovasculaire.

1.2.3 Les comorbidités cardiovasculaires

1.2.3.1 Les facteurs de risques cardiovasculaires (FDRCV)

Dans la population générale les principaux facteurs de risque cardiovasculaires sont l'âge, le genre masculin, les antécédents familiaux d'évènements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral...), le tabagisme, l'hypertension artérielle (HTA), la dyslipidémie, le diabète et l'insuffisance rénale. Ces FDRCV n'expliquent pas à eux seuls la hausse des évènements cardiovasculaires observés dans la PR. Les travaux regroupant 13 cohortes prospectives (15) de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentaient que 30% du risque cardiovasculaire était directement lié à la PR et non aux FDRCV. L'inflammation liée à la PR potentialise l'effet des FDRCV traditionnels augmentant ainsi la mortalité chez les patients atteints de PR.

1.2.3.1.1 Le tabagisme

La cohorte COMORA (16) relevait en 2014 une prévalence du tabagisme actif de 13,2% chez les patients avec une PR. Plusieurs études médicales ont montré que le tabac jouait un rôle influant sur la polyarthrite rhumatoïde. La méta-analyse (17) de 2014 confirmait cette hypothèse et a évalué une augmentation du risque de développer une PR de 26% chez des patients ayant une consommation tabagique entre 1 à 10 paquets années (1PA = 1 paquet de 20 cigarettes par jour pendant 1 an) et de 94% chez les fumeurs à plus de 20 PA. Le tabac provoque la citrullination des protéines dans les poumons (18). La reconnaissance des peptides citrullinés pourrait aboutir à la production d'anticorps anti-peptide citrullinés (anti-CCP) et de facteurs rhumatoïdes (19)(20), qui sont des marqueurs spécifiques retrouvés chez les PR.

Le tabac présente aussi un impact néfaste sur la réponse à un traitement de fond. L'étude de la cohorte de Torrente-Segara (21) affirmait qu'un tabagisme actif accroît le risque de moins bien répondre aux traitements de fond biologique.

Certes, il est encore difficile d'établir précisément une relation directe de causalité entre tabagisme actif et les paramètres cliniques d'activité de la polyarthrite rhumatoïde, néanmoins plusieurs études (22) ont confirmé qu'un tabagisme actif est associé une progression structurale plus importante.

Outre le risque cardiovasculaire, le tabac est pourvoyeur de bronchopneumopathie obstructive, d'infections et de cancers pulmonaires.

L'arrêt du tabac est fondamental et nécessaire dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Il pourra se faire à l'aide d'un suivi pluridisciplinaire en tabacologie et le recours aux substituts nicotiques ou à la cigarette électronique.

1.2.3.1.2 L'hypertension artérielle (HTA)

Une méta-analyse (23) publiée en 2012 n'identifiait pas d'augmentation de la prévalence de l'HTA chez les patients atteints PR par rapport à la population générale. En 2014,

l'étude COMORA (16) notait une prévalence de l'HTA à 11,2%. En 2018, une cohorte internationale de PR (15) estimait le risque attribuable à l'HTA sur la survenue d'un évènement cardiovasculaire, à 20%. Le contrôle tensionnel est donc primordial dans la prise en charge de la PR. L'objectif tensionnel est à 140/90mmHg chez la population générale et à 130/80mmHg chez le patient diabétique ou en insuffisance rénale chronique.

Les molécules indiquées dans le traitement de l'HTA sont les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes du récepteur à l'angiotensine II (ARA2), les inhibiteurs calciques et les diurétiques thiazidiques.

1.2.3.1.3 La dyslipidémie

Le LDL-cholestérol a un rôle direct sur l'accroissement des plaques d'athérome et sur leurs ruptures par instabilité. Le taux de LDL-cholestérol est corrélé positivement au risque cardiovasculaire, alors que le taux de HDL-cholestérol a une corrélation négative. Une étude de cohorte coréenne (24) montre une augmentation du risque d'infarctus du myocarde chez des patients PR avec un LDL cholestérol élevé (HR = 5,22).

D'après les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) le taux cible du LDL-cholestérol dépend du risque cardiovasculaire de chaque patient. Ce risque est évalué en fonction des antécédents médicaux de l'individu et du calcul du Score HEART (25). Dans les travaux de la cohorte COMORA (16) de 2014, 8,3% des patients souffrant de PR ont un taux de LDL-cholestérol supérieur à leur taux cible.

Les patients atteints de PR présentent aussi une altération de la structure des lipoprotéines. L'analyse structurale retrouve des LDL-cholestérol plus oxydés, avec une plus grande fragmentation de l'apolipoprotéine-B dans la PR. Cette altération de structure majore le risque athérogène selon l'étude (26).

Atteindre les objectifs de LDL-cholestérol est donc primordial pour réduire la mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints de PR. Les cliniciens pourront avoir recours en complément des règles hygiéno-diététiques, dans un premier temps aux traitements, principalement les statines, et dans un second temps à l'ézétimibe. La place des nouveaux traitements comme les anti PCSK-9 n'est pas encore suffisamment documentée dans le prise en charge de la dyslipidémie (25).

1.2.3.1.4 L'insulinorésistance et le diabète

L'étude COMORA (16) de 2014 retrouvait une hyperglycémie chez 3,7% des patients atteints de PR. L'association entre PR et diabète diffère selon son type.

Une étude cas témoin suédoise (27) confirmait un sur-risque de développer un diabète de type 1 chez les patients atteints de PR positifs pour les ACPA par rapport à la population générale (OR = 7,3). L'association PR et diabète de type 2 est davantage débattue avec des résultats contradictoires selon les études. Un registre canadien (28) enregistrait un sur-risque de 54% de développer un diabète de type 2 chez les PR après ajustement sur l'âge, le sexe et les corticoïdes. Une cohorte américaine (29) ne retrouvait pas ce sur-risque de diabète de type 2 .

L'insulinorésistance est plus fréquente chez les PR par rapport à la population générale. Une étude sur 124 patients atteints de PR retrouvait une prévalence de l'insulinorésistance à 54%, alors qu'elle est à 40-45% dans la population générale (30).

Les patients atteints de PR sont donc plus à même de bénéficier d'un traitement dans le cadre d'un diabète. Les traitements habituellement utilisés sont en plus du régime, les antidiabétiques oraux (les biguanides, les sulfamides hypoglycémiantes, les glinides, les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs du DPP-4) et les différentes insulines injectables.

1.2.3.1.5 L'inflammation chronique

En plus des FDRCV traditionnels, l'inflammation chronique chez les PR est un acteur clé de l'atteinte cardiovasculaire. En population générale une CRP élevée est un facteur de

risque cardiovasculaire (31). Chez les patients atteints de PR, il a été établi que l'inflammation chronique augmentait le risque cardiovasculaire. Les données d'une cohorte rétrospective de patients PR, publiées en 2020, affichent une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque chez les PR avec une CRP élevée. Le risque d'insuffisance cardiaque en cas d'introduction d'un traitement de fond par méthotrexate est réduit d'environ 25% (32). Sur le plan vasculaire, l'inflammation chronique au cours de la PR est responsable d'une progression athéromateuse plus importante indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire. L'étude de 2020 d'une cohorte prospective de 137 patients PR montre qu'un DAS28-CRP élevé est associé à une progression de la plaque d'athérome carotidienne (33).

A l'inverse une PR bien contrôlée par les traitements de fond est associée à une réduction des événements cardiovasculaires. Une méta-analyse de 2015 reprenant 28 études retrouvait une réduction des événements cardiovasculaires de 30% chez les PR sous anti-TNF α et 28% chez les PR sous méthotrexate (34).

Les AINS et les corticoïdes sont régulièrement utilisés en traitement symptomatique au cours de la PR. La méta-analyse de 2015 (34) confirmait aussi une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires en cas de prise d'AINS ou de corticoïdes.

L'objectif du rhumatologue sera donc de contrôler au maximum l'inflammation induite par la PR en utilisant les différents traitements de fond pour limiter l'utilisation des AINS et des corticoïdes.

1.2.3.2 La morbi-mortalité cardiovasculaire

La surmortalité chez les patients atteints de PR par rapport à la population générale est principalement d'origine cardiovasculaire (13). Une méta-analyse de 2009 (35) reprenant 17 études mettait en évidence une augmentation du risque de décès d'origine cardiovasculaire de 60% par rapport à la population générale.

Il existe aussi une augmentation de la morbidité cardiovasculaire au cours de la PR. Un registre danois (36), publié en 2020, montre une augmentation du risque d'infarctus du myocarde chez les patients PR par rapport à la population générale de 63%. Le risque cardiovasculaire des PR est comparable aux patients atteints de diabète de type 2 (37).

Le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) est aussi augmenté dans la PR. Une méta-analyse française (38) de 2010 révélait un sur-risque d'AVC de 91% chez les patients PR.

Les évènements cardiovasculaires sont aussi plus graves chez les patients PR. Après un premier évènement cardiovasculaire la mortalité à 30 jours est augmentée de 60% chez les patients PR en comparaison au groupe contrôle (39). L'étude d'une cohorte américaine (40) en 2013 regroupant des patients avec un antécédent d'infarctus du myocarde, dévoilait que les patients avec un antécédent de PR ont une mortalité au long cours, un risque accru d'ischémie récurrente et d'insuffisance cardiaque par rapport à la population générale.

Les lésions athéromateuses sont plus importantes chez les PR, l'atteinte est le plus souvent multi tronculaire par rapport à la population générale (41).

La détection des évènements cardiovasculaires est plus difficile dans la PR. Les patients atteints de PR ont un risque de mort subite augmenté de 94% et un risque augmenté de 113% d'infarctus du myocarde asymptomatique. Les symptômes d'angines de poitrine sont moins fréquents chez les PR entraînant des prises en charge plus tardives (42).

La lutte contre la mortalité cardiovasculaire se fera donc selon deux modalités, la prévention des facteurs de risque cardiovasculaires et le contrôle de l'inflammation liée à la polyarthrite rhumatoïde.

1.2.4 L'ostéoporose

Plusieurs études ont montré une baisse de la densité minérale osseuse en lombaire et à la hanche chez les PR par rapport au patient sain. Haugeberg et al ont étudié en 2000 la densité minérale osseuse chez 394 patients PR de 20 à 70 ans et l'ont comparée à une

population de référence. Ils découvraient **(43)** un doublement de la fréquence de l'ostéoporose densitométrique chez les PR par rapport à la population générale dans toutes les classes d'âges.

Les travaux en 2006 sur une cohorte britannique **(44)** concluaient à une multiplication par 2 du risque de fracture de hanche et par 2,4 du risque de fracture vertébrale chez les patients PR par rapport à une population contrôle de même sexe et de même âge.

Un risque de fracture vertébrale multiplié par 6,5 chez les patients avec une PR sévère a été enregistré dans certaines études de 2012 **(45)**. La prévalence des fractures vertébrales chez les patients PR va de 13 à 36% en fonction de l'âge, de la sévérité de la PR, de la durée de la maladie et des médicaments utilisés **(46),(47)**.

Les fractures ostéoporotiques sont favorisées par l'ancienneté et l'activité de la PR, un IMC bas, une réduction de la mobilité, une dose cumulée de corticoïdes élevée et la positivité des ACPA **(44),(48),(49)**.

Certains traitements de fond peuvent aussi avoir un impact sur la fragilité osseuse. Une étude de 2004 **(50)** réalisée sur 731 patientes atteinte de PR ne confirmait pas d'impact du méthotrexate sur la densité minérale osseuse. Plusieurs études ont montrées une amélioration du métabolisme osseux sous anti-TNF α . Haugeberg et al, dans une étude randomisée en 2009 **(51)**, annonçaient une perte de densité osseuse moins importante chez les patients sous bithérapie anti-TNF α et méthotrexate par rapport à ceux sous méthotrexate seul. Un registre national américain de 2019 **(52)** enregistrerait une réduction du risque fracturaire de 28% chez les patients sous anti-TNF α par rapport aux patients sans anti-TNF α . Le registre américain CORRONA de 2009 **(53)** retrouvait une incidence fracturaire moins importante chez les patients sous anti-TNF α par rapport à ceux sous méthotrexate seul. Néanmoins cette réduction du risque fracturaire n'est pas retrouvée dans toutes les études **(54)**. Il semblerait que par le biais d'une réduction de l'inflammation, les anti-TNF α pourraient réduire le risque fracturaire même si d'autres nouvelles études dans l'avenir seront nécessaires pour le confirmer.

Nous disposons de peu de données concernant les autres biothérapies. Des études observationnelles **(55)** de 2019 confirmaient une amélioration de la densité minérale

osseuse sous anti-IL6R. Une autre (56) rapportait une amélioration discrète de la densité minérale osseuse sous abatacept.

Actuellement l'indication d'un traitement anti ostéoporotique chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde s'appuie sur les facteurs de risque de fracture, les antécédents de fracture et les résultats de l'ostéodensitométrie.

Les médicaments les plus utilisés contre l'ostéoporose chez les patients PR sont les bisphosphonates, les inhibiteurs du RANK-ligand (DENOSUMAB) et le teriparatide.

1.2.5 Les infections

Les patients atteints de PR ont un risque augmenté d'infection. L'étude de 2002 (57) d'une cohorte rétrospective de 609 patients PR révélait une augmentation de 70% des infections et de 85% des hospitalisations liées à une infection par rapport à une population contrôle de même âge. Les infections sont l'une des causes de mortalité principale chez les patients PR (58). La hausse de fréquence des infections est secondaire à plusieurs facteurs : 1) la PR entraîne des désordres immunologiques, un handicap et une immobilité, 2) l'existence de comorbidités favorisant les infections comme le diabète, les maladies rénales chroniques et le tabagisme, 3) l'utilisation de traitements immuno-modulateurs. L'impact de l'activité de la PR sur les infections est difficile à évaluer du fait de l'utilisation des traitements immuno-modulateurs.

Les corticoïdes ont aussi un impact sur le risque infectieux. La méta-analyse de Dixon et al de 2011 retrouvait une augmentation de l'incidence des infections chez les patients PR sous corticoïdes. Ce risque augmente avec la dose cumulée de corticoïdes (59). Les anti-TNF α augmentent aussi le risque infectieux. Une méta-analyse (60) publiée en 2017 confirmait une augmentation de 48% des infections bactériennes sévères chez les patients sous anti-TNF α par rapport aux patients sous csDMARD. L'incidence des infections fongiques (61) et de la tuberculose est augmentée chez les patients sous anti-

TNF α (62). Les autres traitements ciblés tels que l'abatcept, le rituximab les anti IL6-R et les JAKi augmentent aussi le risque infectieux (63),(64),(65),(66).

Les patients PR ont donc un sur-risque infectieux par rapport à la population générale, cela les expose encore plus aux traitements antibiotiques, antifongiques et antiviraux.

1.2.6 Les néoplasies

1.2.6.1 Incidence des cancers chez les patients PR

Les néoplasies font partie des comorbidités les plus importantes et les plus graves de la PR. La cohorte COMORA (16) indiquait que 4,5% des patients ont un antécédent de cancer solide. Les patients PR ont un sur risque de développer un cancer par rapport à la population générale. Une méta-analyse (67) publiée en 2015 regroupant 10 articles identifiait un sur-risque de 10% de développer un cancer par rapport à la population générale. Lorsqu'on regarde par sous-type de cancer on constate d'importantes différences. Le risque de développer un lymphome est augmenté d'un facteur 2 chez les patients PR (SIR 2,08 [1,80-2,39]). Ce risque est majoré chez les PR avec une activité élevée et persistante et en présence des signes extra-articulaires (68).

Les patients PR ont un risque augmenté de 63% de développer un cancer du poumon (SIR 1,63 [1,43-1,87]) (67). Cette augmentation du risque de cancer du poumon peut être secondaire à une inflammation pulmonaire chronique et au tabac.

Les PR ont un sur-risque de développer un mélanome par rapport à la population générale (SIR 1,23 [1,01-1,49]).

Il semblerait que le risque de cancer du côlon soit abaissé (SIR 0,49 [0,26-0,83]) chez les patients PR. La baisse de ce risque pouvait s'expliquer par une consommation plus importante d'AINS chez les patients PR. Une étude cas-témoins (69) publiée en 2010 retrouvait un effet protecteur des AINS dans la survenue de cancer du côlon. Une autre étude cas témoins (70) plus récente de 2018 regroupant plus de 120 000 patients confirmait aussi un effet protecteur des AINS dans la survenue de cancer du côlon.

Chez les femmes atteintes de PR, le risque de développer un cancer du sein semble moins élevé que dans la population générale (SIR 0,86[0,73-1,01]).

Le risque de développer un cancer ORL (SIR 0,87 [0,72-1,05]) et un cancer de la prostate (SIR 1,15[0,94-1,34]) n'est pas différent de celui observé en population générale.

Au vu de l'ensemble de ces données la société française de rhumatologie préconise donc la réalisation d'un dépistage régulier des cancers chez les PR calqué sur celui réalisé en population générale.

1.2.6.2 Impact des traitements de la PR sur la survenue de cancer

Les AINS et les corticoïdes ne sont pas associés à une augmentation du risque de cancer chez les patients PR (71). Le méthotrexate ne semble pas augmenter le risque de survenue de cancer chez les patients PR (72). Il existe peu de données pour la sulfasalazine, et l'hydroxychloroquine mais il semblerait qu'il n'y ait pas d'augmentation du risque néoplasique sous ces traitements. Une étude allemande a alerté sur l'utilisation du léflunomide. Cette étude a montré une possible augmentation du risque de survenue de cancer du pancréas, néanmoins une étude suédoise et une étude anglaise ne retrouvait pas ce sur risque (73).

Les premières méta-analyses en 2006 (74) suggéraient une augmentation de la survenue de cancer sous anti-TNF α . Ces premières études sur le sujet avaient pour principal inconvénient d'être de faible effectif avec des durées de suivi limitées dans le temps. Une autre méta-analyse plus récente de 2009 (75) reprenant des études avec des durées de suivi plus longues ne confirmait pas de sur-risque de cancer sous anti-TNF α . Les données sur l'utilisation des anti-TNF α en vraie vie sont plutôt rassurantes. Le registre britannique BSRBR-RA regroupe des PR débutant un traitement biologique. L'analyse en 2015 (76) des données de 52 549 patients n'observait pas de risque de développer un cancer solide chez les patients sous anti-TNF α par rapport à ceux sous csDMARD (HR 0,83 [0,64-1,07]). L'étude d'une cohorte nord-américaine incluant 6808 patients retrouvait des résultats similaires, avec une absence d'augmentation du risque de cancer sous anti-TNF α (HR 0,29 [0,05-0,65]).

Les données sur le rituximab sont rassurantes. Une étude publiée en 2015 (77) sur 3595 patients ne révélait pas de sur-risque de développer un cancer après 11 ans de suivi.

Nous disposons de peu de données sur les anti IL-6R et l'abatcept mais les études actuelles sont plutôt rassurantes. Les travaux de 2017 d'une cohorte suédoise regroupant 1798 patients sous anti IL6-R et 2021 patients sous abatcept ne témoignaient pas d'augmentation du nombre de cancer par rapport au patient sous csDMARD (78). Néanmoins, dans cette même cohorte les auteurs ont mis en évidence un sur-risque de l'ordre 2 pour les cancers cutanés non mélanomateux chez les patients sous abatcept. Une étude réalisée en 2019 (79) à partir d'une base de données de l'assurance maladie américaine MEDICARE couvrant les sujets âgés de plus de 65 ans et qui comparaient les patients sous abatcept à ceux sous un autre traitement biologique indiquait une légère augmentation des cancers cutanés non mélaniques chez les patients sous abatcept. On retrouve des résultats similaires concernant les autres traitements de fond biologique et le méthotrexate.

Les inhibiteurs de JAK sont des traitements de fond plus récents dans la PR. Nous avons à ce titre peu de recul sur le risque néoplasique. Des études sur le tofacitinib (80), (81) reprenant les données à 3 et 9,5 ans d'utilisation ne confirment pas de sur-risque de développer un cancer .

Au vu de l'ensemble de ces données, les recommandations françaises actuelles préconisent d'attendre 5 ans de rémission pour initier un bDMARD ou un tsDMARD et 1an pour débuter un traitement par rituximab.

Les PR ont un sur risque de développer un cancer par rapport à la population générale. Ce sur-risque concerne principalement le cancer du poumon et les pathologies lymphoprolifératives. Le dépistage des néoplasies est donc essentiel dans la prise en charge de la PR. Actuellement les données d'utilisation en « vraie vie » des traitements de fond ciblés sont rassurantes sur le risque de cancer.

1.2.7 Les comorbidités pulmonaires

Les comorbidités pulmonaires peuvent prendre plusieurs formes dans la PR. Certaines atteintes sont directement associées à la PR sous la forme d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID), de nodules rhumatoïdes, de pleurésies rhumatoïdes, de dilatations des bronches (DDB) et de bronchiolites. La pneumopathie interstitielle diffuse se traduit cliniquement par une toux sèche avec une dyspnée d'effort. L'auscultation pulmonaire retrouve des râles crépitant aux bases pulmonaires. Les explorations fonctionnelles respiratoires soulignent un syndrome restrictif et un trouble de la diffusion. Plusieurs études en 2011 **(82)** montraient une prévalence de 10 à 14% de la PID avec des signes cliniques chez les patients atteints de PR. Une autre étude observationnelle de 1995 **(83)** relevait 30% d'anomalies scannographiques chez les PR sans signe respiratoire. Ces lésions à l'imagerie progressent dans environ 50% des cas **(84)**. La présence d'une PID est un facteur de mauvais pronostic. En effet, Bongartz et al confirmaient en 2010 **(85)** une médiane de survie à 2,6 ans chez les patients PR avec PID contre 9,9 ans chez les patients PR sans PID . Un âge avancé, le sexe masculin, un tabagisme actif ou ancien, la présence d'ACPA ou de facteurs rhumatoïdes sont associés à un sur-risque de développer une PID **(86)**. Il n'existe à ce jour aucune recommandation sur la prise en charge thérapeutique de la PID dans la PR. Devant l'absence d'étude randomisée, le traitement de la PID est non standardisé et ne peut s'appuyer que sur des avis d'experts. Des données récentes suggèrent que le rituximab **(87)**, l'abatacept et le tocilizumab **(88)** pourraient avoir une double action pulmonaire et articulaire.

La PID peut être aggravée par d'autres maladies pulmonaires. La bronchopneumopathie obstructive chronique **(89)** (BPCO) touche 6,6% des patients PR. Une méta-analyse de 2019 regroupant 6 articles **(89)** retrouve une augmentation de 82% du risque de développer une BPCO chez les PR. La BPCO est un facteur de risque de mortalité. Une étude cas témoin danoise en 2016 validait une mortalité 3 fois supérieure chez les patients PR avec BPCO en comparaison aux PR sans BPCO. La prise en charge de la BPCO est donc un enjeu fondamental dans la PR. Elle repose principalement sur l'utilisation des bêta 2 mimétiques, des anticholinergiques et des corticoïdes par voie inhalés **(90)**.

Le syndrome d'apnée obstructif du sommeil (SAOS) est fréquent chez les patients PR. Deux études en 2019 et 2020 estimaient la prévalence du SAOS chez les PR à 37% (91) et à 58% (92). Par rapport à la population générale les patients PR ont un sur-risque de 75% de développer un syndrome d'apnée du sommeil (93). Le SAOS est un facteur de risque cardiovasculaire. La prise en charge des SAOS par un appareillage adapté est essentielle afin de lutter contre la fatigue chronique et le risque cardiovasculaire.

Les PR ont un sur risque de développer des PID, une BPCO et un SAOS. Ces pathologies sont responsables d'une surmortalité. La prise en charge médicamenteuse de ces pathologies repose sur certaines biothérapies, les bêta 2 mimétiques inhalées, les anticholinergiques inhalés et les corticoïdes inhalés en association.

1.2.8 Les comorbidités psycho-sociales

La dépression est une comorbidité fréquente chez les patients PR. Dans l'étude COMORA, 15% des patients présentaient des signes de dépression (16). Une méta-analyse de 2013 regroupant 72 articles (94) retrouvait une prévalence de la dépression de 18,8% chez les patients PR. Cette prévalence est augmentée par rapport à la population générale (95).

La dépression a d'importantes conséquences sur les patients PR. Elle est associée à une augmentation de la mortalité. Cette mortalité est amplifiée dans les causes suicidaires (96) et non suicidaires (97). La dépression entraîne une moins bonne qualité de vie et un handicap physique ou psychique plus important (98). Elle a aussi un impact direct sur la réponse au traitement de fond. Matcham et al en 2018, sur la base de données du registre britannique sur les biothérapies (99), confirmaient une perte d'efficacité de 20 à 40% du traitement biologique prescrit chez les patients dépressifs.

La PR est aussi pourvoyeuse d'importantes complications sociales. Sokka et al enregistraient en 2003 (100) que 20 à 30% des patients sont en incapacité permanente de travail dans les 2 ans après la découverte de la maladie. Dans l'étude d'Albers et al

(101) en 1999, l'incapacité permanente est 4 à 15 fois plus élevée chez les patients PR par rapport à la population générale.

Les patients atteints de PR sont sujets à des problèmes psychosociaux impactant leur espérance et leur qualité de vie. La gestion de ces troubles est fondamentale et reposera sur une prise en charge psychologique, social et médicamenteuse. Les molécules les plus souvent utilisées sont les anxiolytiques et les antidépresseurs.

1.2.9 Autres comorbidités

La liste des comorbidités sus citée n'est pas exhaustive. Une étude cas-témoins publiée en décembre 2019 (102) réalisée à la Mayo clinique mettait en évidence onze comorbidités associées statistiquement avec la PR. Parmi ces pathologies on cite : la cataracte, l'épilepsie, la fibromyalgie, le reflux gastro œsophagien et les autres maladies auto-immunes rhumatologiques.

- Une revue de la littérature en 2016 sur 28 articles relevait ce possible lien entre PR et cataracte. Cependant, la prise de corticoïdes au long cours pourrait aussi favoriser le développement de la cataracte (103).
- Les patients PR présentent davantage de reflux gastro œsophagien. Une étude japonaise (104) menée sur 211 patients établissait une prévalence du reflux gastro œsophagien de 24,6% chez les patients PR contre 11,5% dans la population contrôle. Un DAS28-CRP élevée et un HAQ élevée sont associés à une plus grande fréquence du reflux gastro œsophagien. Néanmoins ces différentes études n'ajustent pas leurs résultats sur la dose de corticoïdes. Les corticoïdes pouvant induire un RGO ils sont par conséquent un potentiel facteur de confusion.
- Une cohorte rétrospective taiwanaise de 2015 retrouvait aussi une augmentation du risque d'épilepsie de 52% chez les patients PR (105). La raison de l'augmentation de ce sur-risque n'est pas totalement élucidée, mais l'inflammation chronique pourrait y jouer un rôle.

La PR est pourvoyeuse d'autres comorbidités moins connues comme le RGO, l'épilepsie ou la cataracte. Dans ce contexte les patients PR sont plus à même de recevoir certains traitements comme les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou les traitements antiépileptiques.

1.3 Les outils de mesure des morbidités

Actuellement il n'existe pas de « gold standard » pour évaluer les morbidités. Une revue systématique (106) récente de 2020 a identifié 35 outils de mesure différents. Chaque indice a été établi afin d'évaluer l'influence des morbidités selon différents paramètres : la mortalité, l'hospitalisation, les coûts, le handicap et la qualité de vie.

Le nombre de maladies pris en compte dans les différents indices varie de moins d'une dizaine à plus de trois cents. Les maladies retenues ne sont pas les mêmes rendant la comparaison difficile entre les différents indices.

1.3.1 Le décompte simple des maladies

Le simple décompte des différentes maladies est une méthode simple consistant à recueillir le nombre de comorbidités par le biais d'auto questionnaire ou du dossier médical de chaque patient. Cette méthode est souvent utilisée du fait de sa simplicité. Ses inconvénients sont en revanche multiples : libre choix à chaque clinicien à inclure les maladies, mettre au même niveau des maladies de gravité très différente, ne pas tenir compte des liens de causalité entre les maladies.

1.3.2 L'index de CHARLSON (CCI)

Le score de CHARLSON est l'une des classifications les plus utilisées et dans plusieurs pathologies. Construit pour évaluer la prédiction de la mortalité à 1 an chez des patientes atteintes de cancer du sein (107), cet index intègre 17 comorbidités dans sa

conception initiale. Chaque comorbidité est pondérée (coefficient de pondération) en fonction de leur risque relatif de décès à 1 an. Des études de 2003 **(108)** ont démontré une corrélation entre le score de CHARLSON et la durée d'hospitalisation ou le risque de ré-hospitalisations. Elaborée en 1987, la pondération du score de Charlson est régulièrement réévaluée.

En effet, le nombre de maladies pris en considération en 2010 par l'index diminuait de 17 à 12 et le poids du VIH baissait de 6 à 4 en 2011 au fait d'une meilleure prise en charge de cette maladie **(109)**.

L'âge étant un facteur prédictif de mortalité, le score de Charlson a été réajusté en pondération à l'âge. Ce score combiné rajoute un point à partir de 50 ans et pour chaque décennie supplémentaire **(110)**.

Chez les patients atteints de PR, plusieurs études en 2009 et 2011 ont conclu qu'un score de Charlson élevé est corrélé à un rhumatisme plus invalidant **(111)** et à une mortalité plus importante **(112)**.

L'index de Charlson est un score générique qui ne répond pas à toutes les problématiques induites par la polyarthrite rhumatoïde. Des pathologies comme l'hypertension artérielle, l'ostéoporose, l'obésité, la fibromyalgie et les troubles psychiatriques ne sont pas pris en compte.

INDEX DE COMORBIDITE CHARLSON

Items	Pondération	Score
Infarctus du myocarde	1 point	
Insuffisance cardiaque congestive	1 point	
Maladies vasculaires périphériques	1 point	
Maladies cérébro-vasculaires (sauf hémiplegie)	1 point	
Démence	1 point	
Maladies pulmonaires chroniques	1 point	
Maladies du tissu conjonctif	1 point	
Ulcères oeso-gastro-duodénaux	1 point	
Diabète sans complication	1 point	
Maladies hépatiques légères	1 point	
Hémiplegie	2 points	
Maladies rénales modérées ou sévères	2 points	
Diabète avec atteinte d'organe cible	2 points	
Cancer	2 points	
Leucémie	2 points	
Lymphome	2 points	
Myélome Multiple	2 points	
Maladie hépatique modérée ou sévère	3 points	
Tumeur métastasée	6 points	
SIDA	6 points	

From : Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83

Figure 3 Index de comorbidité de CHARLSON 1987

1.3.3 L'ELIXHAUSER comorbidity measure (ECM)

L'ECM (113) est un index utilisé pour mesurer la comorbidité des patients en s'appuyant exclusivement sur le codage des dossiers médicaux. Deuxième indicateur le plus utilisé après le score de Charlson, cet index été élaboré initialement pour prédire la durée, les coûts d'une hospitalisation et d'évaluer le risque de mortalité hospitalière. Il s'appuie sur une liste de trente comorbidités. Chaque comorbidité est comptabilisée sans pondération particulière. Ce score est régulièrement réévalué (114).

L'avantage de l'ECM par rapport au score de CHARLSON est d'avoir inclus d'autres comorbidités comme l'obésité, l'hypertension artérielle ou les troubles psychiatriques. L'ECM prend aussi en considération des comorbidités rhumatismales telle la PR. L'index ECM sera surpondéré en conséquence chez les patients atteints de PR.

Cependant, basé uniquement sur les données des dossiers médicaux des patients, l'évaluation des comorbidités risque d'être faussée par les défauts de codage et par la qualité des informations enregistrées. A ce jour L'ECM n'a pas été mise spécifiquement en application en rhumatologie.

1.3.4 Le Functional Comorbidity Index (FCI)

Le Functional Comorbidity Index (FCI) a été développé pour prédire le handicap fonctionnel quantifié par l'échelle SF-36. Elaboré en 2005, à partir des bases de données canadiennes et américaines regroupant des patients ambulatoires souffrant de rachialgies (115), le FCI s'appuie sur une liste de 18 items parmi lesquels sont présents des éléments propres à la rhumatologie : l'ostéoporose, l'arthrose et la lombalgie chronique. Chaque comorbidité est calculée à 1 point et n'est pas pondérée en fonction de sa gravité. Le score FCI peut donc varier de 0 à 18 points. Cet index, pertinent pour estimer le degré de handicap physique n'a pas été choisi pour jauger la mortalité (115).

Le CCI, l'ECM et le FCI sont des scores généralistes. Il existe des scores développés spécifiquement pour l'étude des comorbidités au cours des rhumatismes inflammatoire chroniques.

1.3.5 Le Rheumatic Disease Comorbidity Index (RDCI)

Le RDCI est un index évalué à partir d'un auto-questionnaire rédigé pour les patients atteints de PR, de lupus ou de fibromyalgie. Il réunit les catégories de comorbidités suivantes : l'atteinte pulmonaire, l'atteinte cardiaque, l'ostéoporose, la dépression, le diabète et les cancers. Chaque comorbidité est pondérée selon la formule décrite en annexe ci-dessous. Le score RDCI est gradué de 0 à 9. Le RDCI est un outil pour prédire le risque de l'hospitalisation, la qualité de vie, l'incapacité de travail, l'invalidité, la mortalité et les coûts médicaux directs chez les patients atteints de PR (116). Un score RDCI élevé est associé à un risque de décès précoce.

Le RDCI a un avantage indéniable car il a été conçu spécifiquement à partir d'une cohorte de patients atteints de PR (117), les différentes comorbidités et leurs pondérations ont été ajoutées précisément pour la PR. A l'inverse de l'ECM, l'index RDCI ne recueille pas les comorbidités en lien avec l'atteinte musculo-squelettique, évitant ainsi les redondances chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique.

Table 1. Composition of comorbidity indices*	
Index	Formula
RDCI (range 0–9)	2 × lung disease + [2 × (heart attack, other CV, OR stroke) OR 1 × hypertension] + fracture + depression + diabetes + cancer + (ulcer or stomach problem)
CDI (range 0–36)	6 × (metastatic solid tumor + AIDS) + 3 × (severe or moderate liver disease) + 2 × (hemiplegia + renal disease + diabetes with end organ damage + tumor without metastasis + lymphoma + leukemia) + MI + CHF + PVD + stroke + dementia + COPD + connective tissue disease + ulcer + mild liver disease
FCI (range 0–18)	Arthritis + osteoporosis + asthma + COPD + angina + CHF + MI + neurologic disease + stroke + PVD + diabetes + upper GI disease + depression + anxiety + visual impairment + hearing impairment + degenerative disc disease + obesity
ETS† (range 0–30) and EPS (range –19 to 89)	12 × metastatic cancer + 11 × liver disease + 9 × lymphoma + 7 × (CHF + paralysis) + 6 × (weight loss + other neurological disorder) + 5 × (cardiac arrhythmias + renal failure + fluid or electrolyte disorder) + 4 × (pulmonary circulation disorder + solid tumor without metastasis) + 3 × (chronic pulmonary disease + coagulopathy) + 2 × PVD + 0 × (AIDS + alcohol abuse + diabetes, complicated + diabetes, uncomplicated + hypertension + hypothyroidism + peptic ulcer disease + psychoses + RA/collagen vascular disease) – 1 × valvular disease – 2 × (blood loss anemia + deficiency anemia) – 3 × depression – 4 × obesity – 7 × drug abuse
COUNT (range 0–9)	Diabetes + coronary artery disease + stroke + hypertension + hyperlipidemia + depression + COPD + interstitial lung disease + chronic kidney disease

* RDCI = Rheumatic Disease Comorbidity Index; CV = cardiovascular; CDI = Charlson-Deyo Index; AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; MI = myocardial infarction; CHF = congestive heart failure; PVD = peripheral vascular disease; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; FCI = Functional Comorbidity Index; GI = gastrointestinal; ETS = Elixhauser Total Score; EPS = Elixhauser Point System; RA = rheumatoid arthritis; COUNT = comorbidity count.
† Scored by summation of each comorbidity listed without any weighting.

Figure 4 : formules de calculs du RDCI et CDI

Extrait de l'article « validation of Rheumatic disease comorbidity index », England et al, Arthritis care and research, June 2015

1.3.6 Le multimorbidity index (MMI)

Le Multimorbidity Index (MMI) est aussi un score spécifique de la PR. Il a été conçu pour prédire la qualité de vie des PR mesurée via le score EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) (118). Le MMI regroupe 40 comorbidités. Il existe sous deux versions : une forme pondérée et une forme non pondérée. La version pondérée n'a pas démontré d'intérêt supplémentaire par rapport à celle non pondérée (118). En pratique courante, Le MMI sans pondération est plus souvent utilisé du fait de sa simplicité.

1.3.7 Comparaison des différents indices

Il n'existe pas de « gold standard » pour mesurer les comorbidités. La performance de chaque questionnaire variera en fonction du critère de jugement, de la population étudiée et des sources d'informations. Plusieurs études ont montré que l'ECM prédisait mieux la mortalité que le CCI (119). Le CCI reste néanmoins plus utilisé que l'ECM car il est plus répandu et que le recueil de ses 12 comorbidités est plus simple que les 30 comorbidités de l'ECM. Le FCI est un meilleur marqueur prédictif de la capacité physique que le CCI (115). Le MMI pondéré a une meilleure corrélation avec la qualité de vie que le FCI et le CCI (118).

Putrik et al ont comparé la corrélation entre le CCI modifié, le RDCI et le FCI chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avec des critères cliniques : l'HAQ (health assessment questionnaire), l'hospitalisation, et la qualité de vie (SF-36) (120). Ils ont conclu à une association sans équivoque des 3 scores avec chacun de ces critères. Ils ont aussi relevé des petites spécificités : le CCI aurait une moins bonne association avec le nombre d'hospitalisations, l'HAQ et le SF-36 que les scores RDCI et FCI.

TABLE 1 | A comparison of major comorbidity indices.

Index Feature	Charlson comorbidity index ^a	Elixhauser comorbidity measure ^a	Functional comorbidity index	Multimorbidity index	Rheumatic disease comorbidity index
Number of diseases ^b	19	30	18	40	11
Development year	1987	1998	2005	2015	2007
Original study population	Medical inpatients and breast cancer patients	Medical inpatients	General population and spine center patients	Rheumatoid arthritis patients	Rheumatoid arthritis, lupus, osteoarthritis, and fibromyalgia patients
Original outcome studied	One-year mortality	Length of stay, hospital costs, and hospital mortality	Physical function	Health-related quality of life	Mortality, hospitalization, disability, and costs
Administrative database use	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Self-report use	Yes	No	No	No	Yes
Weightage versions	Weighted	Weighted and unweighted	Unweighted	Weighted and unweighted	Weighted
Fibromyalgia included	No	No	No	No	No

***Figure 5 : Tableau récapitulatif des différents indices de mesure de la comorbidité
Extrait de « Tools for the assessment of comorbidity burden in rheumatoid arthritis »,
Aslam et al, Frontiers in medicine, Février 2018***

Il n'existe pas d'indice de référence pour évaluer la multi-morbidité. Le CCI et l'ECM sont des scores génériques alors que le RDCI et le MMI ont été élaborés spécifiquement et validés pour des patients atteints de PR. Le choix de l'indice reposera donc sur : la question posée, la source des informations et les caractéristiques de la population étudiée.

1.4 La polymédication

1.4.1 Définition

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit la polymédication comme l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments. Le concept est imprécis et sujet à diverses interprétations du clinicien. A l'heure actuelle, il n'y a pas de définition consensuelle de la polymédication. Une revue systématique de la littérature datant de 2017 objective 138 définitions (121) qui sont pour l'heure auteurs dépendants et non uniformes.

La polymédication peut être approchée dans 2 grands axes :

- Le quantitatif
- Le qualitatif

1.4.1.1 L'approche quantitative

Sur cet axe, on calcule la quantité de médicaments pris par les patients sans tenir compte de leurs indications. Plus de 80% des articles traitant du sujet opte pour cette formule (122).

1.4.1.1.1 La définition numérique simple

Qualifier La polymédication par le comptage du nombre de médicaments consommés est la méthode la plus fréquemment utilisée par sa simplicité. Un patient sera considéré comme polymédiqué dès qu'il atteint le seuil en nombre de médicaments pris. Cette valeur limite est fixée par les auteurs. Elle varie selon la problématique traitée dans les articles, de 2 (123) jusqu'à 10 médicaments consommés (124) :

- 46,4% des études sur la polymédication retiennent comme seuil 5 médicaments et plus (121).
- 9,1% des études sur la polymédication appliquent comme seuil 6 médicaments ou plus (121).

La définition numérique simple peut être étiquetée par typologie en : « polymédication mineure » (125), « polymédication modérée » (126) et « polymédication majeure » (127). Il n'y a toujours pas de valeur limite consensuelle pour toutes ces catégories. Cette méthode présente en outre trois inconvénients majeurs :

1. Les médicaments choisis diffèrent selon les publications, certains médecins prennent en compte ou pas les médicaments sans ordonnance et les médecines alternatives.
2. L'analyse des médicaments combinant plusieurs principes actifs pose aussi soucis, certains auteurs comptabilisent le nombre de spécialités dans son calcul alors que d'autres se focalisent sur le nombre de principes actifs.
3. Ce calcul exclut la durée d'exposition au traitement. Un médicament pris ponctuellement a la même pondération qu'un traitement pris au long cours.

Globalement la définition numérique simple s'appuie sur le comptage des médicaments avec des particularités propre à chaque auteur. Cependant Barnett et al (128) préfèrent chiffrer la polymédication en fonction du nombre de classes thérapeutiques. Ce procédé fort différent offre une meilleure visibilité sur les indications et les contre-indications de chaque médicament et facilite ainsi une approche qualitative de la polymédication.

1.4.1.1.2 La définition numérique avec notion de temps

Dans cette approche, seuls sont retenus dans le calcul les médicaments consommés pendant une durée ou à un moment donné. Environ 10% des études utilisent cette méthodologie de comptage (121).

Une étude réalisée en 2014 par l'institut de recherche et de documentation en économie de la santé (IRDES) classe trois types de polymédication (129) :

- La polymédication simultanée est quantifiée par le nombre de médicaments pris à un jour ou à un moment donné. Cette définition met sur un pied d'égalité les prescriptions aiguës et les traitements chroniques. Ce mode de calcul permet d'étudier le risque d'interactions médicamenteuses, la complexité des schémas posologiques, la survenue d'épisodes de polymédication ponctuels avec leur durée, leur fréquence et leur cause. La polymédication simultanée évaluée sur plusieurs jours consécutifs utilise comme mode de comptabilisation la moyenne des consommations journalières. Ainsi, Nobili et al (**130**) quantifiaient la polymédication comme la prise de 5 médicaments à la date de sortie de l'hospitalisation, Sganga et al (**131**) déterminaient la polymédication comme la prise de plus de 10 médicaments différents durant l'hospitalisation.
- La polymédication cumulative est définie par la somme des médicaments différents administrés au cours d'une période donnée quelles que soient la date et la durée de traitement. Une période de trois mois est le plus souvent retenue, cette durée correspond à un renouvellement standard d'ordonnance. Plus la durée d'observation est longue plus la prévalence de la polymédication est élevée (**132**). Ce procédé donne un poids égal à chaque médicament prescrit pendant la période indépendamment de la durée d'utilisation et de la nature court ou long terme de la prescription. Ainsi, Haider et al (**133**) définissaient en 2009 la polymédication comme la prise de plus de cinq médicaments différents pendant une période de trois mois.
- La polymédication continue s'intéresse au comptage des médicaments pris de façon régulière, prolongée et en ne conservant que les médicaments présents sur deux périodes de temps espacées. Ainsi, Fincke et al (**134**) ont choisi d'étudier les médicaments présents sur deux périodes de temps espacées de six mois. Grimmsmann et al (**135**) retiennent uniquement les médicaments présents sur les ordonnances de trois trimestres consécutifs. Cet indicateur met en avant les traitements chroniques pris au long cours au dépend des médicaments pris de manière ponctuelle.

1.4.1.1.3 La définition descriptive

D'autres auteurs ont choisi de ne pas réduire la polymédication à un simple nombre mais à l'inclure dans un contexte clinique. Maggiore et al (136) caractérisent la polymédication pour une prise importante de médicaments associée à une utilisation inappropriée, pouvant augmenter le risque d'effets indésirables. Gillette et al (137) proposent de définir la polymédication comme la nécessité de se rendre à plusieurs pharmacies pour obtenir ses médicaments. Medeiros-Souza et al (138) suggèrent de considérer un patient comme polymédiqué s'il devait recourir à d'autres médicaments pour traiter les effets secondaires induits par son traitement initial.

Les définitions descriptives sont diverses et dépendantes des auteurs. Chacune a ses avantages et ses inconvénients.

1.4.1.2 L'approche qualitative

Dans cet axe l'approche privilégie comme la base de calcul l'indication de chaque médicament prescrit. Cette technique d'une grande complexité (121) est plus rarement utilisée car elle doit tenir compte dans l'évaluation du contexte clinique approprié et non approprié de chaque médicament.

La qualification « approprié » ou « inappropriée » est mesurée via différents outils :

- Les critères de BEERS (139),(140) considèrent « inappropriée » si le médicament prescrit est dans la liste de médicaments contre-indiqués chez la personne âgée de plus de 65 ans. Cette liste est constituée en 2 catégories principales : La première regroupe les médicaments non recommandés en présence de certaines comorbidités, la deuxième les médicaments inefficaces ou d'un bénéfice risque défavorable pour la personne âgée. Ces critères ont été élaborés et actualisés par la société américaine de gériatrie. Une étude en 2020 (141) d'une cohorte chinoise de patients de plus de 65 ans révèle 35% de prescriptions inappropriées selon les critères réactualisée en 2019 de BEERS .
- Les européens disposent d'un outil similaire nommé EU(7)-PIM liste (142). Il s'agit aussi d'une liste élaborée par méthode DELPHI qui a donné un contenu différent

des médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée. Ces critères ont été utilisés en 2020 pour l'évaluation de la cohorte de résidents en maison de retraite en Occitanie. L'étude quantifie que 77,3% des patients ont au moins un médicament potentiellement inapproprié (143).

- Ils existent évidemment d'autres outils semblables non illustrés dans ce document tels le MAI (Medication appropriateness index) (144),(145) ou le PRISCUS la liste allemande (146).

Il n'existe pas de définition consensuelle de la polymédication. Deux concepts se distinguent, une approche quantitative focalisant sur le nombre de traitements concomitants et une approche qualitative en référant à l'indication de chaque médicament. Chaque approche a ses avantages et ses inconvénients. La qualification de la polymédication devrait être choisie en fonction de la population étudiée et de la question posée.

1.4.2 Épidémiologie de la polymédication

L'allongement de l'espérance de vie engendre inévitablement l'apparition de nouvelles maladies, tels les syndromes gériatriques, responsables en conséquence d'une hausse de la prévalence de la polymédication. Effectivement en 20 ans, la prévalence des plus de 65 ans prenant au moins 5 médicaments par jour a quadruplé, passant de 12% à 49% (147). Une étude française en 2014 réalisée chez les plus de 75 ans par l'IRDES (institut de recherche et documentation en économie de la santé) objective que 49% des patients consomment plus de 5 médicaments différents par trimestre (129).

La polymédication représente un véritable enjeu de santé publique. Selon un rapport de la DRESS (Direction de la recherche, des études de l'évaluation et des statistiques) les dépenses des médicaments en médecine ambulatoire en France s'élevaient à 32,7 milliards d'euros en 2018 contre 33,3 milliards en 2009. Le coût est en légère baisse alors que le volume de prescriptions ne cesse d'augmenter. Cet équilibre financier est contenu grâce uniquement à la baisse du prix des médicaments (129bis).

1.4.3 Facteurs associés à la polymédication en population générale

1.4.3.1 L'âge

Hovstadius et al (132) ont découvert en analysant les données de prescriptions suédoises que 64,9% des patients prenant plus de 5 médicaments avait moins de 70 ans. La polymédication dans ce cas affecte à la fois les personnes âgées et les moins âgés. Cependant de nombreuses autres études ont quantifié que le nombre moyen de prescriptions augmente avec l'âge.

L'analyse d'une cohorte britannique publiée en 2018 retrouvait que la prévalence des patients prenant plus de 5 médicaments était de (148) : 50-59 ans : 14,4%, 60-69 ans : 24,2%, 70-79 ans : 42,3% et les plus de 80 ans : 54,0%. Des résultats similaires ont été observés aussi dans les études des cohortes en Australie (133), en Espagne (58), aux Etats-Unis (149) et en Suède (132).

La polymédication ne concerne pas exclusivement les personnes âgées. Cependant, avec l'allongement de l'espérance de vie, le nombre de comorbidités s'accroît et favorise de fait une hausse du nombre de médicaments prescrits.

1.4.3.2 Le sexe

Généralement dans les études, la polymédication est plus fréquemment observée chez les patientes. Néanmoins Les résultats sont très discordants et varient d'une cohorte à une autre. Les travaux des cohortes en population générale conclue à une polymédication plus accentuée dans la population féminine (132).

Cette prépondérance a tendance à diminuer voir disparaître dans les cohortes spécifiques aux personnes âgées (148),(149).

1.4.3.3 Les morbidités

Les morbidités en hausse ont un impact important sur le nombre de prescriptions. Plusieurs études ont permis de confirmer qu'un nombre élevé de morbidités favorise mécaniquement l'augmentation de prescriptions. Une cohorte suisse constatait en 2016 que la présence de plus de 2 morbidités augmente d'un facteur de 6 la prévalence de la polymédication (150). Feng et al ont analysé en 2018 la base de données américaine MEDICARE et ont confirmé une forte corrélation entre le nombre de morbidités et la quantité de médicaments consommés. La prévalence des patients prenant plus de 5 médicaments est de 18,3% chez les patients avec une seule morbidité, 25,5% pour ceux avec 2 morbidités, 33,3% chez les patients ayant plus de 4 morbidités (151).

En analysant en détails les morbidités on remarque que certaines pathologies attirent davantage la polymédication en population générale. Nobili et al (130) classifiaient les comorbidités les plus consommatrices de médicaments dans l'ordre décroissant suivant:

1. les coronaropathies (OR=4)
2. l'insuffisance cardiaque (OR=3,6)
3. la fibrillation auriculaire (OR=2,7)
4. la dyslipidémie (OR=2,4)
5. la dysthyroïdie (OR=2,4)
6. l'hypertension artérielle (OR=2,3)
7. l'insuffisance rénale chronique (OR=2,1)
8. le diabète (OR=1,9)
9. la BPCO (OR=1,9).

Les travaux de Nguyen et al (152) en 2019 confirmaient des résultats similaires avec en prime la mise en évidence d'une prévalence de la polymédication accrue chez les patients atteints d'ostéoporose et de polyarthrite rhumatoïde.

La polymédication est favorisée par deux facteurs principaux : l'âge et le nombre de morbidités.

1.4.4 Conséquences cliniques de la polymédication en population générale

1.4.4.1 Interactions médicamenteuses, effets indésirables et observance

La consommation concomitante d'une quantité importante de médicaments accroît de manière exponentielle le risque d'interactions médicamenteuses (153). La prévalence des interactions médicamenteuses a été évaluée à 15% (154) dans une cohorte de vétérans américains. Les effets indésirables sont constatés plus fréquemment chez les patients polymédiqués. Chez la personne âgée, 10% des hospitalisations ont une origine exclusivement iatrogène et parmi ces hospitalisations 90% des patients prennent plus de 5 médicaments (155).

L'observance décroît avec le nombre de médicaments prescrits. Une cohorte italienne de 2014 regroupant 100 patients retrouvait une corrélation négative entre l'observance et le nombre de médicaments prescrits (156).

1.4.4.2 Les chutes

La polymédication est associée aussi à une hausse des chutes. Une étude suédoise de 2015 retrouvait un sur-risque de chute d'environ 75% chez les patients prenant plus de 10 médicaments (157). Cette augmentation s'explique en partie par l'effet direct de chaque médicament. Ainsi le traitement antihypertenseur provoquerait des épisodes d'hypotension orthostatique, les traitements psychotropes altérerait l'état de vigilance du patient.

1.4.4.3 Capacités physiques et handicap

Plusieurs auteurs ont mis en évidence une association négative entre le nombre de médicaments consommés et les capacités physiques des patients. Dans l'étude Rawle et al (158) en 2018, la polymédication est plus marquée chez les patients avec une capacité physique plus faible. Les performances physiques ont été évaluées par des tests de levée de chaise, d'équilibre, par la vitesse de marche et par la force de préhension. George et al (159) en 2017 retrouvaient des résultats comparables, la vitesse de marche

et le test de « walking while talking » donnent des résultats moins bons chez les patients polymédiqués.

La polymédication est aussi accrue chez les personnes dépendantes. Wang et al relevaient des scores ADL (« activities of daily living ») plus altérés chez les patients polymédiqués (160).

1.4.4.4 Troubles cognitifs

Plusieurs études ont montré que les patients atteints de troubles cognitifs consomment davantage de médicaments. Dans l'étude cas-témoins coréenne (161) de 2017 la polymédication apparaissait plus fréquente chez les patients déments. Une cohorte européenne de 2018 (162) de résidents en maison de retraite confirmait l'association entre polymédication excessive et déclin cognitif.

Cette corrélation s'explique par :

1. certains médicaments qui ont une action directe sur la vigilance des patients (psychotropes, anticholinergique)
2. davantage de morbidités chez les patients avec troubles cognitifs responsable d'une polymédication accrue.

1.4.4.5 Hospitalisations

Chez les personnes âgées, l'augmentation des séjours hospitaliers favorise la polymédication. Lu et al publient en 2015, une étude (163) constatant une augmentation des hospitalisations de : 18% pour le groupe de 5 – 9 médicaments, 54% pour le groupe de plus de 10 médicaments. Des résultats similaires (164) ont été confirmés en 2018 chez les résidents en EHPAD et chez les patients atteints de démence. La durée d'hospitalisation est aussi plus longue chez les patients polymédiqués (131),(165).

1.4.4.6 Mortalité

Une méta-analyse (166) publiée par Leelakanok en 2017, regroupant 47 articles relevait une association positive entre la polymédication et la mortalité toutes causes. Cette mortalité est d'autant plus importante que le nombre de médicaments concomitants est élevé.

En dépit des bonnes intentions pour soigner les pathologies complexes, la polymédication excessive engendre de multiples inconvénients : inobservance, interactions médicamenteuses, effets indésirables, chutes, capacités physiques altérées, troubles cognitifs, hospitalisations et décès.

1.4.5 Médicaments impliqués dans la polymédication en population générale

En France, en 2014 l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament) publiait les médicaments les plus vendus sont par ordre décroissant : les antalgiques de pallier 1 et 2, les bêta-lactamines, la vitamine D, les antiagrégants plaquettaires, les antispasmodiques, les antidiabétiques, les antiulcéreux, les hypnotiques, les antihypertenseurs et les statines (167bis).

Aux États-Unis, l'analyse de 2018 des bases de données fournissait des résultats différents. Les classes médicamenteuses les plus prescrites sont par ordre décroissant : les antihypertenseurs, la L-THYROXINE, les statines, les anti-diabétiques, les antiulcéreux et les antalgiques (167).

A travers ces 2 rapports économiques, avec des disparités observées de part et d'autres sur les prescriptions des médicaments, il en résulte qu'une définition universelle de la polymédication apparaît fort complexe à statuer. Les molécules impliquées diffèrent en fonction des recommandations de chaque pays, des systèmes nationaux de santé et des caractéristiques des cohortes étudiées. On comprend plus aisément pourquoi c'est compliqué d'arrêter une qualification consensuelle adoptée par tous les pays, du fait de leurs politiques nationales de santé différentes.

1.5 Polymédication chez les patients PR

1.5.1 Comment est définie la polymédication chez les patients PR ?

Comme exposé précédemment, il n'existe pas de définition ni universelle ni spécifique de la polymédication chez les patients atteints de PR. Cette qualification est laissée à la libre appréciation des investigateurs de chaque étude.

Ainsi, Bechman et al et Filkova et al (168),(169) prennent en compte tous les médicaments prescrits. Dans ses calculs, les patients sont répartis en 3 groupes, en fonction d'un seuil de consommation : G1 : 0 - 5 médicaments, G2 - entre 6 et 9 médicaments et G3 : plus de 10 médicaments. Gonzalez-Gamboa et al et Lourenço et al incluent tous les traitements et retiennent par contre le seuil de 3 médicaments (170), (171). Bagatini et al comptabilisent tous les médicaments et caractérisent la polymédication dès lors qu'un patient consomme plus de 6 médicaments à un moment donné (172).

Les méthodes d'évaluation de la polymédication de la PR diffèrent selon les études et sont auteurs dépendants. En absence d'une définition unanime, le seuil de 5 médicaments concomitants est fréquemment retenu dans les études comme base de calcul de la polymédication. Les auteurs sont globalement d'accord pour intégrer les traitements de la PR dans l'évaluation. En dépit de ces convergences, les disparités subsistent et ne facilitent pas les comparaisons des différents travaux.

1.5.2 Epidémiologie de la polymédication chez les patients PR

Les maladies chroniques notamment la polyarthrite rhumatoïde s'exposent davantage au risque de polymédication, des médicaments pour soigner la maladie et pour traiter les comorbidités associées. Cependant, peu d'études sur cette problématique sont disponibles et facilement exploitables par leur hétérogénéité de construction. La prévalence de la polymédication chez les patients atteints de PR reste à ce jour

insuffisamment évaluée ou non validée par tous. Ainsi, dans une cohorte de patients PR débutant un traitement de fond biologique, Bechman et al (168) quantifiaient en 2019 que 36% de patients prennent plus de 5 médicaments. Dans l'étude de Filkova et al (169) en 2017 40,2% des patients, souffrant de PR à tous stades, consomment plus de 5 médicaments. Dans les travaux de Gomides et al (173) portant sur de 792 patients, 67,9% ont une prescription d'au moins 5 médicaments. L'enquête malaysienne (174) de Ma confirmait en 2019 sur 200 patients, 64,5% ont dans leurs traitements, plus de 5 médicaments.

Dans la cohorte ESPOIR, Benamar et al constataient, après l'exclusion des DMARDs et des antalgiques, une consommation moyenne de 1,49 molécule. 14,9% des patients prennent plus de 2 médicaments et 6,4% en ont plus de 5 (175bis).

Ces écarts de prévalence s'expliquent par des choix différents de chaque équipe dans la qualification de la polymédication, dans la méthodologie de recueil de critères mais aussi dans la sélection des cohortes avec pour chacune des spécificités cliniques propres (âge, activité de la maladie).

	Bechman 2019	Filkova 2017	Gomides 2019	Ma 2019	Benamar 2020
Pays	Grande-Bretagne	Grande-Bretagne	Brésil	Malaisie	France
Prévalence de la polymédication	36%	40,2%	67,9%	64,5%	6,4%
Seuil retenu	Plus de 5	Plus de 5	Plus de 5	Plus de 5	Plus de 5
Médicaments retenus	Tous les médicaments DMARD inclus	Tous les médicaments DMARD inclus	Non défini	Tous les médicaments DMARD inclus	Exclusion des DMARD

Figure 6 : Tableau récapitulatif de la prévalence de la polymédication dans la polyarthrite rhumatoïde

Il n'existe pas de définition consensuelle de la polymédication chez les patients PR, chaque définition est à libre appréciation de chaque auteur. Il est donc difficile de dégager des données chiffrées précises sur la prévalence de la polymédication et les médicaments impliqués.

1.5.3 Médicaments les plus souvent utilisés au cours de la PR

Nous disposons de plusieurs études sur la répartition des médicaments impliqués dans la polymédication chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Dans leur étude d'une cohorte britannique de 348 patients PR, Treharne et al (175) ont publié en 2007 les répartitions suivantes :

- Les traitements prescrits pour la PR :
 1. Méthotrexate (56,3%),
 2. Dérivés de la codéine (38%),
 3. Prednisone (31,3%),
 4. Sulfasalazine (28,4%),
 5. AINS (19,5%)
 6. Anti-TNF α avec seulement 9,8%.

- Les médicaments pour la prise en charge des autres comorbidités
 1. IPP (26,4%),
 2. IEC (26,1%),
 3. ARA2 (26,1%),
 4. Diurétiques (24,7%),
 5. Bisphosphonates (22,7%),
 6. Statines (17,8%) (175).

Dans leurs travaux d'une cohorte brésilienne de 1117 patients PR, Gomides et al (173) ont rédigé en 2019 des résultats différents de répartition :

1. DMARD synthétiques (90,9%),
2. Vitamine D (63,8%),
3. Acide folique (61,1%),
4. Corticoïdes (47%),
5. Antihypertenseurs (47%),
6. Traitements de fond biologique (35,7%).

Dans leurs études d'une cohorte malaysienne de 200 patients PR, Ma et al (174) publiaient les résultats de répartition des médicaments dans le traitement de comorbidités de la PR suivants :

1. Statines (54,5%),
2. Antiulcéreux (33,5%),
3. Inhibiteurs calciques (29,5%)
4. Antidiabétiques (26,0%)
5. IEC (15,5%)

Dans la cohorte ESPOIR (175bis) les classes médicamenteuses les plus représentées à l'inclusion sont dans l'ordre :

1. Catégorie cardiovasculaire (27%) (Antihypertenseurs, antiagrégants, anticoagulants et hypolipémiants)
2. Catégorie endocrinienne ou métabolique (21%),
3. Catégorie digestive (20%) (Laxatifs et IPP principalement)
4. Psychotropes (14%)

	Treharne 2007	Gomides 2019	Ma 2019	Benamar 2019
Pays	Grande-Bretagne	Brésil	Malaisie	France
Traitements de la PR	Méthotrexate (56,3%) Dérivés de la codéine 38,0%) Prednisone (31,3%) Sulfasalazine (28,4%) AINS (19,5%) Anti-TNF α (9,8%)	DMARD synthétiques (90,9%) Corticoïdes (47%) Traitements de fond biologique (35,7%).	Pas de donnée	Pas de donnée
Traitements des comorbidités	IPP (26,4%) IEC et ARA2 (26,1%) Diurétiques (24,7%) Bisphosphonates (22,7%) Statines (17,8%)	Vitamine D (63,8%) Acide folique (61,1%) antihypertenseurs (47%)	Statines (54,5%) Antiulcéreux (33,5%) Inhibiteurs calciques (29,5%) Antidiabétiques (26,0%) IEC (15,5%) (175)	Catégorie cardiovasculaire 27% Catégorie endocrinienne ou métabolique 21%, Catégorie digestive 20% Psychotropes 14%

Figure 7 Tableau récapitulatif des médicaments fréquemment utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde

En plus des traitements de fond, les traitements anti hypertenseurs, les traitements hypolipémiants, les antiulcéreux et les anti-ostéoporotiques sont les classes médicamenteuses les plus prescrites chez les patients atteints de PR.

Ces prescriptions sont justifiées eu égard de l'importante prévalence des comorbidités cardiovasculaires et d'ostéoporose.

ÉTUDE PERSONNELLE

2 Étude personnelle

2.1 Introduction

La polymédication définit l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments par un même patient. A ce jour, il n'existe pas de définition ni universelle ni spécifique de la polymédication (121). En absence d'une définition unanime, le seuil de 5 médicaments concomitants est fréquemment retenu dans les études comme base de calcul de la polymédication. Avec l'allongement de l'espérance de vie, le nombre de comorbidités s'accroît et favorise de fait une hausse du nombre de médicaments prescrits. Effectivement en 20 ans, la prévalence des plus de 65 ans prenant au moins 5 médicaments par jour a quadruplé, passant de 12% à 49% (147).

En dépit des bonnes intentions pour soigner les pathologies complexes, la polymédication excessive engendre de multiples inconvénients : inobservance, interactions médicamenteuses (176),(177), effets indésirables, capacités physiques altérées, chutes (178),(179), troubles cognitifs, hospitalisations (131),(164),(165) et décès (166).

La polymédication représente un véritable enjeu de santé publique. L'augmentation de la polymédication engendre de fait des dépenses de santé (180) conséquentes. Elle favorise mécaniquement la hausse des prescriptions des médecins dont toutes ne sont pas toujours motivées (181).

Les maladies chroniques notamment la polyarthrite rhumatoïde s'exposent davantage au risque de polymédication, des médicaments pour soigner la maladie et pour traiter les comorbidités associées. Cette polymédication pourrait perturber l'efficacité des traitements de la PR et la qualité de vie du patient.

Cette revue de la littérature a pour objectifs :

- 1. Établir une synthèse des différents concepts de la polymédication dans la polyarthrite rhumatoïde.**
- 2. Étudier les conséquences de la polymédication sur l'activité clinique, fonctionnelle et sur la qualité de vie dans le cadre de la PR.**

2.2 Stratégie de recherche

2.2.1 Recherche bibliographique

Sur les bases documentaires de MEDLINE (depuis 1946), Embase (depuis 1947), Cochrane et les abstracts récents des congrès européens et américains jusqu'à février 2019, Nous réalisons une revue systématique de la littérature en utilisant les mots clés suivants :

- « many drug »
- « multiple drug »
- « multiple medication »
- « polypharmacy »
- « rheumatoid arthritis »

Nous réalisons ensuite une recherche manuelle et une analyse ciblée sur l'ensemble des articles retenus.

2.2.2 Critères d'éligibilité

Les sujets d'études anglophones ou francophones sélectionnés pour cette revue doivent répondre aux critères suivants :

1. Articles ou abstracts en rapport avec la PR sans restriction de durée ou d'activité chez l'être humain
2. Publications en lien avec les effets de la polymédication sur la PR.

Les case-reports, les éditoriaux et les méta-analyses ne sont pas retenus.

2.2.3 Sélection des études

Le premier investigateur (VD) analyse et sélectionne les articles éligibles à la revue, le deuxième investigateur (JM) valide le choix selon les critères d'inclusion et d'exclusion définis ci-dessus.

2.2.4 Recueil des données

Le premier auteur (VD) recueille des données et enregistre dans un tableau Excel. Le deuxième (JM) confirme les données extraites pertinentes qui sont réparties en :

- Caractéristiques de l'étude (auteurs, année et support de publication)
- Méthode (type d'étude, critère d'inclusion et d'exclusion)
- Intervention
- Caractéristiques de la population étudiée (âge, sexe, ancienneté de la maladie)
- Critères de jugement

2.3 Analyse statistique

Les données de DAS28 et d'HAQ des différents articles sont regroupées pour réaliser une méta-analyse via le logiciel REVMAN 5.3 software. Les données de DAS28 et d'HAQ sont réparties en deux sous-ensembles : polymédication ou sans polymédication. Ainsi Les patients des cohortes Bechman et Filkova **(168),(169)** ayant plus de 5 médicaments sont placés dans le groupe polymédication. La population de Gonzalez-Gamboa **(170)** avec plus de 3 médicaments est assignée au groupe polymédication. Le degré de significativité $p < 0,05$ est considéré comme statistiquement significatif. Les résultats des DAS28 et d'HAQ des deux groupes polymédiquées et non polymédiquées sont exprimés sous la forme de différence moyenne avec une pondération selon la méthode de l'inverse de la variance.

L'hétérogénéité entre les différents articles sélectionnés est calculée par le χ^2 du test de Cochran avec un degré de significativité à 0,05 et une mesure de l'indicateur I^2 . Les valeurs de I^2 égales à 25%, 50% et 75% représentent respectivement une hétérogénéité basse, modérée et forte.

L'ensemble des résultats est illustré sous forme de Forrest-plot. Un modèle à effets aléatoires est utilisé pour la méta-analyse lorsque l'hétérogénéité évaluée avec un modèle à effets fixes est jugée importante ($I^2 > 50\%$).

2.4 Résultats

2.4.1 Sélection des articles

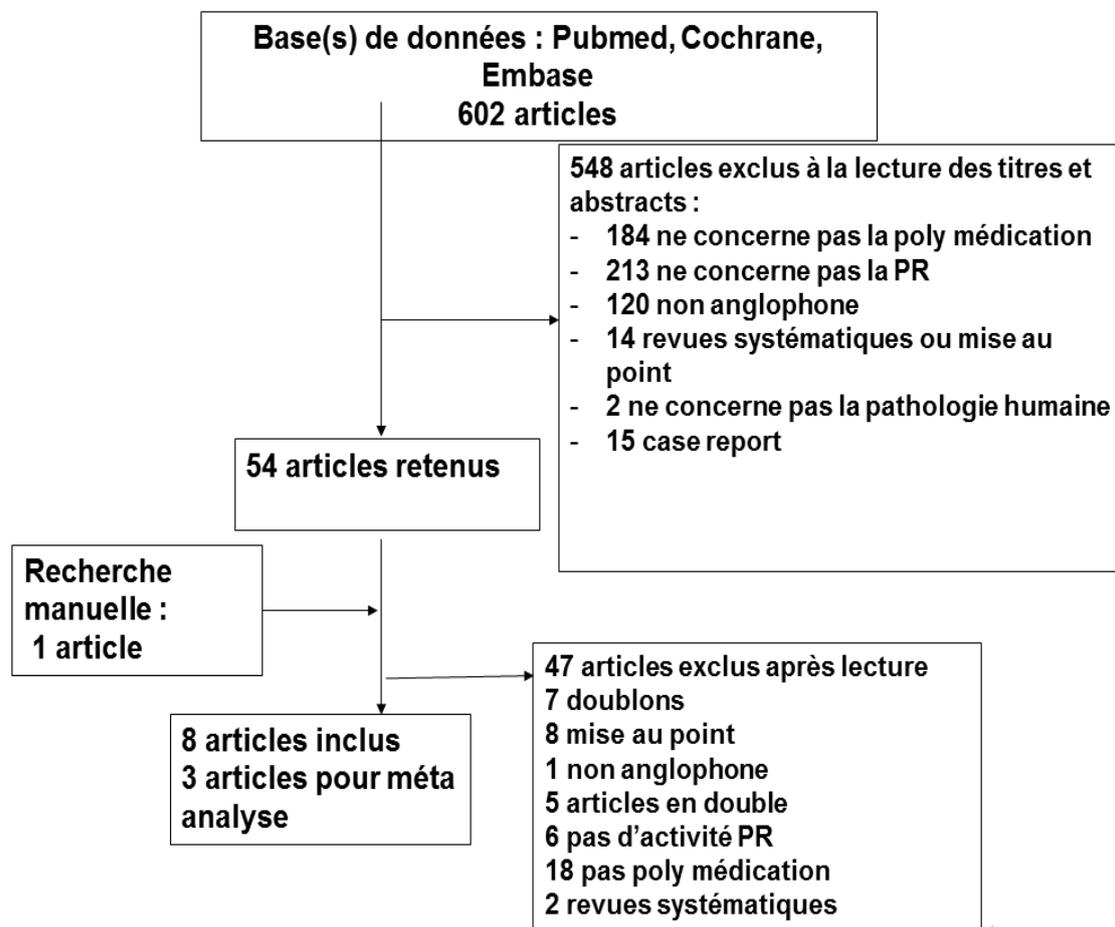


Figure 1 : Flow chart de la revue systématique de la littérature

La recherche bibliographique recense 602 documents. Après examen des titres, des abstracts et des articles, 8 publications (168),(169),(170),(171),(172),(173),(175),(182) sont confirmées pour la revue systématique, soit un panel d'étude de 24941 patients. Les publications traitant les données de DAS28 et d'HAQ sont sélectionnées pour l'élaboration d'une méta-analyse. 3 articles servent de référence pour la méta-analyse soit une population totale de 23160 patients.

2.4.2 Revue systématique de la littérature et caractéristiques des études

2.4.2.1 Caractéristiques des études

Nous retenons 8 articles dans notre revue de la littérature. Les caractéristiques des différentes études sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Auteurs et année de publication	Type d'étude	Nombre de patients	Critère d'inclusion et d'exclusion	âge moyen
Trehanne G.J 2007	Transversale	348	Toutes PR	61,3 ± 11,7
Bagatini F 2011	Cohorte prospective	103	Toutes PR sous adalimumab, infliximab, etanercept et leflunomide	56,9 ± 13,1
Gonzalez Gamboa LM 2016	Transversale	78	Patients PR, exclusion des patients avec une maladie chronique ou sous anti déprimeurs	42,0 ± 10,5
Filkova M 2017	Cohorte retrospective	1101	Toutes PR	61,3 ± 16,0
Gomides APL 2018	transversal	1117	Toutes PR avec exclusion des patients avec une décompensation d'organe aigue	56,6 (No SD data)
Lourenço 2018	Cohorte prospective	99	Toutes PR	55 ± 11,8
Cleutjens F 2018	Transversale	90	Toutes PR	69,7 ± 7,8
Bechman K 2019	Cohorte prospective	22005	Toutes PR débutant un traitement biologique	57,0 ± 12,7

Tableau 1 : Caractéristiques des articles retenus

2.4.2.2 Définition de la polymédication chez les patients PR

Comme il a été exposé, aucune définition universelle et consensuelle n'existe à ce jour pour caractériser la polymédication en population générale. De même, Il n'existe pas non plus de définition uniforme ou spécifique réservée à la polymédication chez les patients atteints de PR.

Faute de publication traitant de l'approche qualitative, la revue de la littérature se réfère pour la polymédication, exclusivement aux articles analysant l'approche quantitative.

2.4.2.2.1 Seuil de médicament

Bechman et al (168) et Filkova et al (169) dans leurs calculs répartissent leur cohorte en 3 groupes en fonction du seuil de consommation : G1 : 0 - 5 médicaments, G2 : entre 6 et 9 médicaments et G3 : plus de 10 médicaments.

Gomides et al (173) choisissent la seule limite de 5 médicaments. Gonzalez-Gamboa et al (170) retiennent quant à eux le seuil de 3 médicaments. Lourenço et al (171) et Cleutjens (182) et al privilégient le chiffre de 4 médicaments. Bagatini et al fixent la polymédication dès lors qu'un patient consomme plus de 6 médicaments à un moment donné (172).

Les méthodes d'évaluation de la polymédication de la PR reposant sur l'approche quantitative diffèrent selon les études et sont auteurs dépendants. En absence d'une définition unanime, le seuil de 5 médicaments concomitants est fréquemment retenu dans les études comme base de calcul de la polymédication. En dépit de ces convergences des disparités subsistent et ne facilitent pas les comparaisons des différents travaux.

2.4.2.3 Médicaments retenus dans le décompte de la polymédication

Les choix des médicaments retenus pour évaluer la polymédication sont différents selon les auteurs. Ainsi, Bechman et al (168) comptabilisent tous les médicaments prescrits à l'inclusion et excluent les traitements homéopathiques et les médicaments sans ordonnance (168). Filkova et al quantifient tous les médicaments prescrits lors de la dernière consultation avant l'inclusion en élimant les compléments alimentaires (169). Bagatini et al (172) incluent tous les médicaments consommés indépendamment de la durée en écartant les traitements topiques, les collyres et les préparations magistrales (« domestic formulations »). Treharne et al recueillent tous les médicaments prescrits et rajoutent les antalgiques pris sans ordonnance (175). Les autres traitements en libre-service et sans ordonnance ainsi que les compléments alimentaires sont exclus.

Lourenço et al, Cleutjens et al, Gonzalez-Gamboa et al et Gomides et al ne précisent pas la méthode pour choisir les médicaments (170),(171),(173),(182).

Il n'existe pas de liste standardisée de médicaments pour le recueil de la polymédication. Quelques variantes subsistent dans le choix de la liste, ils résident principalement dans la prise en compte des traitements sans prescription, des traitements topiques ainsi que des compléments alimentaires. Pour les traitements de la PR, la majorité des articles les comptabilise sans aucune modification dans le calcul de la polymédication. Dans le tableau ci-joint, 4 articles ne mentionnent pas la méthode de recueil des données médicamenteuses.

Auteurs et année de publication	Seuil de médicaments	Médicaments retenus	Médicaments exclus
TREHARNE G.J 2007	Non défini	Médicaments prescrits et antalgiques en libre accès	Les OTC non antalgiques, les compléments alimentaires
BAGATINI F 2011	≥6 médicaments	Médicaments prescrits et non prescrits	Traitements topiques, collyres et préparations magistrales
GONZALEZ GAMBOA LM 2016	≥3 médicaments	Non défini	Non défini
FILKOVA M 2017	3 groupes: 0-5 médicaments, 6-9 médicaments , ≥10 médicaments	Tous les médicaments prescrits	Compléments alimentaires
GOMIDES APL 2018	≥5 médicaments	Non défini	Non défini
LOURENCO 2018	≥4 médicaments	Non défini	Non défini
CLEUTJENS F 2018	≥4 médicaments	Non défini	Non défini
BECHMAN K 2019	3 groupes: 0-5 médicaments, 6-9 médicaments , ≥10 médicaments	Tous les médicaments prescrits	Topiques, homéopathies, non prescrits

Tableau 2 : Définitions de la polymédication dans chaque article
OTC : « over the counter » = traitements en libre accès

2.4.2.4 Médicaments impliqués dans la polymédication chez les PR

L'analyse des différentes cohortes envoie une photographie des différents traitements consommés par les patients atteints de PR. Nous relevons de fortes disparités entre

études qui s'expliquent par des recommandations spécifiques de chaque pays, des caractéristiques de chaque cohorte, de la méthodologie de recueil des médicaments et de l'année de publication.

En 2007, Treharne et al ont publié les répartitions suivantes :

- Les traitements prescrits pour la PR :
 1. Méthotrexate (56,3%)
 2. Dérivés de la codéine (38%)
 3. Prednisone (31,3%)
 4. Sulfasalazine (28,4%)
 5. AINS (19,5%)
 6. Anti-TNF α avec seulement 9,8%.
- Les médicaments pour la prise en charge des autres comorbidités
 1. IPP (26,4%)
 2. IEC (26,1%)
 3. ARA2 (26,1%)
 4. Diurétiques (24,7%)
 5. Bisphosphonates (22,7%)
 6. Statines (17,8%) (175)

Bagatini et al (**172**) ont ciblé les médicaments pris occasionnellement pour les maladies non chroniques. Les traitements les plus représentés sont :

1. AINS (17,6%)
2. Antalgiques (17,6%)
3. Corticoïdes (15,8%)
4. Antibiotiques (15,7%)

Dans leurs travaux d'une cohorte brésilienne de 1117 patients PR, Gomides et al (**173**) ont rédigé en 2019 des résultats différents de répartition :

1. DMARD synthétiques (90,9%)
2. Vitamine D (63,8%)
3. Acide folique (61,1%)

4. Corticoïdes (47%)
5. Antihypertenseurs (47%)
6. Traitements de fond biologique (35,7%)

Les classes médicamenteuses les plus fréquemment observées dans le traitement des comorbidités de la PR sont les antihypertenseurs, les traitements hypolipémiants, les antiulcéreux et les antiostéoporotiques.

2.4.2.5 Association polymédication et comorbidités

Plusieurs études ont démontré qu'un nombre élevé de morbidités favorise mécaniquement l'augmentation des prescriptions. Une enquête en 2007 (175) d'une cohorte anglaise constatait une corrélation positive entre le nombre de comorbidités et la quantité de médicament consommés ($r=0,51$, $p<0,001$). Cette association est d'autant plus marquée avec une PR ancienne en particulier chez les personnes âgées.

Bechman et al confirment ces résultats avec une corrélation positive entre le nombre de médicaments et le score RDCI ($r=0,41$ $p<0,001$).

Les analyses de Gomides et al (173) confortent ces observations. La prévalence des patients prenant plus de 5 médicaments est de 26,7% chez les patients sans comorbidité, 68,1% pour ceux avec 1 ou 2 comorbidités et 92,2% chez les patients ayant plus de 3 comorbidités.

L'étude récente de la cohorte ESPOIR en 2020 de Benamar et al consolide aussi la relation linéaire entre le nombre de médicaments et les scores de comorbidités.

En résumé, l'accroissement du nombre de prescriptions est en forte interdépendance avec l'augmentation des morbidités.

Les études sont concordantes sur le sujet et retrouve une corrélation positive entre le nombre de comorbidités et le quantité de prescriptions.

2.4.2.6 Impact de la polymédication sur l'activité clinique et fonctionnelle de la PR

2.4.2.6.1 Impact de la polymédication sur l'activité clinique de la PR

L'enquête rétrospective de Filkova et al (169) enregistre des DAS28 moyens plus importants à l'inclusion chez les patients ayant plus de 10 médicaments en comparaison aux autres groupes :

- G1 : 0 - 5 médicaments : 3,33
- G2 : 6 et 9 médicaments : 4,06
- G3 : plus de 10 médicaments : 4,24

Dans cette même cohorte, la présence des corrélations positives, polymédication - DAS28 ($r=0,26$, $p<0,001$) et polymédication - ancienneté de la PR ($r=0,14$, $p<0,001$), vont dans le même sens que les résultats précédents.

Bechman et al (168) retrouvent des résultats similaires avec des score DAS28 plus élevés dans le groupe plus de 10 médicaments :

- G1 : 0 - 5 médicaments : 6,10
- G2 : 6 et 9 médicaments : 6,25
- G3 : plus de 10 médicaments : 6,23

La polymédication influence la réponse thérapeutique à l'introduction d'une biothérapie.

Les patients prenant moins de cinq médicaments répondent mieux aux traitements biologiques avec confirmation d'un DAS28 inférieur à 3,2 et d'une amélioration sensible d'au moins 1,2 point. En revanche dans le groupe des patients ayant plus de 10 médicaments, le pourcentage de non répondeur à l'introduction d'un bDMARD est le plus élevé. Le taux d'absence de réponse est moins élevé. L'absence de réponse est quantifiée par une amélioration du DAS28 inférieur à 0,6 ou avec un DAS28 persistant à plus de 5,1 avec une variation comprise entre 0,6 et 1,2.

DAS28 à JN	Amélioration du DAS28 par rapport à J0		
	> 1,2	< 1,2 - > 0,6	≤ 0,6
≤ 3,2	Bon répondeur	Répondeur modéré	Non répondeur
> 3,2 - ≤ 5,1	Répondeur modéré	Répondeur modéré	Non répondeur
> 5,1	Répondeur modéré	Non répondeur	Non répondeur

Tableau 3 : Définition des différentes réponses EULAR à l'introduction d'un traitement biologique

Les différents taux de réponse sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

	Nombre de médicaments		
	≤ 5	6 à 9	≥ 10
Pourcentage de non réponse	18%	21%	24%
Pourcentage de réponse moyenne	48%	54%	53%
Pourcentage de bonne de réponse	34%	25%	23%

Tableau 4 : Taux de réponse à l'introduction d'un bDMARD dans l'article de BECHMAN

En revanche, Gonzalez-Gamboa et al (170) ne constatent pas de différence objective de DAS28 à l'inclusion entre les groupes ayant plus et moins de 3 médicaments (DAS28 3,26 contre 3,17 ; p=0,30).

Ces mesures en comparaison avec celles publiées par les autres investigateurs peuvent s'expliquer par les critères d'inclusion et d'exclusion. Effectivement les patients avec des comorbidités sont exclus de l'étude de Gonzalez-Gamboa.

Treharne et al (175), en analysant une cohorte de 348 PR avec la même méthodologie que ses confrères Filkova et al, observent initialement des corrélations positives entre :

- DAS28 et nombre de médicaments (r=0,17 p<0,01)
- Ancienneté de la PR et nombre de médicaments (r=0,19 p<0,001)

En revanche, après ajustement sur le nombre de comorbidités, ils ne constatent plus les 2 corrélations récemment consignées (r=0,06 p=0,17).

L'analyse documentaire relève des résultats discordants dans les études d'impact de la polymédication sur l'activité de la PR.

Globalement, les études confirment une corrélation entre le DAS28 et le nombre de médicaments consommés à l'exception d'un article qui, après ajustement sur le nombre de comorbidités, annule cette corrélation.

2.4.2.6.2 Impact de la polymédication sur le handicap fonctionnel de la maladie

Les études évaluaient l'activité fonctionnelle via le questionnaire HAQ (« health assessment questionnaire »). Un HAQ élevé illustre une incapacité fonctionnelle plus importante.

L'enquête rétrospective de Filkova et al (169) identifie des HAQ moyens plus importants à l'inclusion chez les patients ayant plus de 10 médicaments en comparaison aux autres groupes ($p < 0,0001$) :

- G1 : 0 - 5 médicaments : 1,02
- G2 : 6 et 9 médicaments : 1,66
- G3 : plus de 10 médicaments : 2,04

Bechman et al (168) constatent des résultats similaires avec des score HAQ plus accentués dans le groupe plus de 10 médicaments ($p < 0,0001$) :

- G1 : 0 - 5 médicaments : 1,77
- G2 : 6 et 9 médicaments : 2,05
- G3 : plus de 10 médicaments : 2,19

Les travaux de Gomides et al (173) révèlent une polymédication plus fréquente chez les patients avec un HAQ supérieur à 1,0.

En revanche, Gonzalez-Gamboa et al (170) ne confirment pas de différence objective de HAQ à l'inclusion entre les groupes ayant plus et moins de 3 médicaments (HAQ 0,81 contre 0,26 ; $p = 0,30$). Ces mesures en comparaison avec celles publiées par les autres investigateurs peuvent s'expliquer par les critères d'exclusion trop restreints.

Treharne et al (175) observent initialement une corrélation positive entre HAQ-nombre de médicaments ($r=0,17$ $p<0,01$). Mais après ajustement sur le nombre de comorbidités, ils ne constatent plus cette corrélation.

Les résultats sur le handicap fonctionnel sont similaires aux données sur l'activité clinique de la maladie. Globalement, les études confirment une corrélation entre le HAQ et le nombre de médicaments consommés à l'exception d'un article qui, après ajustement sur le nombre de comorbidités, annule cette corrélation.

2.4.2.6.3 Autres impacts de la polymédication sur la PR

Comme décrit dans l'introduction, la polymédication est associée à de nombreuses complications en population générale.

Filkova et al (169) constatent une association non linéaire chez les PR entre la quantité de médicaments prescrits et le nombre d'hospitalisations inopinées. Les patients ayant plus de 10 médicaments ont 3 fois plus de risque d'être hospitalisés que ceux ayant moins de 5 médicaments (HR 3,1 [2,1-4,5]). L'étude mentionne un sur-risque d'hospitalisation de 70% (HR 1,7 [1,2-2,4]) pour les patients sous corticoïdes, ceux sous csDMARD ou bDMARD n'en courent pas.

Dans cette étude les motifs d'hospitalisation les plus fréquents sont les infections (28,9%), les troubles neurologiques (13%), les traumatismes (10%), les complications cardiovasculaires (8%) et les poussées de PR (5,8%). La polymédication augmente la fréquence des séjours hospitaliers sans modifier fondamentalement la répartition établie ci-dessus. En résumé la polymédication n'est pas en soi un motif d'hospitalisation.

Les effets secondaires graves sont plus fréquents chez les patients polymédiqués. Bechman et al (168) démontrent un sur-risque de 49% et de 27% respectivement pour les patients ayant plus de 10 médicaments et ceux ayant entre 6 et 9. Ceci est après ajustement sur l'âge, le sexe, le tabac, l'IMC, l'activité de la maladie et le RDCI. En synthèse, les auteurs résumant un sur risque de 13% de développer un effet indésirable grave, pour chaque médicament supplémentaire pris.

Les patients polymédiqués ont 3 fois plus de risque de présenter des interactions médicamenteuses (RR 3,72 [0,64-21,58]) (172). Le méthotrexate est identifié comme l'une des molécules les plus pourvoyeuses d'interactions médicamenteuses avec les IPP et les AINS, par Bagatini et al dans une cohorte brésilienne de PR (172).

Lourenço et al (171) constatent une augmentation du risque de chutes chez les PR polymédiquées, 57,8% des PR prenant plus de 4 médicaments contre 31,0% des en prenant moins de 4 ($p=0,018$).

La polymédication a aussi un impact sur la qualité de vie des PR. Gonzalez-Gamboa et al confirment cette altération évaluée par le score INCAVISA («Health-Related Quality of Life Inventory for Latin American Patients») (170).

Cleutjens et al (182) étudient la fragilité chez les patients PR à travers l'index GFI (GRONINGEN FRAILTY INDICATOR). Le GFI est un questionnaire comportant 15 items pour mesurer les capacités physiques, cognitives et psychologiques. Un score GFI ≥ 4 correspond à un état de fragilité globale. Les investigateurs ne constatent pas une augmentation de la fragilité chez les patients prenant plus de 4 médicaments.

Auteurs et année de publication	Activité clinique	Activité fonctionnelle	Association PM/comorbidités	Autres impacts
TREHARNE G J 2007	Pas d'association PM et DAS 28 ($r=0,06$, $p=0,17$)	Pas d'association PM et HAQ ($r=0,06$, $p=0,17$)	Association entre PM et comorbidités ($r=0,51$ $p<0,001$)	Association entre PM et âge ($r=0,22$, $p<0,0001$)
BAGATTINI F 2011	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Hausse du nombre d'interractions médicaments chez les patients PM
GONZALEZ GAMBOA LM 2016	Pas de différence de DAS28 entre le groupe PM et absence de PM	Pas de différence d'HAQ entre le groupe PM et absence de PM	Non renseigné	Qualité de vie dégradée mesurée par l'INCAVISA chez les patients PM
FLKOVA M 2017	Corrélation PM/DAS28 ($r=0,26$, $p<0,001$) Corrélation PM/ancienneté PR ($r=0,14$ $p<0,001$)	HAQ plus élevé dans les groupes polymédiqués	Non renseigné	Hospitalisation plus fréquente si PM
GOMIDES APL 2018	Non renseigné	Polymédication plus fréquente chez les patients avec un HAQ >1	La polymédication est plus fréquente chez les patients comorbides	Non renseigné
LOURENCO 2018	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Hausse du risque de chute chez les patients PM
CLEUTJENS F 2018	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Pas d'augmentation de la fragilité mesuré par le GFI chez les patients PM
BECHMAN K 2019	DAS28 plus élevé dans les groupes polymédiqués Moins bonne réponse à l'introduction d'un biologique dans les groupes PM	HAQ plus élevé dans les groupes polymédiqués	Corrélation positive entre le nombre de médicaments et le score RDCI ($r=0,41$, $p<0,001$)	Effets indésirables graves plus fréquents chez les patients PM

Tableau 5 : Tableau récapitulatif de l'impact de la polymédication chez les PR

2.4.3 Méta-analyse

Nous avons sélectionné 3 études (168),(169),(170) dans cette méta-analyse soit un panel de 8367 patients dans le groupe polymédication et 14793 dans le groupe non polymédiqué. La définition de la polymédication n'est pas unique et auteur dépendant. L'ensemble des caractéristiques des études et de la population sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Etude	GONZALEZ-GAMBOA et al 2016	FILKOVA et al 2017	BECHMAN et al 2018
Nombre de patients	24 PP 30 sans PP	443 PP 658 sans PP	7900 PP 14105 sans PP
Age moyen (EC) en année	45 (9,58) PP 39 (11,01) sans PP	66,9 (13,8)PP 57,6 (16,3) sans PP	61 (11) PP 55 (13) sans PP
Pourcentage de femme	100%	81,70%	75,90%
Durée moyenne de la maladie en année	3 (9,89) PP 3 (5,44) sans PP	12,35 (11,30) PP 9,15 (8,66) sans PP	12 (5-20, 6-21) PP 9 (4-16) sans PP
Définition PP	≥3 médicaments	≥6 médicaments	≥6 médicaments
Compte des médicaments	ND	Tous les médicaments DMARD inclus	Tous les médicaments DMARD inclus
DAS28 à baseline	3,26 (1,48) PP 3,17 (1,23) sans PP	4,11 (1,51) PP 3,33 (1,6) sans PP	6,24 (1,20) PP 6,10 (1,25) sans PP
HAQ à baseline	0,81 (0,57) PP 0,38 (0,64) sans PP	1,76 (0,79) PP 1,02 (0,9) sans PP	2,07 (0,58) PP 1,77 (0,7) sans PP

PP : polymédication, ND : non défini, EC : écart type
Tableau 6 : caractéristiques de la population incluse dans la méta-analyse

2.4.3.1 DAS28

Les DAS28 moyens de chaque étude à l'inclusion sont analysés et collectés. Ils sont répartis en 2 groupes, avec polymédication ou sans polymédication. Les DAS28 sont ensuite « poolés » pour méta-analyse. Un modèle à effets fixes est initialement utilisé, par la suite nous avons privilégié un modèle à effets aléatoires pour mieux répondre à l'importante hétérogénéité. La méta-analyse fournit un score DAS28 plus élevé mais non statistiquement significatif avec une différence de DAS28 à 0,37 (IC 95% -0,16 - 0,90, p=0,17). Cette méta-analyse présente une importante hétérogénéité justifié avec un I² à 95% et un test de Cochran significatif (p<0,00001).

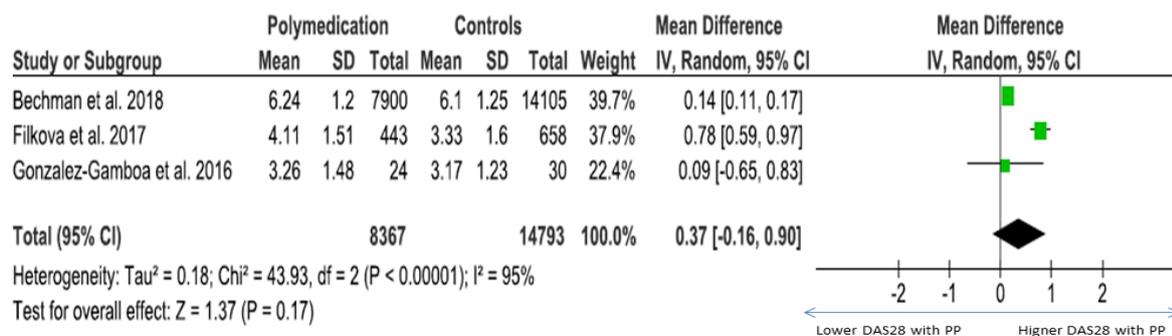


Figure 2 : Résultat de la méta-analyse étudiant l’impact de la polymédication sur le DAS28

Nous avons construit une nouvelle méta-analyse devant cette forte hétérogénéité en excluant l’article de Gonzalez-Gamboa (170). Dans cette étude la polymédication est évaluée différemment, les patients avec des comorbidités sont exclus. Cette nouvelle méta-analyse s’appuie sur 2 articles soit un panel de 23106 patients (8343 dans le groupe polymédication et 14763 dans l’autre groupe). On retrouve un score DAS28 plus élevé dans le groupe polymédication mais non statistiquement significatif avec une différence de DAS 28 à 0,45 (IC 95% -0,17 – 1,08, p=0,16). Cette méta analyse confirme comme la précédente une hétérogénéité marquée avec un I² à 98% et un test de Cochran significatif (p<0,00001).

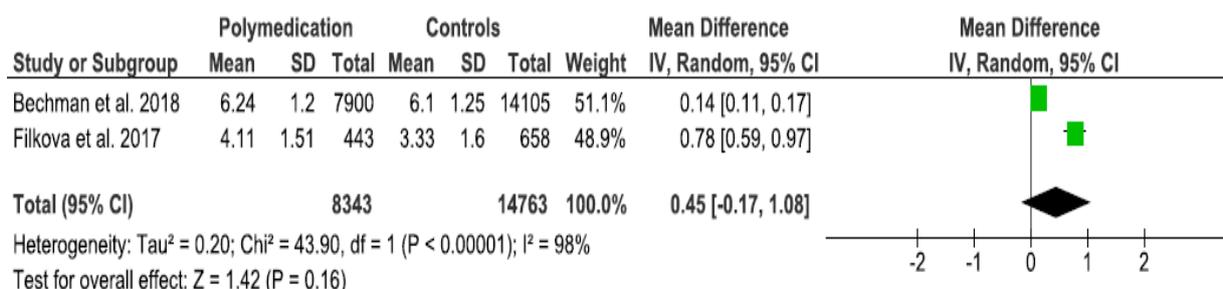


Figure 3 : Résultat de la méta-analyse étudiant l’impact de la polymédication sur le DAS28 après exclusion de l’article de Gonzalez-Gamboa

2.4.3.2 HAQ

Les HAQ moyen de chaque étude à l’inclusion sont collectés et regroupés selon la même méthode que pour le score DAS28. La méta-analyse met en évidence une augmentation significative du score HAQ de 0,49 point (IC 95% 0,14-0,84, p=0,006). Elle présente une

importante hétérogénéité notée avec un I^2 à 97% et un test de Cochran significatif ($p < 0,00001$).

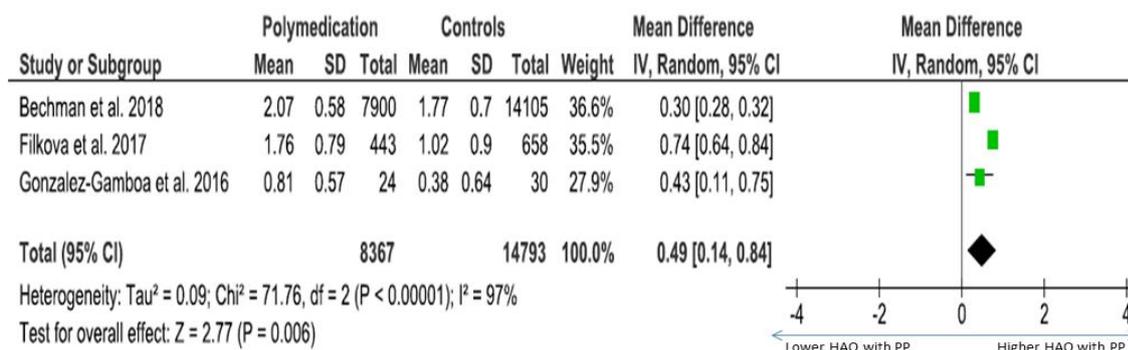


Figure 4 : Résultat de la méta-analyse étudiant l'impact de la polymédication sur le HAQ

Nous réalisons à posteriori une seconde méta-analyse en excluant l'article de Gonzalez-Gamboa (170) pour les mêmes raisons définies précédemment.

La nouvelle méta-analyse sur deux articles consolide une différence significative du score HAQ plus élevé à 0,52 (IC 95% 0,09-0,95, $p = 0,02$). Elle présente aussi une importante hétérogénéité avec un I^2 à 99% et un test de Cochran significatif ($p < 0,00001$).

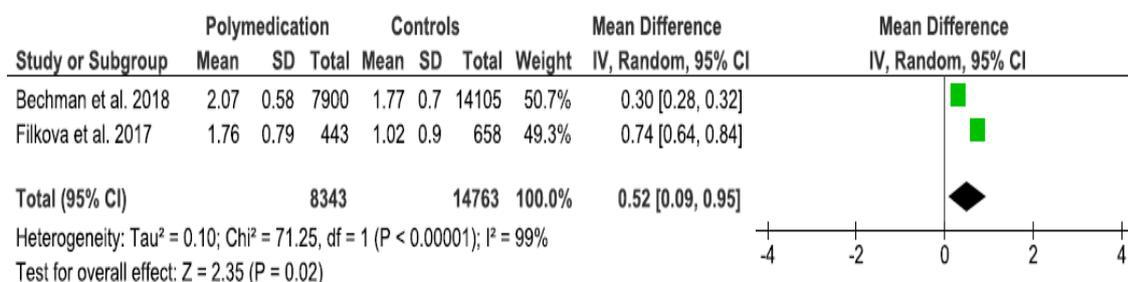


Figure 5 : Résultat de la méta-analyse étudiant l'impact de la polymédication sur le HAQ après exclusion de l'article de Gonzalez-Gamboa

2.4.3.3 Hétérogénéité de la méta-analyse

Les résultats obtenus des méta-analyses sont très hétérogènes. L' I^2 est supérieur à 90% pour toutes les analyses. Cette hétérogénéité a plusieurs origines possibles :

1. La polymédication est évaluée différemment par les différentes publications, notamment en critère de seuil :
 - a. 6 médicaments pour Bechman et Filkova (168,169)

- b. 3 médicaments pour Gonzalez-Gamboa (170)
2. Les caractéristiques hétéroclites des différentes cohortes choisies :
 - a. Bechman (168) intègre des patients PR en poussée avec initiation d'un traitement de fond biologique
 - b. La population de Filkova englobe des PR à tous stades (169)
 - c. Gonzalez-Gamboa exclut de son panel les patients PR ayant d'autres pathologies chroniques.
3. La méta-analyse s'appuie sur un faible nombre de publications et d'un panel de 23160 patients dont la très majorité (22005 patients) provient de l'étude de Bechman.

2.5 Discussion

Cette revue systématique de la littérature avec méta-analyse est la première étude à notre connaissance qui analyse et évalue l'impact de la polymédication sur l'activité clinique et sur le handicap fonctionnel dans la polyarthrite rhumatoïde.

Les méthodes d'évaluation de la polymédication dans la PR reposent exclusivement sur l'approche quantitative. A défaut d'une définition uniforme, les seuils choisis pour les études sont compris entre 3 et 6 médicaments. Le seuil de 5 médicaments est le plus fréquemment retenu comme base de calcul de la polymédication en population PR et en population générale (121).

Il n'existe pas de liste standardisée de médicaments qui sert de base de référence pour le recueil de la polymédication. Des variantes sont introduites dans la liste mais elles n'influencent peu. Les traitements de la PR sont bien comptabilisés dans le calcul de la polymédication.

Par conséquent, la prévalence de la polymédication chez les patients atteints de PR est difficile à quantifier avec justesse devant l'absence d'une définition consensuelle.

Notre étude consolide une corrélation entre la quantité des médicaments et le nombre de comorbidités chez les patients atteints de PR.

Plusieurs études en population générale constatent cette même association **(131),(150)**. De même, la polymédication semble aussi refléter le nombre de comorbidités chez les PR. Quantifier les médicaments permettrait aussi d'évaluer et de pondérer la gravité de chaque comorbidité. Une hypertension artérielle prise en charge par une trithérapie est probablement plus sévère que lorsqu'elle est traitée par une seule classe de médicament. La polymédication peut servir dans certains cas comme moyen substitutif pour évaluer les comorbidités lorsque celles-ci n'ont pas pu être recueillies.

La polymédication chez les PR provoquerait une hausse du nombre de chutes **(171)**, d'interactions médicamenteuses **(172)** et de séjours hospitaliers **(169)**. On retrouve des complications similaires chez les personnes âgées polymédiquées **(131),(164),(165),(176),(177),(178),(179)**.

Sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde, plusieurs articles enregistrent des moyennes de scores HAQ et de DAS28 qui sont plus élevées chez les patients polymédiqués. Un article édite des résultats mettant en avant une corrélation positive entre les scores HAQ et DAS28 et le nombre de médicaments **(169)**. Notre méta-analyse confirme aussi un accroissement du score HAQ et une hausse non significative du DAS28 chez les PR polymédiqués. Une polyarthrite rhumatoïde plus sévère nécessiterait davantage d'antalgiques et une prise en charge médicamenteuse plus lourde des comorbidités. Cela semble refléter ainsi le concept de polymédication.

Nous retrouvons aussi des résultats similaires dans d'autres maladies auto-immunes. Cross et al confirment, dans leur étude qu'une maladie de Crohn plus sévère est moins bien contrôlée chez les patients polymédiqués **(183)**. En revanche, à l'heure actuelle, nous ne disposons d'aucune donnée d'étude sur l'impact de la polymédication dans les spondylarthrites, le lupus ou le syndrome de Goujerot-Sjogren.

Les résultats affichées dans la revue sur l'impact de la polymédication doivent être pondérés eu égard de 2 éléments :

(i) Treharne et al retrouvent, après ajustement sur le nombre de comorbidités, aucune corrélation entre :

- DAS28 et nombre de médicaments
- Ancienneté de la PR et nombre de médicaments

(ii) Les résultats fournis par les méta-analyses sont sujets à caution. Malgré un panel important de patients, les méta-analyses, insuffisamment dotées par le faible nombre d'articles et par l'importante hétérogénéité statistique, ne peuvent donc pas garantir des résultats consolidés stables et réputés exploitables.

D'autant plus, les sources d'hétérogénéité sont nombreuses et peuvent fortement influencer les résultats finaux :

- des multiples qualifications de la polymédication
- Les caractéristiques différentes entre les cohortes
- La méta-analyse faute d'avoir plus de sources s'appuie essentiellement sur le panel de Bechman

Nous notons aussi que la polymédication influence la réponse thérapeutique à l'introduction d'une biothérapie qui pourrait s'expliquer par :

1. Des comorbidités plus graves
2. Une PR plus sévère
3. Des interactions médicamenteuses plus fréquentes

3 Conclusion

Si notre étude ne répond pas par une affirmation précise et définitive aux objectifs à évaluer, elle a remarquablement contribué à éclairer, comprendre et mieux maîtriser les problématiques de la polymédication dans la polyarthrite rhumatoïde.

- A défaut d'une définition uniforme, les seuils choisis pour les études sont compris entre 3 et 6 médicaments. Le seuil de 5 médicaments est le plus fréquemment retenu comme base de calcul de la polymédication.
- Il n'existe pas de liste standardisée de médicaments qui sert de base de référence pour le recueil de la polymédication. Des variantes sont introduites dans la liste mais elles n'influencent peu. Les traitements de la PR sont bien comptabilisés dans le calcul de la polymédication exceptée dans la cohorte ESPOIR.
- Des moyennes de scores HAQ et de DAS28 qui sont plus élevées chez les patients polymédiqués. Néanmoins nos méta-analyses confirment uniquement une augmentation significative du score HAQ. Par une faible volumétrie d'articles et par l'importante hétérogénéité statistique nos résultats doivent être avec exploités avec pondération.
- La polymédication influence la réponse thérapeutique à l'introduction d'une biothérapie. Elle apparaît comme un facteur prédictif à la réponse à l'introduction d'un traitement de fond. D'autres études complémentaires seront recommandées pour consolider ce point.
- La polymédication chez les PR est corrélée avec une hausse des comorbidités, des chutes, des interactions médicamenteuses et des séjours hospitaliers.

L'analyse des ordonnances des patients atteints de PR est fondamentale pour plusieurs raisons :

1. Lister et quantifier les différentes comorbidités
2. Rechercher et mesurer le risque d'interactions médicamenteuses, d'effets indésirables et le risque de chute
3. Apprécier le retentissement clinique et fonctionnel de la PR
4. Prédire la réponse à l'introduction d'un traitement de fond

Les points 3 et 4 doivent être consolidés par d'autres études complémentaires.

De même, il sera judicieux d'évaluer l'impact d'un allègement des ordonnances des patients atteints de PR sur l'activité clinique et fonctionnelle et sur la réponse à un traitement de fond biologique.

En note finale, si des messages sont à retenir nous vous proposons :

- 1. Il y a une corrélation entre la polymédication et l'activité clinique de la PR, une interdépendance sans pouvoir confirmer avec certitude un lien de causalité.**
- 2. Il y a une corrélation entre la polymédication et le handicap fonctionnel de la PR, une interdépendance sans pouvoir confirmer avec certitude un lien de causalité.**
- 3. L'ordonnance est un outil indispensable pour une meilleure prise en charge de la PR et des comorbidités associées.**

BIBLIOGRAPHIE

1. Guillemin F. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* 1 oct 2005;64(10):1427-30.
2. Roux CH, Saraux A, Le Bihan E, Fardellone P, Guggenbuhl P, Fautrel B, et al. Rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies: geographical variations in prevalence in France. *J Rheumatol.* janv 2007;34(1):117-22.
3. Gaujoux-Viala C. Les nouvelles recommandations de la société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *La lettre du rhumatologue*, octobre 2014,N°405
4. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* juin 2017;76(6):960-77.
5. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: ACR RA Treatment Recommendations. *Arthritis Care Res.* janv 2016;68(1):1-25.
6. van Nies JAB, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, van der Helm-van Mil AHM. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden Early Arthritis Clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis.* mai 2015;74(5):806-12.
7. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *The Lancet.* juill 2004;364(9430):263-9.
8. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* janv 2016;75(1):3-15.

9. Radner H, Yoshida K, Smolen JS, Solomon DH. Multimorbidity and rheumatic conditions—enhancing the concept of comorbidity. *Nat Rev Rheumatol.* avr 2014;10(4):252-6.
10. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescore C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* janv 2013;80(1):29-33.
11. van den Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, Tjhuis GJ, Nurmohamed MT, van den Bos GAM, et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int.* avr 2017;37(4):487-93.
12. Lacaille D, Avina-Zubieta JA, Sayre EC, Abrahamowicz M. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population—closing the mortality gap. *Ann Rheum Dis.* juin 2017;76(6):1057-63.
13. Sparks JA, Chang S-C, Liao KP, Lu B, Fine AR, Solomon DH, et al. Rheumatoid Arthritis and Mortality Among Women During 36 Years of Prospective Follow-Up: Results From the Nurses' Health Study: RA and Mortality Among Women. *Arthritis Care Res.* juin 2016;68(6):753-62.
14. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* mars 2019;86(2):135-50.
15. Crowson CS, Rollefstad S, Ik Dahl E, Kitas GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* janv 2018;77(1):48-54.
16. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* janv 2014;73(1):62-8.

17. Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R61.
18. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA–DR (shared epitope) restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* janv 2006;54(1):38-46.
19. Ishikawa Y, Ikari K, Hashimoto M, Ohmura K, Tanaka M, Ito H, et al. Shared epitope defines distinct associations of cigarette smoking with levels of anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis.* nov 2019;78(11):1480-7.
20. Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, Lynch DA, Sachs PB, Pedraza IF, et al. Brief Report: Airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: Early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum.* juin 2012;64(6):1756-61.
21. Torrente-Segarra V, Bergstra S, Solomon-Escoto K, Da Silva J, Veale D, Al-Emadi S, et al. Is current smoking status and its relationship to anti-cyclic citrullinated peptide antibodies a predictor of worse response to biological therapies in rheumatoid arthritis patients? *Scand J Rheumatol.* 3 sept 2018;47(5):360-3.
22. Sivas F, Yurdakul FG, Kiliçarslan A, Duran S, Başkan B, Bodur H. Relationship Between Smoking and Structural Damage, Autoimmune Antibodies, and Disability in Rheumatoid Arthritis Patients. *Arch Rheumatol.* mars 2018;33(1):45-51.
23. Boyer J-F, Gourraud P-A, Cantagrel A, Davignon J-L, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Joint Bone Spine.* mars 2011;78(2):179-83.
24. Lee J-K, Kim H, Hong JB, Sheen SH, Han I, Sohn S. Association of acute myocardial infarction with seropositive rheumatoid arthritis in Korea: A nationwide longitudinal cohort study. *J Clin Neurosci.* juill 2020;S0967586820313102.

25. Baigent C, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, Backer GGD, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. :78.
26. Kim J-Y, Lee E-Y, Park JK, Song YW, Kim J-R, Cho K-H. Patients with Rheumatoid Arthritis Show Altered Lipoprotein Profiles with Dysfunctional High-Density Lipoproteins that Can Exacerbate Inflammatory and Atherogenic Process. PLOS ONE. 13 oct 2016;11(10):e0164564.
27. Liao KP, Gunnarsson M, Källberg H, Ding B, Plenge RM, Padyukov L, et al. Specific association of type 1 diabetes mellitus with anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. mars 2009;60(3):653-60.
28. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. Ann Rheum Dis. déc 2010;69(12):2114-7.
29. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Women Diagnosed With Rheumatoid Arthritis. Circulation. 11 mars 2003;107(9):1303-7.
30. Liao KP, Solomon DH. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 1 janv 2013;52(1):45-52.
31. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. N Engl J Med. avr 2004;350(14):1387-97.
32. Ahlers MJ, Lowery BD, Farber-Eger E, Wang TJ, Bradham W, Ormseth MJ, et al. Heart Failure Risk Associated With Rheumatoid Arthritis–Related Chronic Inflammation. J Am Heart Assoc. 18 mai 2020 ;9(10).

33. Dalbeni A, Giollo A, Bevilacqua M, Cioffi G, Tagetti A, Cattazzo F, et al. Traditional cardiovascular risk factors and residual disease activity are associated with atherosclerosis progression in rheumatoid arthritis patients. *Hypertens Res.* 27 avr 2020

34. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* mars 2015;74(3):480-9.

35. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology.* 1 oct 2009;48(10):1309-13.

36. Løgstrup BB, Olesen KKW, Masic D, Gyldenkerne C, Thrane PG, Ellingsen T, et al. Impact of rheumatoid arthritis on major cardiovascular events in patients with and without coronary artery disease. *Ann Rheum Dis.* 29 mai 2020;annrheumdis-2020-217154.

37. Peters MJL, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum.* 15 nov 2009;61(11):1571-9.

38. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis.* avr 2010;103(4):253-61.

39. Van Doornum S, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* juill 2006;54(7):2061-8.

40. McCoy SS, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Therneau TM, Roger VL, Matteson EL, et al. Longterm Outcomes and Treatment After Myocardial Infarction in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* mai 2013;40(5):605-10.

41. Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, Lymp JF, Kopecky SL, Goronzy JJ, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):R984-991.

42. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* févr 2005;52(2):402-11.

43. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. 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 Rheum.* mars 2000;43(3):522-30.

44. Staa TPV, Geusens P, Bijlsma JWJ, Leufkens HGM, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* oct 2006;54(10):3104-12.

45. Ghazi M, Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Roux C. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* févr 2012;23(2):581-7.

46. Mohammad A, Lohan D, Bergin D, Mooney S, Newell J, O'Donnell M, et al. The prevalence of vertebral fracture on vertebral fracture assessment imaging in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 1 mai 2014;53(5):821-7.

47. El Maghraoui A, Rezqi A, Mounach A, Achemlal L, Bezza A, Ghozlani I. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment. *Rheumatology.* 1 juill 2010;49(7):1303-10.

48. Stemmler F, Simon D, Liphardt A-M, Englbrecht M, Rech J, Hueber AJ, et al. Biomechanical properties of bone are impaired in patients with ACPA-positive rheumatoid arthritis and associated with the occurrence of fractures. *Ann Rheum Dis.* juill 2018;77(7):973-80.

49. Tong J, Xu S, Zong H, Pan M, Teng Y, Xu J. Correction to: Prevalence and risk factors associated with vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* juin 2020;39(6):2023-2023.

50. di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, Bianchi G, Minisola G, Muratore M, et al. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol.* juill 2004;31(7):1305-9.

51. Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, Emery P. Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 1 déc 2009;68(12):1898-901.

52. Ozen G, Pedro S, Wolfe F, Michaud K. Medications associated with fracture risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* août 2019;78(8):1041-7.

53. Coulson KA, Reed G, Gilliam BE, Kremer JM, Pepmueller PH. 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: JCR J Clin Rheumatol. juin 2009;15(4):155-60.

54. Kawai VK, Grijalva CG, Arbogast PG, Curtis JR, Solomon DH, Delzell E, et al. Initiation of Tumor Necrosis Factor α Antagonists and Risk of Fractures in Patients With Selected Rheumatic and Autoimmune Diseases: Anti-TNF and Fractures. *Arthritis Care Res.* juill 2013;65(7):1085-94.

55. Chen Y-M, Chen H-H, Huang W-N, Liao T-L, Chen J-P, Chao W-C, et al. Tocilizumab potentially prevents bone loss in patients with anticitrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. Reddy SV, éditeur. PLOS ONE. 20 nov 2017;12(11):e0188454.

56. Tada M, Inui K, Sugioka Y, Mamoto K, Okano T, Koike T. Abatacept might increase bone mineral density at femoral neck for patients with rheumatoid arthritis in clinical practice: AIRTIGHT study. Rheumatol Int. mai 2018;38(5):777-84.

57. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. Arthritis Rheum. sept 2002;46(9):2287-93.

58. Carmona-Torres JM, Cobo-Cuenca AI, Recio-Andrade B, Laredo-Aguilera JA, Martins MM, Rodríguez-Borrego MA. Prevalence and factors associated with polypharmacy in the older people: 2006-2014. J Clin Nurs. août 2018;27(15-16):2942-52.

59. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. Arthritis Res Ther. 2011;13(4):R139.

60. de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. Joint Bone Spine. mars 2017;84(2):133-40.

61. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. Mayo Clin Proc. févr 2008;83(2):181-94.

62. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic

review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology*. oct 2014;53(10):1872-85.

63. Lahaye C, Soubrier M, Mulliez A, Bardin T, Cantagrel A, Combe B, et al. Effectiveness and safety of abatacept in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in the French Society of Rheumatology's ORA registry. *Rheumatology*. mai 2016;55(5):874-82.

64. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Ostor AJK. 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*. 1 mars 2011;50(3):552-62.

65. Grøn KL, Arkema EV, Glintborg B, Mehnert F, Østergaard M, Dreyer L, et al. Risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care with abatacept, rituximab and tocilizumab in Denmark and Sweden. *Ann Rheum Dis*. mars 2019;78(3):320-7.

66. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Terry K, Kwok K, Strengholt S, et al. SAT0234 Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: safety and efficacy in open-label, long-term extension studies over 9 years. In: Saturday, 16 JUNE 2018. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2018. p. 978.1-978.

67. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. déc 2015;17(1):212.

68. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. mars 2006;54(3):692-701.

69. Din FVN, Theodoratou E, Farrington SM, Tenesa A, Barnetson RA, Cetnarskyj R, et al. Effect of aspirin and NSAIDs on risk and survival from colorectal cancer. *Gut*. déc 2010;59(12):1670-9.

70. Kuo C-N, Pan J-J, Huang Y-W, Tsai H-J, Chang W-C. Association between Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Colorectal Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2018;27(7):737-45.

71. Bernatsky S, Lee JL, Rahme E. Non-Hodgkin's lymphoma--meta-analyses of the effects of corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatories. *Rheumatology*. 13 oct 2006;46(4):690-4.

72. Raheel S, Crowson CS, Wright K, Matteson EL. Risk of Malignant Neoplasm in Patients with Incident Rheumatoid Arthritis 1980–2007 in relation to a Comparator Cohort: A Population-Based Study. *Int J Rheumatol*. 2016;2016:1-6.

73. Strangfeld A, Hyrich K, Askling J, Arkema E, Davies R, Listing J, et al. Detection and evaluation of a drug safety signal concerning pancreatic cancer: lessons from a joint approach of three European biologics registers. *Rheumatology*. 1 janv 2011;50(1):146-51.

74. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies: Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 17 mai 2006;295(19):2275.

75. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*. 1 juill 2009;68(7):1136-45.

76. Mercer LK, Lunt M, Low ALS, Dixon WG, Watson KD, Symmons DPM, et al. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. juin 2015;74(6):1087-93.

77. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol.* oct 2015;42(10):1761-6.

78. Wadström H, Frisell T, Askling J, for the Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS) Study Group. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice: A Nationwide Cohort Study From Sweden. *JAMA Intern Med.* 1 nov 2017;177(11):1605.

79. Montastruc F, Renoux C, Dell’Aniello S, Simon TA, Azoulay L, Hudson M, et al. Abatacept initiation in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a population-based comparative cohort study. *Rheumatology.* 1 avr 2019;58(4):683-91.

80. Cohen S, Curtis JR, DeMasi R, Chen Y, Fan H, Soonasra A, et al. Worldwide, 3-Year, Post-Marketing Surveillance Experience with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* juin 2018;5(1):283-91.

81. Wollenhaupt J, Lee E-B, Curtis JR, Silverfield J, Terry K, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther.* 05 2019;21(1):89.

82. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid Arthritis–Interstitial Lung Disease–associated Mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* févr 2011;183(3):372-8.

83. Cortet B, Flipo RM, Remy-Jardin M, Coquerelle P, Duquesnoy B, Remy J, et al. Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1 oct 1995;54(10):815-9.

84. Gochuico BR. Progressive Preclinical Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Arch Intern Med.* 28 janv 2008;168(2):159.

85. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum.* 12 févr 2010;62(6):1583-91.

86. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The Lung in Rheumatoid Arthritis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol.* oct 2018;70(10):1544-54.

87. Md Yusof MY, Vital EM, McElvenny DM, Hensor EMA, Das S, Dass S, et al. Predicting Severe Infection and Effects of Hypogammaglobulinemia During Therapy With Rituximab in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* nov 2019;71(11):1812-23.

88. Manfredi A, Sebastiani M, Cassone G, Colaci M, Sandri G, Ferri C. Tocilizumab for the treatment of patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung diseases: a case series. *Clin Exp Rheumatol.* avr 2018;36(2):342.

89. Ma Y, Tong H, Zhang X, Wang M, Yang J, Wu M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* déc 2019;20(1):144.

90. Zysman M, Chabot F, Devillier P, Housset B, Morelot-Panzini C, Roche N. Pharmacological treatment optimization for stable chronic obstructive pulmonary disease. Proposals from the Société de Pneumologie de Langue Française. *Rev Mal Respir.* déc 2016;33(10):911-36.

91. Mustafa M, Bawazir Y, Merdad L, Wali S, Attar S, Fathaldin O, et al. Frequency of sleep disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol Res Rev.* juill 2019;Volume 11:163-71.

92. Wali S, Mustafa M, Manzar D, Bawazir Y, Attar S, Fathaldin O, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Sleep Med.* 15 févr 2020;16(2):259-65.

93. Shen T-C, Hang L-W, Liang S-J, Huang C-C, Lin C-L, Tu C-Y, et al. Risk of obstructive sleep apnoea in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based retrospective cohort study. *BMJ Open*. nov 2016;6(11):e013151.
94. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 1 déc 2013;52(12):2136-48.
95. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and Incidence Studies of Mood Disorders: A Systematic Review of the Literature. *Can J Psychiatry*. févr 2004;49(2):124-38.
96. Timonen M. Suicides in persons suffering from rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1 févr 2003;42(2):287-91.
97. Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. juin 2005;32(6):1013-9.
98. Taylor-Gjevre R, Gjevre JA, Skomro R, Nair BV. Assessment of sleep health in patients with rheumatic disease. *Int J Clin Rheumatol*. avr 2011;6(2):207-18.
99. Matcham F, Davies R, Hotopf M, Hyrich KL, Norton S, Steer S, et al. The relationship between depression and biologic treatment response in rheumatoid arthritis: An analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 1 mai 2018;57(5):835-43.
100. Sokka T. Work disability in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. oct 2003;21(5 Suppl 31):S71-74.
101. Albers JM, Kuper HH, van Riel PL, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Gestel AM, et al. Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease. *Rheumatology*. 1 mai 1999;38(5):423-30.

102. Kronzer VL, Crowson CS, Sparks JA, Myasoedova E, Davis JM. Comorbidities As Risk Factors for Rheumatoid Arthritis and Their Accrual After Diagnosis. *Mayo Clin Proc.* déc 2019;94(12):2488-98.
103. Black RJ, Hill CL, Lester S, Dixon WG. The Association between Systemic Glucocorticoid Use and the Risk of Cataract and Glaucoma in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 15 nov 2016;11(11):e0166468.
104. Miura Y, Fukuda K, Maeda T, Kurosaka M. Gastroesophageal reflux disease in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* mars 2014;24(2):291-5.
105. Chang K-H, Hsu Y-C, Chang M-Y, Lin C-L, Wu T-N, Hwang B-F, et al. A Large-Scale Study Indicates Increase in the Risk of Epilepsy in Patients With Different Risk Factors, Including Rheumatoid Arthritis: *Medicine (Baltimore).* sept 2015;94(36):e1485.
106. Stirland LE, González-Saavedra L, Mullin DS, Ritchie CW, Muniz-Terrera G, Russ TC. Measuring multimorbidity beyond counting diseases: systematic review of community and population studies and guide to index choice. *BMJ.* 18 2020;368:m160.
107. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* janv 1987;40(5):373-83.
108. Degroot V, Beckerman H, Lankhorst G, Bouter L. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* mars 2003;56(3):221-9.
109. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. *Am J Epidemiol.* 15 mars 2011;173(6):676-82.
110. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* nov 1994;47(11):1245-51.

111. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1 févr 2011;50(2):381-8.
112. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. A Comparison of Two Comorbidity Instruments in Arthritis. *J Clin Epidemiol*. déc 1999;52(12):1137-42.
113. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity Measures for Use with Administrative Data: *Med Care*. janv 1998;36(1):8-27.
114. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi J-C, et al. Coding Algorithms for Defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data: *Med Care*. nov 2005;43(11):1130-9.
115. Groll D, To T, Bombardier C, Wright J. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *J Clin Epidemiol*. juin 2005;58(6):595-602.
116. England BR, Sayles H, Mikuls TR, Johnson DS, Michaud K. Validation of the Rheumatic Disease Comorbidity Index: RDCI Validation. *Arthritis Care Res*. mai 2015;67(6):865-72.
117. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. oct 2007;21(5):885-906.
118. Radner H, Yoshida K, Mjaavatten MD, Aletaha D, Frits M, Lu B, et al. Development of a multimorbidity index: Impact on quality of life using a rheumatoid arthritis cohort. *Semin Arthritis Rheum*. oct 2015;45(2):167-73.
119. Chu Y-T, Ng Y-Y, Wu S-C. Comparison of different comorbidity measures for use with administrative data in predicting short- and long-term mortality. *BMC Health Serv Res*. déc 2010;10(1):140.

120. Putrik P, Ramiro S, Lie E, Michaud K, Kvamme MK, Keszei AP, et al. Deriving common comorbidity indices from the MedDRA classification and exploring their performance on key outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1 mars 2018;57(3):548-54.
121. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. déc 2017;17(1):230.
122. Taghy N, Cambon L, Cohen J-M, Dussart C. Failure to Reach a Consensus in Polypharmacy Definition: An Obstacle to Measuring Risks and Impacts—Results of a Literature Review. *Ther Clin Risk Manag*. févr 2020;Volume 16:57-73.
123. Rumble RH, Morgan K. Longitudinal trends in prescribing for elderly patients: two surveys four years apart. *Br J Gen Pract*. 1994;5.
124. Onder G, Liperoti R, Foebel A, Fialova D, Topinkova E, van der Roest HG, et al. Polypharmacy and Mortality Among Nursing Home Residents With Advanced Cognitive Impairment: Results From the Shelter Study. *J Am Med Dir Assoc*. juin 2013;14(6):450.e7-450.e12.
125. Jorgensen TL, Herrstedt J, Friis S, Hallas J. Polypharmacy and drug use in elderly Danish cancer patients during 1996 to 2006. *J Geriatr Oncol*. janv 2012;3(1):33-40.
126. Fano V. Estimating the Prevalence and the Determinants of Polypharmacy Using Data from a Health Administrative Database: A Comparison of Results Obtained Employing Different Algorithms. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf*
127. Kim H-A, Shin J-Y, Kim M-H, Park B-J. Prevalence and Predictors of Polypharmacy among Korean Elderly. *Quinn TJ, éditeur. PLoS ONE*. 10 juin 2014;9(6):e98043.
128. Barnett K, McCowan C, Evans JMM, Gillespie ND, Davey PG, Fahey T. Prevalence and outcomes of use of potentially inappropriate medicines in older people: cohort study stratified by residence in nursing home or in the community. *BMJ Qual Saf*. 1 mars 2011;20(3):275-81.

129. Monégat M, Sermet C. La polymédication : définitions, mesures et enjeux, revue de la littérature, et tests de mesure. Questions d'économie de la santé. 2014. Institut de recherche et documentation en économie de la santé.
- 129bis. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Les dépenses de santé en 2018, résultats des comptes de la santé. Panoramas de la DREES santé.
130. Nobili A, Marengoni A, Tettamanti M, Salerno F, Pasina L, Franchi C, et al. Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: Results from the REPOSI study. Eur J Intern Med. déc 2011;22(6):597-602.
131. Sganga F, Landi F, Ruggiero C, Corsonello A, Vetrano DL, Lattanzio F, et al. Polypharmacy and health outcomes among older adults discharged from hospital: Results from the CRIME study. 2014;6.
132. Hovstadius B, Åstrand B, Petersson G. Dispensed drugs and multiple medications in the Swedish population: an individual-based register study. BMC Clin Pharmacol. déc 2009;9(1):11.
133. Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The Influence of Educational Level on Polypharmacy and Inappropriate Drug Use: A Register-Based Study of More Than 600,000 Older People: POLYPHARMACY AND INAPPROPRIATE DRUG USE IN THE ELDERLY. J Am Geriatr Soc. janv 2009;57(1):62-9.
134. Fincke BG, Snyder K, Cantillon C, Gaehde S, Standring P, Fiore L, et al. Three complementary definitions of polypharmacy: methods, application and comparison of findings in a large prescription database. Pharmacoepidemiol Drug Saf. févr 2005;14(2):121-8.
135. Grimmsmann T, Himmel W. Polypharmacy in primary care practices: an analysis using a large health insurance database. Pharmacoepidemiol Drug Saf. déc 2009;18(12):1206-13.

136. Maggiore RJ, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in Older Adults with Cancer. *The Oncologist*. mai 2010;15(5):507-22.
137. Gillette C, Prunty L, Wolcott J, Broedel-Zaugg K. A new lexicon for polypharmacy: Implications for research, practice, and education. *Res Soc Adm Pharm*. mai 2015;11(3):468-71.
138. Medeiros-Souza P, Santos-Neto LL dos, Kusano LTE, Pereira MG. Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. *Rev Saude Publica*. déc 2007;41(6):1049-53.
139. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. avr 2012;60(4):616-31.
140. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: 2019 AGS BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL. *J Am Geriatr Soc*. avr 2019;67(4):674-94.
141. Huang Y, Zhang L, Huang X, Liu K, Yu Y, Xiao J. Potentially inappropriate medications in Chinese community-dwelling older adults. *Int J Clin Pharm* . 5 févr 2020
142. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. juill 2015;71(7):861-75.
143. Caucat M, Zacarin A, Rousseau V, Montastruc J-L, Bagheri H. The Cost of Potentially Inappropriate Medications in Nursing Homes in West Occitanie. *Pharmacy*. 11 mars 2020;8(1):39.
144. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. oct 1992;45(10):1045-51.

145. Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM, et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol.* août 1994;47(8):891-6.
146. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly. *Dtsch Aerzteblatt Online.* 9 août 2010
147. Gao L, Maidment I, Matthews FE, Robinson L, Brayne C, Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Medication usage change in older people (65+) in England over 20 years: findings from CFAS I and CFAS II. *Age Ageing.* 01 2018;47(2):220-5.
148. Slater N, White S, Venables R, Frisher M. Factors associated with polypharmacy in primary care: a cross-sectional analysis of data from The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *BMJ Open.* mars 2018;8(3):e020270.
149. Parian A, Ha CY. Older Age and Steroid Use Are Associated with Increasing Polypharmacy and Potential Medication Interactions Among Patients with Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis.* avr 2015;1.
150. Aubert CE, Streit S, Da Costa BR, Collet T-H, Cornuz J, Gaspoz J-M, et al. Polypharmacy and specific comorbidities in university primary care settings. *Eur J Intern Med.* nov 2016;35:35-42.
151. Feng X, Tan X, Riley B, Zheng T, Bias T, Sambamoorthi U. Polypharmacy and Multimorbidity Among Medicaid Enrollees: A Multistate Analysis. *Popul Health Manag.* avr 2018;21(2):123-9.
152. Nguyen TN, Ngangue P, Haggerty J, Bouhali T, Fortin M. Multimorbidity, polypharmacy and primary prevention in community-dwelling adults in Quebec: a cross-sectional study. *Fam Pract.* 18 nov 2019;36(6):706-12.

153. Johnell K, Klarin I. The Relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600 000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf.* 2007;30(10):911-8.
154. Lindblad CI, Hanlon JT, Gross CR, Sloane RJ, Pieper CF, Hajjar ER, et al. Clinically important drug-disease interactions and their prevalence in older adults. *Clin Ther.* août 2006;28(8):1133-43.
155. Pedrós C, Formiga F, Corbella X, Arnau JM. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol.* févr 2016;72(2):219-26.
156. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, Cucchi E, Bresciani A, Sottocorno M, et al. Medication Non-Adherence Among Elderly Patients Newly Discharged and Receiving Polypharmacy. *Drugs Aging.* avr 2014;31(4):283-9.
157. Laflamme L, Monárrez-Espino J, Johnell K, Elling B, Möller J. Type, Number or Both? A Population-Based Matched Case-Control Study on the Risk of Fall Injuries among Older People and Number of Medications beyond Fall-Inducing Drugs. Icks A, éditeur. *PLOS ONE.* 27 mars 2015;10(3):e0123390.
158. Rawle MJ, Cooper R, Kuh D, Richards M. Associations Between Polypharmacy and Cognitive and Physical Capability: A British Birth Cohort Study: Polypharmacy, Cognitive and Physical Capability. *J Am Geriatr Soc.* mai 2018;66(5):916-23.
159. George C, Verghese J. Polypharmacy and Gait Performance in Community-dwelling Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* sept 2017;65(9):2082-7.

160. Wang R, Chen L, Fan L, Gao D, Liang Z, He J, et al. Incidence and Effects of Polypharmacy on Clinical Outcome among Patients Aged 80+: A Five-Year Follow-Up Study. *PLOS ONE*. 10 nov 2015;10(11):e0142123.
161. Park H-Y, Park J-W, Song HJ, Sohn HS, Kwon J-W. The Association between Polypharmacy and Dementia: A Nested Case-Control Study Based on a 12-Year Longitudinal Cohort Database in South Korea. *PLOS ONE*. 5 janv 2017;12(1):e0169463.
162. Vetrano DL, Villani ER, Grande G, Giovannini S, Cipriani MC, Manes-Gravina E, et al. Association of Polypharmacy With 1-Year Trajectories of Cognitive and Physical Function in Nursing Home Residents: Results From a Multicenter European Study. *J Am Med Dir Assoc*. août 2018;19(8):710-3.
163. Lu W-H, Wen Y-W, Chen L-K, Hsiao F-Y. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *Can Med Assoc J*. 3 mars 2015;187(4):E130-7.
164. Mueller C, Molokhia M, Perera G, Veronese N, Stubbs B, Shetty H, et al. Polypharmacy in people with dementia: Associations with adverse health outcomes. *Exp Gerontol*. juin 2018;106:240-5.
165. Payne RA, Abel GA, Avery AJ, Mercer SW, Roland MO. Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care: Polypharmacy and hospitalization. *Br J Clin Pharmacol*. juin 2014;77(6):1073-82.
166. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, Gu X, Schweizer ML. Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc*. nov 2017;57(6):729-738.e10.
167. Fuentes A, Pineda M, Venkata K. Comprehension of Top 200 Prescribed Drugs in the US as a Resource for Pharmacy Teaching, Training and Practice. *Pharmacy*. 14 mai 2018;6(2):43.

- 167bis. Cavalié P, Djeraba A. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Rapport de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Juin 2014
168. Bechman K, Clarke BD, Rutherford AI, Yates M, Nikiphorou E, Molokhia M, et al. Polypharmacy is associated with treatment response and serious adverse events: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 oct 2019;58(10):1767-76.
169. Filkova M, Carvalho J, Norton S, Scott D, Mant T, Molokhia M, et al. Polypharmacy and Unplanned Hospitalizations in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. déc 2017;44(12):1786-93.
170. González-Gamboa LM, Barocio-Ramírez AK, Rocha-Muñoz AD, de Santos-Ávila F, Meda-Lara RM, González-López L, et al. Disease Activity Score on 28 Joints and Polypharmacy Are Independent Predictors for Health-Related Quality of Life Evaluated by INCAVISA in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. déc 2016;22(8):399-404.
171. Lourenço M.A., Carli F.V.B.O., de Assis M.R. Characterization of falls in adults with established rheumatoid arthritis and associated factors. *Adv Rheumatol Lond Engl*. 2018;58(1):16.
172. Bagatini F, Blatt CR, Maliska G, Trespash GV, Pereira IA, Zimmermann AF, et al. Potential drug interactions in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. févr 2011;51(1):20-39.
173. Gomides APM, Albuquerque CP, Santos ABV, Amorim RBC, Bértolo MB, Júnior PL, et al. High Levels of Polypharmacy in Rheumatoid Arthritis—A Challenge Not Covered by Current Management Recommendations: Data From a Large Real-Life Study. *J Pharm Pract*. 26 août 2019;089719001986915.
174. Ma SN, Zaman Huri H, Yahya F. Drug-related problems in patients with rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. mars 2019;Volume 15:505-24.

175. Treharne GJ, Douglas KMJ, Iwaszko J, Panoulas VF, Hale ED, Mitton DL, et al. Polypharmacy among people with rheumatoid arthritis: the role of age, disease duration and comorbidity. *Musculoskeletal Care*. déc 2007;5(4):175-90.
- 175bis. Benamar S, Morel J et al. Impact de la polymédication sur la réponse thérapeutique et la survenue d'évènements indésirables dans la polyarthrite rhumatoïdézente : données extraites de la cohorte ESPOIR. Thèse université de Montpellier-Nîmes, soutenue le 7 octobre 2020.
176. Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tannenbaum C. Prevalence and Risk of Potential Cytochrome P450-Mediated Drug-Drug Interactions in Older Hospitalized Patients with Polypharmacy. *Ann Pharmacother*. mars 2013;47(3):324-32.
177. Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. sept 2010;19(9):901-10.
178. Fletcher PC, Berg K, Dalby DM, Hirdes JP. Risk Factors for Falling Among Community-Based Seniors: *J Patient Saf*. juin 2009;5(2):61-6.
179. Damián J, Pastor-Barriuso R, Valderrama-Gama E, de Pedro-Cuesta J. Factors associated with falls among older adults living in institutions. *BMC Geriatr*. déc 2013;13(1):6.
180. Hovstadius B, Petersson G. The impact of increasing polypharmacy on prescribed drug expenditure—A register-based study in Sweden 2005–2009. *Health Policy*. févr 2013;109(2):166-74.
181. Rossi MI, Young A, Maher R, Rodriguez KL, Appelt CJ, Perera S, et al. Polypharmacy and health beliefs in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother*. déc 2007;5(4):317-23.
182. Cleutjens F., Boonen A., Van Onna M. Are older RA patients frail, or lonely and depressed? *Ann Rheum Dis*. 2018

183. Cross RK, Wilson KT, Binion DG. Polypharmacy and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* mai 2005;21(10):1211-6.

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne 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.*

- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) 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 (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

Résumé

Titre :

Impact de la polymédication sur l'activité clinique et sur le handicap fonctionnel dans la polyarthrite rhumatoïde : revue systématique de la littérature et méta-analyse.

Introduction :

La polymédication (PM) définit l'utilisation par un même individu de plusieurs médicaments. La prévalence de la polymédication est en augmentation depuis ces dernières années avec l'allongement de l'espérance de vie et le traitement des pathologies qui se développent avec l'âge. Les maladies chroniques comme la PR exposent encore plus au risque de polymédication par le traitement de la maladie et des comorbidités qui sont souvent associées. Cette polymédication pourrait impacter l'efficacité des traitements de la PR. L'objectif de cette revue de la littérature et méta-analyse est d'étudier l'impact de la PM sur l'activité clinique et fonctionnelle de la PR.

Méthode :

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature sur les bases de données MEDLINE, EMBASE, COCHRANE et les abstracts récents des congrès européens et américains jusqu'à février 2019. Nous avons retenu les articles qui étudiaient l'effet de la polymédication sur l'activité clinique et fonctionnelle de polyarthrite rhumatoïde. Les DAS28 et les HAQ ont été recueillis et regroupés pour méta-analyse.

Résultat :

La recherche bibliographique a identifié 602 articles, 8 articles ont été inclus dans la revue systématique et 3 articles (n=23160 patients) dans la méta-analyse. La majorité des articles mette en évidence un impact négatif de la PM sur l'activité clinique et fonctionnelle de la PR. La PM est aussi associée à une moins bonne réponse clinique lors de l'introduction d'un traitement biologique. Cette revue retrouve une hausse du nombre d'interaction médicamenteuse et d'effets indésirables chez les patients polymédiqués atteints de PR. La méta-analyse montre dans le groupe polymédication un score DAS28 plus élevé mais non statistiquement significatif avec une différence de DAS28 à 0,37 (IC 95% -0,16-0,90), $p=0,17$ par rapport au groupe contrôle. Le score HAQ est statistiquement plus élevé dans le groupe polymédication avec une différence d'HAQ à 0,49 (IC 95% 0,14-0,84), $p=0,006$ par rapport au groupe contrôle.

Conclusion :

Cette revue systématique retrouve un impact négatif de la PM sur l'activité de la PR et la réponse à l'introduction d'un traitement de fond biologique. La méta-analyse montre une différence significative pour le score HAQ plus élevé chez les patients polymédiqués par rapport au groupe contrôle. Le score DAS28 est plus élevé mais non significatif chez les patients polymédiqués par rapport au groupe contrôle. Cependant l'hétérogénéité des articles et leur faible nombre incitent à une interprétation prudente des résultats. Des études complémentaires devront être réalisées dans le futur.

Mots clés : polyarthrite rhumatoïde, polymédication, comorbidités, revue systématique, réponse thérapeutique